

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences  
Studiengang Ökötrophologie

## **Einstellung von Diabetes Mellitus im Alter**

- Bachelorarbeit -

Tag der Abgabe: 29.06.2011

Vorgelegt von:

Nina Leida Christensen

Betreuende Prüfende:

Prof. Dr. Behr-Völtzer

Zweitprüfer:

Prof. Dr. Hamm

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Behr-Völtzer für ihre Betreuung und Beantwortung meiner Fragen danken sowie bei Herrn Prof. Dr. Hamm, der sich als Zweitprüfer zur Verfügung gestellt hat.

Ebenso danke ich meinem Bruder, dass er einen Blick auf meine Arbeit geworfen hat und meinem Vater, der immer meine grundsätzliche Motivationsquelle war.

| <b>Inhaltsverzeichnis</b>  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildungsverzeichnis .....  | V            |
| Tabellenverzeichnis .....  | VI           |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | VII          |
| <br>   |              |
| 1. Einleitung .....  | 1            |
| 2. Grundlagen des Diabetes mellitus und Diabetes mellitus im Alter .....                   | 3            |
| 2.1 Definition des Diabetes mellitus .....   | 3            |
| 2.2 Diagnostik des Diabetes mellitus .....   | 3            |
| 2.3 Diabetes mellitus Typ 1 .....  | 5            |
| 2.4 Diabetes mellitus Typ 2 .....  | 5            |
| 2.5 Diabetes mellitus im Alter .....   | 6            |
| 2.6 Krankheitsbilder im Alter .....  | 7            |
| 2.7 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus im Alter .....                                 | 8            |
| 2.8 Empfehlungen zur blutglukosesenkenden Therapie des Diabetes mellitus im<br>Alter ..... | 11           |
| 2.8.1 Nichtmedikamentöse Therapie .....  | 12           |
| 2.8.2 Medikamentöse Therapie .....   | 12           |
| 2.8.3 Kombinationstherapie .....   | 14           |
| 2.8.4 Insulin .....  | 14           |
| 3. Hypoglykämien .....   | 15           |
| 3.1 Definition .....   | 15           |
| 3.2 Häufigkeit .....   | 16           |
| 3.3 Ursachen .....   | 17           |
| 3.4 Hypoglykämie im Alter .....  | 17           |
| 3.5 Symptomatik .....  | 18           |
| 3.6 Folgen einer Hypoglykämie .....  | 19           |
| 3.7 Prävention der Hypoglykämie .....  | 21           |
| 3.8 Hypos - ein Schulungsprogramm .....  | 22           |
| 4. Studienlage .....   | 23           |
| 4.1 Methodik .....   | 23           |
| 4.2 Darstellung der Vorgehensweise .....   | 24           |
| 4.3 Evidenzbeurteilung mittels Härtegradermittlung .....                                   | 25           |
| 4.3.1 Vorgehensweise .....   | 25           |
| 4.3.2 Ergebnisse .....   | 27           |
| 4.4 Interne Validität .....  | 27           |

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 4.4.1 Vorgehensweise .....          | 27   |
| 4.4.2 Ergebnisse .....              | 28   |
| 4.5 Externe Validität .....         | 29   |
| 4.5.1 Vorgehensweise .....          | 29   |
| 4.5.2 Ergebnisse .....              | 30   |
| 4.6 Diskussion der Ergebnisse ..... | 35   |
| 5. Fazit .....                      | 38   |
| Zusammenfassung .....               | 42   |
| Abstract .....                      | 42   |
| <br>                                |      |
| Literaturverzeichnis .....          | VIII |
| Eidesstattliche Erklärung .....     | XIII |
| Anhang .....                        | IX   |

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abb. 1: DMP Diabetes mellitus Typ 2 – Begleiterkrankungen.....17

| <b>Tabellenverzeichnis</b>   | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tab. 1: Kriterien für die Diagnose von Störungen des Glukosestoffwechsels .....  | 13           |
| Tab. 2: Geriatrische Syndrome mit Wechselwirkungen zum Diabetes .....  | 16           |
| Tab. 3: Folgeerkrankungen bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus .....   | 19           |
| Tab. 4: Empfehlungen der DDG bzgl. Der medikamentösen Therapie des Diabetes<br>mellitus im Alter .....   | 21           |
| Tab. 5: Hypoglycemic episodes der VADT-Studie .....  | 24           |
| Tab. 6: Zusammenfassung der Studie “Hypoglycemic Episodes and Risk of<br>Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes mellitus” .....           | 28           |
| Tab. 7: Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden<br>bei einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten ..... | 34           |
| Tab. 8: Ergebnisse der Evidenzbeurteilung mittels Härtegradermittlung .....  | 35           |
| Tab. 9: Ergebnisse der internen Validität .....  | 36           |
| Tab. 10: Ergebnisse der externen Validität .....   | 38           |
| Tab. 11: Zusammenfassung der ACCORD und ADVANCE-Studie .....   | IX           |
| Tab. 12: Patientencharakteristika zu Beginn der ACCORD-Studie .....  | XI           |
| Tab. 13: Primäre und sekundäre Endpunkte der ACCORD-Studie .....   | XIII         |
| Tab. 14: Patientencharakteristika zu Beginn des Follow-up der<br>ADVANCE-Studie .....  | XIV          |
| Tab. 15: Relative Effekte der Strategie einer Glukosekontrolle auf alle vordefinierten<br>primären und sekundären Endpunkte .....                  | XVI          |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|                |  |
|----------------|--|
| <b>ACCORD</b>  | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes  |
| <b>ADVANCE</b> | Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation  |
| <b>BE</b>      | Broteinheit – 1 BE entspricht 12 g Kohlenhydrate   |
| <b>COPD</b>    | Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung   |
| <b>DDG</b>     | Deutsche Diabetes Gesellschaft   |
| <b>DGG</b>     | Deutsche Gesellschaft für Geriatrie  |
| <b>HbA1c</b>   | Hb = roter Blutfarbstoff Hämoglobin; A = Typenbezeichnung des Hämoglobins; 1 = Verbindung des Hämoglobin mit Zucker; c = Stelle am Hämoglobin an der der Zucker gebunden ist |
| <b>HDL</b>     | High Density Lipoprotein   |
| <b>HLA-DR</b>  | Human Leukocyte Antigene   |
| <b>IFG</b>     | Impaired fasting glucose; abnorme Nüchtern glukose   |
| <b>LDL</b>     | Low Density Lipoprotein  |
| <b>NPH</b>     | Neutrales Protamin Hagedorn; Verzögerungsinsulin   |
| <b>OGTT</b>    | Oraler Glukose-Toleranz-Test   |
| <b>PAVK</b>    | Periphere arterielle Verschlusskrankheit   |
| <b>RCT</b>     | Randomized controlled trial  |
| <b>UKPDS</b>   | United Kingdom Prospective Diabetes Study  |

## Einleitung

Die Anzahl der Menschen mit Diabetes mellitus steigt kontinuierlich an. 1960 wurden das erste Mal Zahlen ermittelt, die aufzeigen, wie viele Menschen an Diabetes erkrankt waren. Im Jahr 2007 wurden mehr als 7 Millionen Bundesbürger aufgrund eines Diabetes mellitus behandelt. Hauptsächlich besteht der Zuwachs aus einer Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus, aber auch aufgrund einer früheren Diagnosestellung. Auffällig ist, dass der Diabetes mellitus bei älteren Menschen häufiger vorkommt. Bei 40 bis 59 Jährigen leiden 4 – 10% an Diabetes mellitus, bei Menschen ab 60 Jahren und älter sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, H., 2010, S.8f). Die Diagnose des Diabetes mellitus erfolgt durchschnittlich 10 Jahre nach Ausbruch der Krankheit. Ca. 90 bis 95% der Betroffenen leiden unter einem Diabetes mellitus Typ-1 (Danne, T., 2010, S. 5f).

Mit einem Diabetes mellitus gehen verschiedene Folge- und Begleiterkrankungen einher. Diese gilt es mit einem entsprechend eingestellten Blutzucker-Spiegel einzustellen bzw. die Entstehung zu verzögern. Die Folgen sind nicht nur körperliches Leid, sondern auch psychische Folgen, da die Lebensqualität dadurch erheblich vermindert werden kann. Um makro- und mikrovaskulären Erkrankungen entgegenzuwirken wird eine möglichst strenge Kontrolle des Blutzucker-Spiegels empfohlen.

Bei älteren Menschen muss eine Therapie des Diabetes mellitus gesondert betrachtet werden. Sie benötigen andere Behandlungskonzepte als junge Menschen mit Diabetes mellitus. Die Ursache dafür liegt an den Folgekrankheiten der Stoffwechselerkrankung der altersabhängigen Funktionsdefizite, Anfälligkeit für Hypoglykämien und nötige Einbeziehung Betreuenden. Beim älteren Patienten kommt es häufig aufgrund von Multimorbidität zu Behinderungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Besonderheiten des älteren Patienten führen dazu, dass andere Therapiekonzepte bei Diabetes mellitus empfohlen werden müssen (Hader et al., 13/2004, S. 32).

In dieser Arbeit wird zunächst die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus erläutert und wie diese sich im Speziellen auf die Lebensqualität älterer Patienten auswirkt. Es werden verschiedene Therapieoptionen aufgezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus. Ein großes Problem bei einer strengen Blutzucker-Einstellung stellt das Auftreten von Hypoglykämien dar. Das Ziel der Arbeit ist, die Frage zu beantworten, ob eine nahezu normoglykämische Einstellung auch bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus als sinnvoll zu erachten ist.

Der erste Teil der Arbeit liefert einen Überblick über die Grundlagen des Diabetes mellitus besonders in Bezug auf Diabetes mellitus im Alter und der entsprechenden Therapie.



Der zweite Teil der Arbeit erklärt den Begriff Hypoglykämie und welche Bedeutung dieser im Alter zukommt.

Im dritten Teil der Arbeit geht es um die Bedeutung einer möglichst normoglykämischen Einstellung. Es werden zwei Studien vorgestellt und anhand der Vorgehensweise evidenzbasierte Medizin bewertet.

## **2. Grundlagen des Diabetes mellitus und Diabetes mellitus im Alter**

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem Diabetes mellitus im Allgemeinen und mit dem Diabetes mellitus im Alter. Es wird die Diagnostik des Diabetes mellitus aufgezeigt und der Unterschied des Typ-1 und Typ-2 Diabetes mellitus. Weiter werden die Folgeerkrankungen im Alter beschrieben, die durch einen Diabetes mellitus entstehen können und welche Therapieformen angewendet werden können.

### **2.1 Definition des Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus ist ein Begriff für unterschiedliche Stoffwechselstörungen, die mit einer chronischen Hyperglykämie verbunden sind und mit einem erhöhten Risiko von Schäden und Funktionsstörungen verschiedener Organe. Die Ursache ist dabei eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides (Scherbaum, W.A., Waldhäusl, W., 2004, S. 16).

### **2.2 Diagnostik des Diabetes mellitus**

Kennzeichnend für den Diabetes mellitus ist ein erhöhter Blutglukosespiegel. Nach Diskussionen bezüglich der Problematik der Definition von Normalität und Diabetes mellitus, lieferte die WHO mehrere Fassungen der Definition bzw. Klassifikation. Die neuerlichen WHO-Kriterien von 1999 finden derzeit allgemeine Berücksichtigung, wobei die Diagnose-Kriterien gegenüber früheren Festlegungen für den Nüchtern-Blutzucker deutlich schärfer geworden sind. Liegen aber klassische Symptome einer Hyperglykämie vor, mit einem erhöhten Blutglukose-Spiegel nüchtern ( $\geq 110$  mg/dl kapillar) oder postprandial ( $\geq 200$  mg/dl kapillar) reicht dies zur Diagnose eines Diabetes mellitus aus. Der Glukose-Toleranz-Test, der früher häufig zur Diagnose verwendet wurde, wird heute nur noch beim Gestationsdiabetes und epidemiologisch-wissenschaftlichen Untersuchungen verwendet (Berger, M., Mühlhauser, I., 2003, S. 576).  
Tabelle 1 zeigt die Kriterien zur Diagnose eines gestörten Glukosestoffwechsels auf.

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose von Störungen des Glukosestoffwechsels  
(Scherbaum, W.A., Waldhäusl, W., 2004, S. 20)

|                   | <b>Plasmaglukose</b> |       |                 |       | <b>Vollblutglukose</b> |       |                 |       |
|-------------------|----------------------|-------|-----------------|-------|------------------------|-------|-----------------|-------|
|                   | <b>Venös</b>         |       | <b>kapillär</b> |       | <b>Venös</b>           |       | <b>kapillär</b> |       |
|                   | Mmol/l               | mg/dl | mmol/l          | mg/dl | Mmol/l                 | mg/dl | mmol/l          | mg/dl |
| <b>Nüchtern</b>   |                      |       |                 |       |                        |       |                 |       |
| <b>Diabetes</b>   | ≥ 7,0                | ≥ 126 | ≥ 7,0           | ≥ 126 | ≥ 6,1                  | ≥ 110 | ≥ 6,1           | ≥ 110 |
| <b>IFG*</b>       | ≥ 6,1                | ≥ 110 | ≥ 6,1           | ≥ 110 | ≥ 5,6                  | ≥ 110 | ≥ 5,6           | ≥ 110 |
| <b>oGTT** 2 h</b> |                      |       |                 |       |                        |       |                 |       |
| <b>Diabetes</b>   | ≥ 11,0               | ≥ 200 | ≥ 12,2          | ≥ 220 | ≥ 220                  | ≥ 180 | ≥ 11,0          | ≥ 200 |
| <b>IGT***</b>     | ≥ 7,8                | ≥ 140 | ≥ 8,9           | ≥ 160 | ≥ 6,7                  | ≥ 120 | ≥ 7,8           | ≥ 140 |

\* Abnorme Nüchternglukose („impaired fasting glucose“)

\*\* Oraler Glukose-Toleranz-Test (75 g Glukose in 300 ml Wasser über 3-5 min.)

\*\*\* Pathologische Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“)

Neben der spezifischen enzymatischen Blutglukosemessung zum definierten Zeitpunkt, kommen weitere Messungen zum Tragen. Diese sind u.a.:

- Messung der Ketonurie
- Analyse glykierter Proteine
- Glukosetoleranztest
- Stimulations- und Suppressionstest, mit Messungen von Blutglukose, Insulin und Proinsulin
- Messung von Insulinautoantikörpern, Antikörpern gegen Inselgewebe, Bestimmung der HLA-DR-Antigene
- HbA1c-Wert, Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Fibrinogen
- Messung einer Mikroalbuminurie

Der HbA1c-Spiegel gibt nach der Erstdiagnose des Diabetes mellitus einen Anhalt über das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung innerhalb der vorliegenden 6 bis 8 Wochen. Er spiegelt indirekt den durchschnittlichen Blutzuckerwert in dieser Zeit wieder und hat im Rahmen der Therapiekontrolle eine wichtige Rolle. Bei der Interpretation des HbA1c-Wertes muss aber berücksichtigt werden, dass Störparameter den Wert verfälschen können, wie u.a. Urämie, Alkoholismus, Bleivergiftung, hämolytische Anämie, Blutverlust oder Schwangerschaft. Daher müssten weitere Nachweisemethoden erfolgen, wie Fruktosamintest oder Bestimmung des glykierten Serumalbumins (Clemens A., et al., 1999, S. 123f).

### **2.3 Diabetes mellitus Typ-1**

Beim Typ-1 Diabetes mellitus spricht man auch von einem Insulinmangelsyndrom. Die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen der „Langerhans'schen Inseln“ werden durch einen Autoimmunprozess zerstört. Die Ursache der Krankheit ist eine genetische Prädisposition im Zusammenhang mit noch weitgehend unbekanntem Umweltfaktoren. Es wird vermutet, dass die Bedingungen der ersten Lebensjahre das Diabetesrisiko beeinflussen können. Diskutiert wird auch, ob Viruseffekte und bestimmte Eiweiße einen Einfluss haben. Die direkte Ursache der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen ist offenbar eine Inselentzündung. Der Typ-1 Diabetes manifestiert sich nach einem Verlust von 80 bis 90% der  $\beta$ -Zellmasse (Kolb, H., 2000, S. 247). Die Symptome des Typ-1 Diabetikers sind individuell verschieden. Meist besteht anhaltender Durst und häufiges Wasserlassen, ebenso wie gesteigerter Appetit und Gewichtsverlust. Die Insulinsekretion reicht nicht mehr aus. Es folgt ein erhöhter Blutzuckerspiegel, der wiederum Hyperosmolarität im Blut mit osmotischer Diurese bewirkt und somit die Durstzentren stimuliert. Beim Typ-1 Diabetes besteht ein Insulinmangel, folglich wird kein Glykogen aufgebaut und bei Energiebedarf können die Gegenspieler, wie z.B. Glukagon keine Glukose gewinnen. Insulin wird auch benötigt, um katabole Hormone und die Glukoneogenese zu hemmen, die durch die Gegenspieler ausgelöst wird. Die Glukoneogenese wird ständig weiter stimuliert, so dass es bis zu einem ketoazidotischen Koma kommen kann, was auch meist die erste Manifestation des Diabetes mellitus Typ-1 ist (Hien, P., 1997, S.25f).

### **2.4 Diabetes mellitus Typ-2**

Beim Typ-2-Diabetiker liegt eine Insulinresistenz vor. Die Insulinrezeptoren erlahmen, da der Insulinspiegel ständig zu hoch ist und der Zelle somit ständig zu viel Glukose angeboten wird. Bei einer Insulinresistenz ist die Ansprechbarkeit des Insulinrezeptors auf Insulin reduziert und die postrezeptoralen Mechanismen funktionieren langsamer (Hien, P., 1997, S. 30f). Die wesentlichen Ursachen des Typ-2-Diabetes mellitus sind die genetisch bedingte muskuläre und hepatische Insulinresistenz in Verbindung mit einer viszeralen Adipositas. Der Typ-2-Diabetiker ist gegenüber seinem körpereigenen Insulin unempfindlich, was zu einer Hyperinsulinämie führen kann. Die Anzahl der Insulinrezeptoren sinkt aufgrund eines hohen Insulinspiegels. Die Ursache liegt häufig an einer hyperkalorischen Ernährung, die dazu führt, dass ständig vermehrt Insulin freigesetzt wird. Der Bedarf an Insulin steigert sich aber wiederum, da die Insulinrezeptoren vermindert sind. Die Insulinkonzentration steigt und das bewirkt wiederum eine Verminderung der Insulinrezeptoren. Durch einen Hungerzustand oder

körperliche Aktivität kommt es zu einer Vermehrung der Insulinrezeptoren, was ein wichtiger Ansatz bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus darstellt (Kasper, H., 2004, S. 279).

## 2.5 Diabetes im Alter

Bei den meisten Menschen nimmt die Insulinsekretion der Beta-Zellen langsam ab und die Insulinresistenz steigt langsam an. Die Folge kann bei entsprechender Veranlagung und bauchbetonter Adipositas das sogenannte metabolische Syndrom sein mit Hyperglykämie, Hypertonie und Dislipidämie in unterschiedlichem Ausmaß. Beim älteren Patienten sind die diagnostischen Kriterien zur Feststellung des Diabetes mellitus dieselben wie bei den jüngeren Patienten. Der Diabetes mellitus Typ-2 ist die häufigste Diabetesform bei Älteren. 4 bis 15% der älteren mit Erstmanifestation des Diabetes mellitus und 21% der Insulin spitzenden haben einen sogenannten LADA-Diabetes (late autoimmune Diabetes in the adult), einen spät manifestierten Diabetes mellitus Typ-1 (Zeyfang, A., 2008, S. 167). 10% aller über 65-jährigen leiden an einem Diabetes mellitus und bis zu 40% der über 80-jährigen. Mehr als 40% aller Diabetiker sind über 65 Jahre alt, wobei der Diabetes mellitus bei 20% nach dem 65. Lebensjahr diagnostiziert wird. Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Todesursachen des Menschen über 65 Jahre. Typische Symptome der akuten Stoffwechsellage wie Polyurie oder Polydipsie fehlen beim Altersdiabetiker oder werden fehlgedeutet. Altersspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Müdigkeit werden oft eher dem Alter zugeschrieben, als dass ein Diabetes mellitus vermutet wird. Weiter treten subjektive Vergesslichkeit und Depressionen auf, sowie mnestiche Störungen. Infektionen oder Stoffwechsellagen wie Hypo- oder Hyperglykämie führen häufig zu Verwirrheitszuständen. Die Folge ist, dass oft erst eine Spätkomplikation zur Diagnose des Diabetes mellitus führt. Besteht eine Hypertonie, Übergewicht oder eine positive Familienanamnese, wird empfohlen nach einem Diabetes mellitus zu suchen. Die Erstmanifestation des Diabetes mellitus beim Altersdiabetiker ist häufig ein hyperosmolares Koma (Wettstein, 1997, S. 357ff).

Die Inzidenz des Diabetes mellitus steigt im Alter. Gründe dafür sind:

- Eine erhöhte Insulinresistenz infolge Adipositas
- Erhöhter Körperfettanteil
- Immobilisierung
- Begleiterkrankungen
- Medikamenteneinnahme
- Fortschreitend abnehmende Insulinsekretionsleistung der Beta-Zellen

Besonders bei geriatrischen Patienten > 80 Jahre, die normal- bis untergewichtig sind spielt letzterer Grund eine wichtige Rolle. Ein Insulinsekretionsdefekt manifestiert sich zunächst in einem gestörten postprandialen Glukosestoffwechsel. Um eine Glukosetoleranzstörung auszuschließen reicht folglich die Bestimmung der Nüchternblutglukose nicht aus. Beim Screening auf eine Glukosetoleranzstörung in der geriatrischen Praxis, sollte demnach zusätzlich der HbA1c-Wert berücksichtigt werden (Fasching, P., 2004, S. 109f).

## 2.6 Krankheitsbilder im Alter

Von Bedeutung im höheren Lebensalter sind die Auswirkungen des Diabetes mellitus auf die geriatrischen Syndrome, da diese sich wechselseitig beeinflussen, besonders Kontinenz, Mobilität, demenzielle und affektive Störungen. Daher ist es wichtig geriatrische Syndrome mit einer verbesserten Diabeteseinstellung zu therapieren. Bei einigen geriatrischen Syndromen geht man davon aus, dass diese durch die Diabeteseinstellung zu verbessern seien (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Geriatrische Syndrome mit Wechselwirkungen zum Diabetes (Zeyfang, A., 2008, S. 169)

| <b>Geriatrisches Syndrom</b> | <b>Zusammenhänge</b>   |
|------------------------------|--|
| Kontinenz                    | Besserer Blutzucker führt zu weniger Harnflut oder Dranginkontinenz  |
| Sinnesorgan                  | Bessere Diabeteseinstellung führt zu weniger Retinopathie und besserem Visus und Hörvermögen sowie besseren Selbstmanagementfähigkeiten  |
| Affekt/Depressionen          | Bei Depressionen besteht schlechtere Compliance, schlechtere HbA1c-Werte führen wiederum häufiger zu Depressionen  |
| Demenz                       | Bei Demenz kommt es zur schlechteren Diabeteseinstellung. Je schlechter die Stoffwechselführung, desto größer die kognitiven Leistungseinschränkungen, somit ist Schulung und Selbstmanagement unmöglich, Kontrollen sind erschwert. Bei Diabetikern treten Demenzen häufiger auf, als bei Nichtdiabetikern. |
| Stürze/Frakturen             | Häufigere Stürze bei Frauen mit Diabetes   |
| Dekubitus                    | Häufigere Dekubiti an den unteren Extremitäten   |

Weitere klinische Probleme bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern sind:

- Verdoppelte altersspezifische Mortalität
- Häufigste Ursache für eine erworbene Erblindung in der westlichen Welt
- Häufigeres Auftreten von Nierenerkrankungen
- Erhöhte Mortalität durch koronare Herzkrankheiten
- Deutlich gesteigerter Schweregrad der peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten
- Höheres Amputationsrisiko
- Verdoppelte Hospitalisierungsrate
- Erhöhte Pflegebedürftigkeit

(Fasching, P., 2004, S. 108)

## **2.7 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus im Alter**

Mit dem Diabetes gehen verschiedene Krankheiten einher. Die häufigsten Begleiterkrankungen sind Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas (Biermann, E., 2010, S. 49). Qualitätssicherungsbericht 2008 der nordrheinischen gemeinsamen Einrichtung leiden über 80% der an Diabetes mellitus Typ-2 Erkrankten unter einer arteriellen Hypertonie und über 50% an einer Fettstoffwechselstörung (siehe Abbildung 1). Weitere Komplikationen sind: koronare Herzkrankheit, PAVK, Herzinsuffizienz, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie (Hagen, et al., 2008, S. 54).

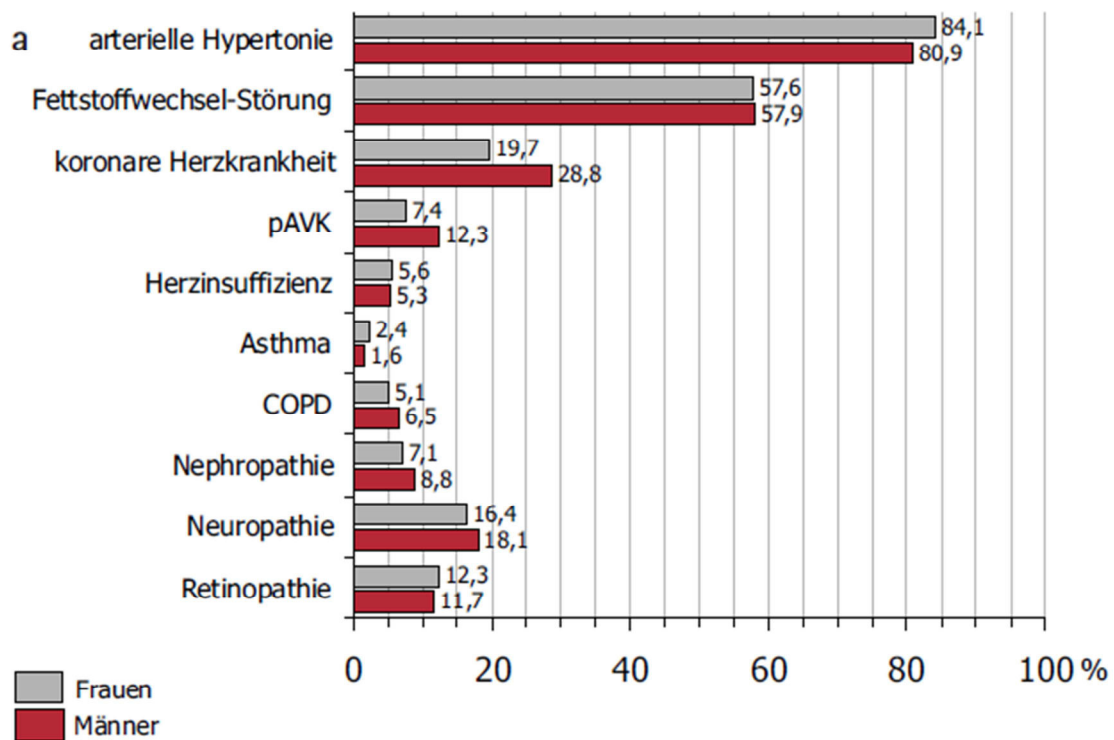


Abbildung 1: DMP Diabetes mellitus Typ 2 – Begleiterkrankungen  
(Hagen, et al., 2008, S. 50).

Begleiterkrankungen verstärken sich gegenseitig in ihrem Einfluss auf die gleichen Endorgane, vor allem Herz, Gehirn und in den Beinen, sowie in Niere und Augen. Die Begleiterkrankungen sind gleichzeitig Risikofaktoren für das Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall und Beinamputationen und auch für einen frühzeitigen Tod (Biermann, E., 2010, S. 51).

Als Spätkomplikationen werden arteriosklerotische Gefäßveränderungen bezeichnet. Man spricht hier auch von diabetischer Angiopathie. Unterschieden werden die Mikroangiopathien von den Makroangiopathien. Bei der diabetischen Makroangiopathie besteht bei den großen arteriellen Gefäßen eine Durchblutungsstörung. Es kann dadurch zu einer koronaren Herzkrankheit kommen, sowie Schlaganfällen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörung. Bei der diabetischen Mikroangiopathie besteht eine Durchblutungsstörung der Endabschnitte der arteriellen Strombahn. Sie manifestiert sich vorwiegend an der Netzhaut des Auges, die sogenannte Retinopathie und an der Niere, die sogenannte Nephropathie (Kasper, H., 2004, S. 282).

Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen benötigen in der Regel mehrere Jahre bis sie klinisch relevant sind und liegen bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ-2 oft bereits vor.



Ein Schlaganfall mit bleibenden Schäden kann dazu führen, dass die Alltagsfähigkeit und Lebensqualität sinkt. Periphere Durchblutungsstörungen können dazu führen, dass die Mobilität und das Sozialleben eingeschränkt sind. Besonders schlimm sind chronische Schmerzen, die die Lebensqualität des Patienten erheblich mindern. Makrovaskuläre Komplikationen beeinflussen im Alter stark die Lebensqualität. Ältere Menschen mit einem Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und eingeschränkter Belastbarkeit sind zum Teil pflegebedürftig oder leiden unter erschwerter Aktivität. Ein diabetisches Fußsyndrom führt oft zu einem Immobilitätssyndrom und durch den Kräfteverlust kann es zu Stürzen kommen mit nachfolgender Schenkelhalsfraktur und dem Ende der Mobilität. Wichtig ist es also, kardiovaskuläre Risikofaktoren zu behandeln, genauso wie eine gute Blutdruckeinstellung zur Vermeidung von Schlaganfällen und Krankenhausaufenthalten aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz (Zeyfang, A., 2008, S. 168f). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Verbindung von Erkrankungen bei älteren Menschen mit einem Diabetes mellitus auf.

Tabelle 3: Folgeerkrankungen bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus (Hader, C., et al., 13/2004, S. 36f)

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Relatives Sterberisiko</b>        | Bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern erhöht. Ursachen: meist koronare Herzkrankheiten und zerebrovaskuläre Erkrankungen  |
| <b>Schlaganfälle</b>                 | Zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus gegenüber Nichtdiabetikern   |
| <b>Retinopathie</b>                  | Häufigste diabetesspezifische Augenerkrankung und häufigste mikrovaskuläre Komplikation, aber keine altersabhängige Erkrankung                                  |
| <b>Diabetisches Fußsyndrom</b>       | Anstieg mit fortschreitendem Lebensalter bei Menschen mit Diabetes mellitus von: Ulzeration am Fuß, Amputation an Gliedmaßen, Todesfällen nach einer Amputation |
| <b>Neuropathische Beschwerden</b>    | Anstieg mit zunehmendem Alter bzw. zunehmender Krankheitsdauer  |
| <b>Herzfrequenzvariabilität</b>      | Nimmt mit dem Alter ab  |
| <b>Gastrointestinale Beschwerden</b> | Nicht immer diabetesspezifisch  |

Man nimmt an, dass eine normoglykämische Blutzuckereinstellung auch bei Älteren mit Diabetes mellitus in Bezug auf Komplikationen und Mortalität von Vorteil ist. Diabetesassoziierte Komplikationen und Befunde treten bis ins hohe Alter auf.

Ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfälle, periphere Gefäßkrankheiten und Retinopathie steigen mit zunehmendem Alter an. Bei jüngeren Menschen lassen sich kardiovaskuläre Endpunkte nur durch eine verbesserte Blutglukoseeinstellung nicht signifikant reduzieren, also ist davon auszugehen, dass dies auch auf ältere Diabetiker zutrifft. Jedoch könnte eine strikte Blutzuckereinstellung Wirkung zeigen. Eine Senkung der Blutglukose reduziert die Inzidenz der Schlaganfälle bei jüngeren Menschen mit Diabetes mellitus nicht, was wohl auch für ältere Menschen gelten mag. Eine Senkung des Blutdruckes mindert jedoch die Inzidenz der Schlaganfälle. Obwohl die Lebensqualität bei Diabetikern mit schmerzhafter Neuropathie gegenüber Diabetikern ohne Neuropathie und Nichtdiabetikern signifikant reduziert ist, werden Menschen mit Diabetes mellitus und chronischen Schmerzen oft nicht ausreichend behandelt. Durch intensive Glukosekontrolle lässt sich das Auftreten einer diabetischen Neuropathie im Alter vermutlich nicht reduzieren. Für Patienten mit über 70 Jahren gibt es heute verlässliche Referenzwerte zur Diagnose einer kardialen autonomen Neuropathie (Hader, C., et al., 13/2004, S. 36f)

## **2.8 Empfehlungen zur blutglukosesenkenden Therapie des Diabetes mellitus im Alter**

Für die meisten Menschen ist der Erhalt von Lebensqualität wichtig und verbunden mit Schmerzfreiheit und Vermeidung von Funktionseinschränkungen. Treten Folge- oder Begleiterkrankungen auf ist dies meist verbunden mit Funktionseinschränkungen und führt zu einem beschleunigten Verlust der Selbstständigkeit und zu stationärer Pflegebedürftigkeit. Eine gute Einstellung der Blutglukose ist daher wichtig, wird aber nicht immer durchgeführt, da die Patienten oft Angst vor Hypoglykämien und Stürzen haben. Leitlinien sind in Bezug auf die Behandlungsziele wichtig, wobei man sich aber nicht stur daran orientieren sollte, gerade bei älteren Patienten. Nötig sind Leitlinien für ältere Menschen, wie die Evidenzbasierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus im höheren Alter der DDG und DGG, wobei im Folgenden bei den dargestellten Therapieoptionen Bezug auf die Empfehlungen aus der genannten Leitlinie Bezug genommen wird. Es muss eine individuelle Betrachtungsweise erfolgen und eine Betrachtung der Multimorbidität, des individuellen Funktionszustands, des sozialen Umfelds und der individuellen Lebensperspektive, um nicht am Patienten vorbei zu behandeln (Zeyfang, A., et al., 2008, S. 172f).

### **2.8.1 Nichtmedikamentöse Therapie**

Die DDG empfiehlt dem älteren Menschen mit Diabetes mellitus körperliche Bewegung, je nachdem, wie es dem Patienten noch möglichst ist. Wichtig ist es dabei, vorher Begleiterkrankungen abzuklären. Durch physische Aktivität kann es dem älteren Menschen, neben einer verbesserten peripheren Insulinempfindlichkeit, positiven Effekten auf Serumlipiden, Blutdruck und Körpergewicht, zu seelischem Wohlbefinden und zu Verbesserungen der Mobilität verhelfen (Hader, C., et al., 13/2004, S. 43).

Aber nicht nur zur positiven Beeinflussung der Stoffwechselsituation ist eine systematische Bewegungstherapie sinnvoll, sondern mehr zur Vermeidung von Stürzen, da im Alter die auftretende Sarkopenie durch das Vorliegen des Diabetes mellitus noch verstärkt ist (Zeyfang, A., 2008, S. 174).

In Bezug auf die Ernährung empfiehlt die DDG sich an die Prinzipien der DGE zu halten und eine ausgewogene bedarfsabgepasste Mischkost zu sich zu nehmen.

Die Kalorienzufuhr sollte ebenfalls dem Bedarf angepasst werden. Spezielle Diabetesdiäten werden nicht empfohlen (Hader, C., et al., 13/2004, S. 43).

Zu beachten ist aber bei älteren Menschen das häufige Vorliegen von Fehl- und Mangelernährung, Einschränkungen der Kaufunktion, sowie eine bereits vorgegebene kalorien- und kohlenhydratarme Diät aufgrund von Übergewicht, die jahrelang nicht modifiziert wurde (Zeyfang, A., 2008, S. 174f).

### **2.8.2 Medikamentöse Therapie**

Eine medikamentöse Therapie kommt in Frage, wenn der Stoffwechsel der älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie ungenügend eingestellt ist. Dabei muss individuell das Hypoglykämierisiko und die Compliance der Medikamenteneinnahme betrachtet werden, sowie Kontraindikationen, regelmäßige Nahrungsaufnahme und Dosierungen, je nachdem welches Medikament verabreicht werden soll. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen der DDG bezüglich der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus im Alter.

Tabelle 4: Empfehlungen der DDG bzgl. Der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus im Alter (Hader, C., et al., 13/2004, S. 44ff)

|  |   |
|--|---|
| <b>Sulfonylharnstoffe</b>  | Bewirken Zunahme des Gewichts und führen zu Hypoglykämien. Empfohlen als Monotherapie bei Typ-2 Diabetes mellitus, wenn die nichtmedikamentöse Therapie den Stoffwechsel nicht ausreichend einstellen konnte, kein Übergewicht vorliegt oder Metformin bei einem Übergewichtigem nicht vertragen wird. Wichtig: Patient und Betreuer müssen über das Hypoglykämierisiko geschult sein und regelmäßige Kontrollen von Kontraindikationen müssen stattfinden.         |
| <b>Glinide</b>   | Ähnlich wie Sulfonylharnstoffe, d.h. ähnliche Senkung des HbA1c-Wertes und Nüchternplasmaglukose. Aufgrund mangelnder Langzeitstudien bei Älteren nur eingeschränkt empfohlen.  |
| <b>Metformin</b>   | In der UKPDS-Studie zeigte Metformin bei übergewichtigen Patienten mittleren Alters mit Diabetes mellitus eine signifikante Senkung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Gewicht blieb konstant. Nicht empfohlen bei: eingeschränkter Nierenfunktion, Leberinsuffizienz und bei Risiko zu erhöhten Laktatwerten. Wirksam bei Älteren mit Kriterien für das metabolische Syndrom. Wichtig: Beobachtung von Kontraindikationen bei längerfristiger Therapie |
| <b>PPAR-<math>\gamma</math>-Liganden (Glitazone, Thiazolidindione)</b> | Keine Langzeitstudien zur Verwendung von Gliniden bei älteren Menschen, daher nur eingeschränkt empfohlen. Bei Patienten mittleren Alters wirken sie auf den HbA1c-Wert wie Metformin und Sulfonylharnstoffe.   |
| <b>Alpha-Glukosidase-Inhibitoren</b>                                   | Keine Langzeitstudien zur Verwendung von Gliniden bei älteren Menschen, daher nur eingeschränkt empfohlen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen muss die Dosierung einschleichend und individuell erfolgen. Zugelassen in Verbindung mit einer Diät oder einer Diät und anderen blutzuckersenkenden Therapieformen.  |

### **2.8.3 Kombinationstherapie oraler Antidiabetika**

Es gibt unterschiedliche Kombinationstherapien mit oralen Antidiabetika, die bei Patienten mittleren Alters eine zusätzliche Senkung des HbA1c-Werte bewirken im Vergleich zu einer Monotherapie. Es gibt aber keine Studienergebnisse von Kombinationstherapien bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus. (Hader, C., et al., 13/2004, S. 46).

### **2.8.4 Insulin**

Für eine Insulintherapie bei älteren Menschen liegen ebenfalls nur wenige Studien vor. Bei einer Insulintherapie muss auch der ältere Patient vorher ein strukturiertes Behandlungs- und Schulungsprogramm unterlaufen. Ein limitierender Faktor bei der Therapie mit Insulin sind Hypoglykämien, wobei angenommen wird, dass die Rate der Hypoglykämien bei älteren Patienten noch höher liegt, als bei Patienten mittleren Alters. Eine Behandlung mit Insulin sollte erfolgen, wenn durch eine modifizierte Ernährungstherapie und/oder oraler Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht werden kann. Empfehlenswert bei den meisten älteren Diabetikern sind zwei Injektionen eines vorgemischten Insulins am Tag, da mit der Anzahl der Insulininjektionen eine Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Bei flexibler Lebensführung wird die Alternative mit einer supplementären Insulintherapie empfohlen oder in Einzelfällen eine intensivierete Insulintherapie oder die einmalige Applikation eines NPH-Insulins zu Nacht. Zu den Insulinanaloga gibt es noch keine Studien über den klinischen Nutzen bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus.

Es gibt für ältere Diabetiker noch keinen Nachweis über die Effektivität und Sicherheit für Unterschiede zwischen Insulinmonotherapie und einer Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Insulin. Die Kombination ist aber bei älteren Diabetikern möglich, wobei die Vorteile gegenüber einer zweimal täglichen Insulininjektion bisher noch nicht nachgewiesen werden konnte (Hader, C., et al., 13/2004, S. 46).

### **3. Hypoglykämie**

Um langfristige Komplikationen und eine frühzeitige Mortalität des Diabetes mellitus zu verhindern, ist eine normnahe Blutzuckereinstellung erforderlich. Jedoch besteht bei einer Insulintherapie, aber auch bei einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen die Gefahr einer Hypoglykämie aufgrund von Therapiefehlern oder als Nebenwirkung der Therapie. Bei Patienten können wiederkehrende Hypoglykämien Ängste auslösen, so dass normnahe Blutzuckerwerte vermieden werden (Badenhoop, K., Bojunga, J., Usadel, K.-H., 2003, S. 400f). Das Risiko einer schweren Hypoglykämie nimmt mit dem Alter exponentiell zu, wobei die Inzidenz bei der Therapie mit Insulin höher ist, als bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöht sich, wenn mehr als 5 Medikamente eingenommen werden, bei Medikamentenfehdosierungen, diätetischen Fehlern, körperliche Anstrengung und Alkoholkonsum (Hader C., et al., 13/2004, S. 48).

#### **3.1 Definition**

Eine Hypoglykämie wird bei Nichtdiabetikern und Diabetikern unterschiedlich definiert. Bei einem Nichtdiabetiker spricht man von einer Hypoglykämie, wenn der Blutglukose-Spiegel bei unter 40 mg% liegt bzw. bei unter 50 mg% und vorhandenen Symptomen. Liegt ein Diabetes vor, können bei einer hohen Blutglukoseeinstellung bereits bei Werten von 100 mg% Hypoglykämiesymptome auftreten. Und andersherum können bei Diabetikern mit einer niedrigen Blutglukoseeinstellung auch bei einem Blutglukosewert von 30 mg% die Symptome fehlen bzw. werden nicht wahrgenommen. Daher erscheint es sinnvoll, den Schweregrad der Hypoglykämie einzuteilen. Eine asymptomatische Hypoglykämie wird subjektiv nicht erlebt. Eine milde Hypoglykämie wird durch neurologische und vegetative Symptome bemerkt, beeinträchtigt aber die normale Aktivität nicht. Eine moderate Hypoglykämie verursacht eine ausgeprägte Symptomatik mit Störung der motorischen, kognitiven und psychischen Funktion. Hierbei kann der Patient noch reagieren und sich selbst helfen. Eine schwere Hypoglykämie kann ein Koma, einen zerebralen Krampfanfall oder eine andere schwere neurologische Störung auslösen. Der Patient ist dann auf fremde Hilfe angewiesen (Mühlhauser, I., 2000, S.370f).

### 3.2 Häufigkeit

Patienten, die konventionell behandelt werden, erleiden ca. einmal wöchentlich eine milde Hypoglykämie, während Patienten, die intensiviert behandelt werden ca. zweimal wöchentlich eine milde Hypoglykämie erleiden. Es gibt unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien. Es wird von einer Inzidenz bei einer intensivierten Insulintherapie von 10% und auch von 25% berichtet. Es wird angegeben, dass schwere Hypoglykämien bei einem Typ-1-Diabetiker häufiger vorkommen, als beim Typ-2-Diabetiker, der eine aggressive Insulintherapie erhält. Etwa 4% der Typ-1-Diabetiker sterben im Zusammenhang mit einer Hypoglykämie (Mühlhauser, I., 2000, S.370).

Bei der VADT-Studie ging es ähnlich wie bei der ACCORD und der ADVANCE-Studie (siehe Kapitel 4) darum, den HbA1c-Wert der Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zu senken entweder mit einer Standardtherapie oder einer intensivierten Therapie, wobei die intensiv behandelten mehr Hypoglykämien aufwiesen als die Patienten der Standardtherapie (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Hypoglykämische Vorfälle der VADT-Studie (Duckworth, W., et al., 2009, S.136)

| <b>Variable</b>                                      | <b>Standard Therapie<br/>(N=899)</b><br>Vorfall/100 Patient-yr | <b>Intensive Therapie<br/>(N=892)</b><br>Vorfall/100 Patient-yr |
|--|--|---|
| Vorfall mit vermindertem Bewusstsein                 | 3  | 9   |
| Vorfall mit totalem Bewusstseinsverlust              | 1  | 3   |
| Nächtliche Vorfälle                                  | 44   | 152   |
| Vorfälle insgesamt                                   |  |   |
| Mit Symptomen  | 383  | 1333  |
| Ohne Symptome  | 49   | 233   |
| Linderung durch Einnahme einer Mahlzeit oder Zucker  | 421  | 1516  |
| Messung der Blutglukose während des Vorfalls         | 348  | 1392  |
| Dokumentierte Blutglukose <50 mg/dl (2.8 mmol/Liter) | 52   | 203   |

### **3.3 Ursachen**

Die Ursachen einer Hypoglykämie sind vielfältig. Die Ursache kann im Pankreas liegen und z.B. durch einen Tumor hervorgerufen werden oder durch metabolische Ursachen entstehen, wie Unterernährung, physische Belastung, verminderte Glukoneogenese (Starke, A.A.R., Saddig, C., 2000, S. 776). Es kann zu einer Hypoglykämie kommen, wenn die Insulindosis gesteigert wird, ohne dass die Kohlenhydrataufnahme gesteigert wird oder der Patient senkt die Zufuhr an Kohlenhydraten bei gleich bleibender Insulindosis, d.h. die Abstimmung von Kohlenhydraten und Insulingabe bzw. oralen Antidiabetika ist unzureichend. Bei einer Blutglukose von unter 60 mg/dl kann es zu einem hypoglykämischen Schock kommen, d.h. zu Bewusstseinsstörungen, Schweißausbrüchen und Zittern. Eine reaktive Hypoglykämie tritt nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit auf. Man unterscheidet sie von idiopathischen Hypoglykämien, bei denen die Ursache nicht nachzuweisen ist (Kasper, H., 2004, S. 281f).

Die Ursachen einer Hypoglykämie beim Diabetes mellitus liegen hauptsächlich in einer inadäquat hohen Insulinkonzentration, durch Fehler bei der Blutzuckerbestimmung, Verwechslung der Insulindosen oder Injektionen zu hoher Insulindosen. Weiter kann eine Hypoglykämie durch einen verringerten Insulinbedarf entstehen, wenn das Gewicht reduziert wurde, mehr Muskelarbeit, Erholung von Erkrankungen oder Operationen. Verspätete oder zu geringe Nahrungsaufnahme und Hemmung der hepatischen Glukoneogenese durch Alkoholzufuhr kann ebenfalls zu einer Hypoglykämie führen. Seltener gehen Erkrankungen wie Hypothyreose, Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz mit einer Hypoglykämie einher (Badenhoop, K., Bojunga, J., Usadel, K.-H., 2003, S. 401).

### **3.4 Hypoglykämie im Alter**

Eine Hypoglykämie kann sehr störend sein für ältere Menschen mit unvorhersehbaren Schwindelanfällen, Ohnmachtsanfällen und Stürzen. Sie beeinträchtigen das Selbstbewusstsein und führen wohlmöglich dazu, dass diese ihr Heim aufgeben und in ein Pflegeheim gehen oder sie landen im Krankenhaus, da ernste Symptome auftreten wie ein hypoglykämisches Koma oder chronischer Verwirrtheit, wobei die Hypoglykämie nicht unbedingt gleich erkannt wird. Viele der Hypoglykämie-Episoden entstehen durch die Einnahme von Sulfonylharnstoffen. Ein herbeiführender Faktor ist die eingeschränkte Kohlenhydrataufnahme, deshalb sollten Patienten, die Sulfonylharnstoffe einnehmen, angewiesen werden, regelmäßig Kohlenhydrate über den Tag verteilt aufzunehmen. Andere begünstigende Faktoren sind Alkoholaufnahme und Diarrhoe. Die



Wechselwirkungen von Medikamenten können ebenfalls eine Hypoglykämie begünstigen. Ältere Menschen leiden besonders unter diesem Risiko, da sie eine schlechtere renale Funktion haben, was zu einer reduzierten Ausscheidung der Medikamente führt. Sulfonylharnstoffe mit einer kürzeren biologischen Halbwertszeit, wie Tolbutamide oder Gliclazide scheinen weniger Hypoglykämien zu verursachen als länger wirkende Medikamente, wie Glibenclamide oder Chlorpropamide und sollten präferiert verschrieben werden bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus. Patienten, die Insulin erhalten, haben ein höheres Risiko an Hypoglykämien zu leiden verglichen zu denen, die Sulfonylharnstoffe nehmen. Dies muss mitbetrachtet werden, wenn dem älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 Insulin empfohlen wird. Hypoglykämien treten beim Typ-2-Diabetiker seltener auf, aber bei einigen älteren Patienten kommt es zu unvorhersagbaren rezidivierenden Hypoglykämien. Oft gibt es dabei eine Verbindung zu kognitiver Beeinträchtigung. Andere prädisponierende Faktoren für Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine inakkurate Insulininjektion und häufige Nutzung von Insulin, welches nur einmal täglich injiziert werden sollte. Das führt oft zu unakzeptabler glykämischer Kontrolle und einer Zunahme von Hypoglykämien am Abend oder nachts (Finucane, P., Sinclair, A.J., 1995, S. 277f).

### **3.5 Symptomatik**

Die Symptome einer Hypoglykämie sind individuell unterschiedlich ausgeprägt, genauso wie die Dauer der Hypoglykämie und das Ausmaß. Am Ende steht das hypoglykämische Koma. Symptome können adrenerger Art sein, wie weite Pupillen, Unruhe, Zittern oder Übelkeit. Sie können zerebraler Art sein, wie Angst, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Koma, Krämpfe oder Lähmungen. Der Diabetiker sollte über diese Symptome aufgeklärt werden und bestenfalls unter kontrollierten Bedingungen eine Hypoglykämie erleben (Hien, P., 1997, S. 79f). Wichtig ist, dass die Symptome von dem Patienten wahrgenommen werden, da diese, wie oben beschrieben bei unterschiedlichen Blutglukose-Spiegeln auftreten können und individuell anders wahrgenommen werden und keine einheitliche Symptomatik besteht. Die Dauer eines Diabetes und die Anzahl erlebter Hypoglykämien wirken sich ebenfalls auf die Symptomatologie aus, so wird von 30% der Diabetespatienten berichtet, dass nach 10 Jahren Diabetesdauer sich die Symptomausbildung ändert. Das Symptomspektrum kann je nach Schwere der Hypoglykämie sehr breit auftreten. Besonders gefährdet sind Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen haben oder mit diuretischen Begleitmedikamenten behandelt werden, da die Serumkaliumkonzentration während einer Hypoglykämie fällt. Eine lange Diabetesdauer, ein niedriger HbA1c-Wert, wiederholte

Hypoglykämien und eine reduzierte  $\beta$ -adrenerge Sensitivität können zu einer Störung der Hypoglykämiewahrnehmung führen. Man nimmt an, dass ca.  $\frac{1}{4}$  der Patienten eine Wahrnehmungsstörung aufweisen, d.h. sie verlieren die Warnsymptome des autonomen Nervensystems vor dem Auftreten einer Neuroglykopenie. Diese Störung ist reversibel. Dabei muss durch bedarfsgerechte Insulindosierung für zwei bis drei Wochen eine Hypoglykämie vermieden werden. Dazu ist eine intensive Schulung des Patienten zum Thema Kohlenhydrataufnahme und Insulin/BE-Berechnung, Einschätzung von körperlicher Tätigkeit und Frühsymptome einer Hypoglykämie, nötig (Badenhoop, K., Bojunga, J., Usadel, K.-H., 2003, S. 402ff).

Beim älteren Diabetiker fehlen häufig die typischen Hypoglykämiesymptome. Im Vordergrund stehen Verhaltensänderungen, Verwirrheitszustände, Stürze und zerebrovaskuläre Störungen. Die Indikation zur blutzuckersenkenden medikamentösen Behandlung muss deshalb beim alten, polymorbiden Diabetiker kritisch erfolgen. Die Symptome einer Hypoglykämie sind bei der Therapie mit  $\beta$ -Blockern häufig weniger auffällig oder maskiert (Wettstein, A., 1997, S. 357). Ältere Menschen sind seltener fähig eine drohende Hypoglykämie zu erkennen und entsprechend zu reagieren, folglich sind sie anfälliger für physische Verletzungen, besonders weil sie auch öfter an Gleichgewichtsstörungen leiden oder an Osteoporose. Eine Fraktur der Hüfte oder des Handgelenks oder Lacerationen sind keine ungewöhnlichen Folgen eines Sturzes, der mit einer Hypoglykämie einhergeht. Eine spezielle Behandlung im Management der älteren Patienten, die gebrechlich sind oder zu Stürzen neigen und oft multiple medikamentöse Probleme haben, muss erfolgen (Finucane, P., Sinclair, A.J., 1995, S. 95f).

### **3.6 Folgen einer Hypoglykämie**

Es gibt Hinweise, dass eine zu strenge Diabeteseinstellung schädlich sein kann und zwar sollen schwere Hypoglykämien langfristig die Patienten am Zentralnervensystem schädigen können. In einer Metaanalyse kam man zu dem Ergebnisse, dass Demenz und kognitive Defekte eher bei schlecht eingestellten Diabetikern zu beobachten seien (Mehnert, H., 2010). Es gibt eine Kohortenstudie, die eine Assoziation von schweren Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2 Diabetes mellitus und einem erhöhten Risiko einer Demenz aufzeigte und somit belegte, dass bereits drei schwere Fälle einer Hypoglykämie bei älteren Patienten die Demenzrate verdoppelt. Unklar bleibt dabei aber, ob leichte Hypoglykämien das Risiko einer Demenz erhöhen (siehe Tabelle 6). Nicht nur die physische Gesundheit kann durch Hypoglykämien beeinträchtigt sein, sondern auch die mentale Gesundheit. Die Angst vor Hypoglykämien ist durchgehend

vorhanden. Besonders wenn die Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen sinkt und bei älteren Patienten mit einer langen Diabetesdauer, die leichte Hypoglykämien gar nicht mehr wahrnehmen können. Dann kann dies dazu führen, dass auch schwere Fälle häufiger auftreten und sich diese Patienten nicht mehr selbst helfen können. Dies beeinträchtigt die Diabetespatienten und vermindert die Lebensqualität zusätzlich zu der bestehenden Krankheit Diabetes mellitus und der Sorge um mögliche Folgekomplikationen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Studie "Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes mellitus" (Whitmer, R.A., et al., 2009, S.1)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Ausgangsfrage</b>             | Stellen Hypoglykämien ein Risikofaktor für Demenz bei älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dar?  |
| <b>Ziel</b>                      | Es sollte während eines Follow-up von 27 Jahren festgestellt werden, ob Hypoglykämien, die so schwer sind, dass ein Krankenhausaufenthalt notwendig ist, mit einem erhöhten Risiko einer Demenz bei älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zusammenhängen.   |
| <b>Design, Rahmen, Patienten</b> | Längsschnittkohortenstudie von 1980 bis 2007 mit 16667 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und Typ 2 Diabetes mellitus. Die Patienten waren alle Mitglieder in einem integrierten Gesundheitsversorgungssystem in Nordkalifornien.   |
| <b>Ergebnisse</b>                | Mindestens ein Hypoglykämievorfall pro Jahr bei 8,8 %. Demenzdiagnose während des Follow-up bei 11 %. Verglichen mit Patienten ohne Hypoglykämie hatten Patienten mit einem oder mehreren Vorfällen ein erhöhtes Risiko eine Demenzdiagnose erstellt zu bekommen. Das Risiko eine Demenz zu entwickeln bei Patienten mit oder ohne Hypoglykämievorfall betrug 2,39% pro Jahr. |
| <b>Schlussfolgerung</b>          | Bei älteren Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus waren vorherige schwere Hypoglykämievorfälle assoziiert mit einem erhöhten Risiko einer Demenz. Ob schwache hypoglykämische Vorfälle das Risiko einer Demenz erhöhen bleibt unbekannt.  |

### 3.7 Prävention der Hypoglykämie

Grundsätzlich wird jedem Patienten empfohlen sich schulen zu lassen. Die Schulung ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie. Zu dieser Therapie gehört:

- ein strukturiertes Schulungsprogramm
- häufiges Selbstmessen
- Früherkennung der Symptome
- Erkennung und Vermeidung der Risikofaktoren
- Einbeziehung von Angehörigen und Freunden.

Eine Schulung kann bei einem gut eingestellten Diabetiker dazu führen, dass Fälle schwerer Hypoglykämien abnehmen. Noch nicht abschließend geklärt ist, wie eine Therapie mit Insulinanaloga sich auf die Häufigkeit der Hypoglykämie auswirken. Verschiedene Studien geben entweder eine Abnahme der Hypoglykämien an oder zeigen keine Veränderung der Hypoglykämiehäufigkeit durch die Verwendung der Insulinanaloga. Einige Studien zeigten eine Abnahme der Hypoglykämiehäufigkeit bei der Verwendung der Insulinpumpe, wobei man verschiedene Patientengruppen schwer miteinander vergleichen kann. Der Diabetespatient, der eine Insulinpumpe erhält, erhält gleichzeitig eine intensive Schulung und ist in der Regel gut motiviert.

Durch eine langjährige Diabetesdauer, diabetische Neuropathie, häufige Hypoglykämien, niedrigem HbA1c-Wert, abgeschwächte  $\beta$ -adrenerger Sensitivität und durch eine intensivierete Insulintherapie kann es zu einer „Hypoglycemia unawareness“ kommen. Darunter versteht man eine Hypoglykämie, die sich nicht ankündigt, bzw. der Patient erlebt keine vorangehenden, warnenden Hypoglykämiesymptome und kann nicht mehr rechtzeitig geeignete Gegenmaßnahmen ergreifen. Bei der Therapie der „Hypoglycemia unawareness“ kommt es darauf an, Hypoglykämien zu vermeiden, die Blutglukoseeinstellung anzupassen und den Patienten zu schulen. Förderlich ist hierbei ein Blutglukosetagebuch, d.h. der Patient muss seine ermittelten Werte regelmäßig dokumentieren. Er muss für noch vorhandene, potentielle frühe Hypoglykämiesymptome sensibilisiert werden. Multizentrische Studien zeigten auf, dass nach einer Schulung zum Blutglukosewahrnehmungstraining sich die Blutglukosewahrnehmung deutlich verbesserte, auch bei Patienten mit einer „Hypoglycemia unawareness“ (Isermann B., et al., 1999, S. 334ff) (Klevesath, B., Isermann, B., Nawroth, P.P., 1999, S. 607f).

### 3.8 HyPOS

Ziel einer Insulintherapie sind möglichst normnahe HbA1c-Werte, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. Leichte Hypoglykämien sind dabei nur schwer ganz zu vermeiden. Bei einer Häufung von Hypoglykämien kann dies jedoch zu einer großen Belastung oder auch zu einer erheblichen Gefährdung kommen. Häufen sich Hypoglykämievorfälle werden die typischen Symptome immer später wahrgenommen, da der Körper sich an einen niedrigen Glukosespiegel gewöhnt. Das Problem dabei ist, dass der Diabetiker nicht mehr selbst gegensteuern kann und handlungsunfähig ist (Fath, R., 2004, S. 1273).

Unterzuckerungen sind bei einem Menschen mit Diabetes nicht selten. Sie werden besonders zu einem Problem, wenn sie häufig auftreten oder mit schwerwiegenden Folgen einhergehen. Hat der Diabetiker zudem Schwierigkeiten eine Hypoglykämie wahrzunehmen, kann dies zu einer Belastung im Alltag werden und zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen.

HyPOS ist ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm, das Menschen mit Diabetes hilft eine Hypoglykämie wieder besser wahrzunehmen, sie zu vermeiden und zu bewältigen. Das Programm richtet sich an Menschen, die eine Hypoglykämie schlecht oder sehr spät bemerken, häufig schwere Hypoglykämien erleiden, bei der sie sich nicht selbst helfen können, im Alltag gefährdet sind (z.B. im Straßenverkehr), Konflikte oder Ängste im Umgang mit einer Hypoglykämie haben oder durch eine Hypoglykämie in der Familie oder im Beruf stark belastet sind. Die Teilnehmer sollen lernen eine Hypoglykämie besser wahrzunehmen, sie zu vermeiden und besser zu bewältigen. Das heißt sie müssen u.a. ihre Selbstbeobachtung verbessern, ihre Wahrnehmung erster Symptome trainieren, neue Anzeichen entdecken und niedrige Werte früher erkennen. Angeboten werden diese Kurse von unterschiedlichen Einrichtungen, wie Arztpraxen, Ambulanzen, Kliniken, Krankenhäuser oder Schulungsvereine.

Das HyPOS Schulungsprogramm, entwickelt vom Forschungsinstitut FIDAM der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, wurde in einer randomisierten, kontrollierten Multi-Center-Studie auf seine Wirksamkeit hin geprüft. Nach sechs Monaten verbesserte sich die Hypoglykämiewahrnehmung bei den Teilnehmern der HyPOS im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant, genauso der Anteil milder Hypoglykämien und die Anzahl der schweren Hypoglykämien (FIDAM GmbH, HyPOS, unter: [www.hypos.de](http://www.hypos.de))

## 4. Studienlage

In diesem Kapitel soll anhand der aktuellen Studienlage gezeigt werden, ob eine Senkung des HbA1c-Wertes auf nahezu normnahe Werte eine derartige Risikosenkung der Folgeerkrankungen bewirkt, dass im Besonderen bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus die Nebenwirkungen wie Hypoglykämie in Kauf genommen werden können.

Bis vor kurzem war in Bezug auf die antidiabetische Therapie bei Typ-2-Diabetes mellitus klar, dass ein hoher Blutzuckerwert bzw. ein hoher Langzeitblutzuckerwert mit einem hohen Risiko für Spät komplikationen korreliert. Um diese Folgeerkrankungen zu verhindern, galt es, den HbA1c-Wert zu senken. Bereits 1998 wurde mit der UKPDS gezeigt, dass Diabetiker von der Blutzuckersenkung profitieren. Die Herausforderung der beiden Studien ACCORD und ADVANCE ist herauszufinden, um wie viel größer der Patientennutzen bei einer Senkung auf noch niedrigere HbA1c-Werte sein wird, wenn schon die Senkung des HbA1c-Wertes von 8,0% auf 7,4% mit Metformin die Herzinfarktrate und Gesamtsterblichkeit senkt (Ökonomie in der Praxis, 1/2011, S. 7)

### 4.1 Methodik

Die Grundlage zur folgenden Bewertung der Studien ACCORD und ADVANCE erfolgt in Anlehnung an das strukturierte Vorgehen der EbM in fünf Schritten:

1. Fragestellung
2. Literaturrecherche
3. Evidenzbewertung
4. Umsetzung
5. Evaluation

(Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2011)

In dieser Arbeit geht es nicht um die Behandlung individueller Fälle am Krankenbett, sondern um die Bewertung zweier Studien. Daher weichen die oben genannten fünf Schritte in dieser Arbeit von denen des Cochrane Zentrums ab und werden im Folgenden dargestellt.

## 4.2 Darstellung der Vorgehensweise

Ich habe die Studien ACCORD und ADVANCE ausgesucht, da sie den Effekt einer intensiven Blutglukosesenkungstherapie auf diabetesbezogene Folgekomplikationen untersuchen. Bei beiden Studien kam es im Therapiearm, der intensiver behandelt wurde, zu einer höheren Anzahl von Hypoglykämievorfällen, als im Therapiearm, der einer Standardtherapie unterlief.

Im Laufe meiner Recherche wurde immer wieder auf die Ergebnisse der beiden Studien verwiesen, da besonders bei der ACCORD-Studie eine erhöhte Mortalität bei den intensiv behandelten Patienten auftauchte. Auch die DDG kommentierte diese Studien. Weiter habe ich mich für diese beiden Studien entschieden, da es sich um RCT's handelt und sie eine große Teilnehmeranzahl aufwiesen und in klinischen Zentren in mehreren Ländern durchgeführt wurde.

### Formulierung der Ausgangsfrage

Das klinische Problem wird in eine beantwortbare Frage übersetzt.

Es gibt drei primäre Hypothesen der ACCORD, die sich auf die drei Arme der Studie beziehen. In Bezug auf die glykämische Kontrolle lautet die zu beantwortende Frage: Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ-2 mittleren Alters oder älteren Menschen, die ein erhöhtes Risiko aufweisen kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden, weil sie entweder bereits erkrankt sind oder Risikofaktoren aufweisen:

Reduziert eine therapeutische Strategie mit einem Ziel-HbA1c-Wert von <6,0% die Rate kardiovaskulärer Vorfälle mehr als eine Therapie mit einem Ziel-HbA1c-Wert zwischen 7,0% bis 7,9%? (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008, S. 2546)

Die Ausgangsfrage der ADVANCE Studie lautet:

Kann durch eine intensive Glukosekontrolle der durchschnittliche HbA1c-Wert auf 6,5% bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt werden? (The ADVANCE Collaborative Group, 2008, S. 2561)

### Literaturrecherche

Hierbei wird relevante Literatur mit zuverlässiger externer Evidenz gesucht.

Die Literaturrecherche erfolgte durch Abfrage bei der Datenbank „MEDLINE“ mit den Begriffen: „Type 2 Diabetes“, „Glucose lowering“, „Hypoglycemia“. Weitergeleitet zu der Datenbank „DIMDI“, mit dem Verweis auf das New England Journal of Medicine, hier gab es die Originalartikel beider Studien. Auf den Internetseiten beider Studien gibt es

ebenfalls Informationen zu den jeweiligen Studien: [www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org) und [www.advance-trial.com](http://www.advance-trial.com).

### Evidenzbewertung & Härtegradvergabe

Bei diesem Schritt geht es um die Überprüfung der beiden Studien in Bezug auf ihre Evidenz. Die Einteilung in Evidenztypen und die Bewertung der Evidenz nach Härtegraden folgt dem Wortlaut der DGE (Kroke, A., Brönstrup, A., 2006, S. 13f). Die Bewertung der Studien erfolgte anhand der Überprüfung auf interne sowie externe Validität. Dieser Schritt wird in Kapitel 4.3 näher ausgeführt.

### Umsetzung

Bei diesem Abschnitt geht es in der Regel um die Umsetzung der gewonnenen Ergebnisse auf den vorliegenden individuellen Fall. Da es sich hier um keinen individuellen Fall handelt, werden die Ergebnisse der beiden Studien in Kapitel 4.6 in einer Diskussion dargestellt.

### Abschlussdiskussion/Evaluation

Bei der Evaluation geht es in der Regel um Selbstkritik und gegebenenfalls die Anpassung der Vorgehensweise. In dieser Arbeit wird im fünften Schritt eine zusammenfassende Bewertung beider Studien abgegeben (siehe Kapitel 4.6).

## **4.3 Evidenzbeurteilung mittels Härtegradermittlung**

### **4.3.1 Vorgehensweise**

Die Evidenzbeurteilung erfolgte im Wesentlichen anhand folgender Fragen:

Handelt es sich um eine deskriptive oder analytische Studie? Wenn sie deskriptiv ist, handelt es sich um eine Kohorten-Studie oder um eine Fall-Kontroll-Studie? Wenn sie analytisch ist, handelt es sich um eine Randomisierte Kontrollierte Studie (RCT) oder um eine nicht randomisierte kontrollierte Studie?

Handelt es sich um eine empirische oder eine Interventionsstudie?

Handelt es sich um eine Meta-Analyse?

(Bundesamt für Gesundheit, Studientypen)



Mittels Studiendesign wurden die Studien anhand Tabelle 7 den Evidenz-Typen zugeordnet.

Tabelle 7: Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden  
Bei einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten (Kroke, A., Brönstrup. A., 2006, S. 15)

| <b>Evidenz-klasse</b> | <b>Art der Studie / Veröffentlichung</b>  | <b>Härtegrad der Aussage</b>  |
|-----------------------|---|---|
| la                    | Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien   | Überzeugende*/<br>wahrscheinliche**/<br>mögliche***                       |
| lb                    | Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie  | Evidenz   |
| lc                    | Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt, sonst Grad IV)   |   |
| IIa                   | Meta-Analyse von Kohortenstudien  | Überzeugende*/<br>wahrscheinliche**/<br>mögliche***/<br>unzureichende**** |
| IIb                   | Kohortenstudien   | Evidenz   |
| IIIa                  | Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien  | wahrscheinliche**/<br>mögliche***/<br>unzureichende****                   |
| IIIb                  | Fall-Kontroll-Studien   | Evidenz   |
| IV                    | Nicht-analytische Studien<br>(Querschnittstudien, Fallbeschreibungen, etc.)<br>Berichte/Meinungen von Expertenkreisen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden und/oder Erfahrung anerkannter Autoritäten | Mögliche***/<br>unzureichende****<br>Evidenz                              |

### 4.3.2 Ergebnisse

Tabelle 8: Ergebnisse der Evidenzbeurteilung mittels Härtegradermittlung

| Studie       | Art der Studie  | Evidenzklasse | Härtegrad der Aussage  |
|--------------|---|---------------|--|
| ACCORD, 2008 | Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Interventionsstudie, faktorielles Design, keine Meta-Analyse              | Ib            | Überzeugende*/<br>wahrscheinliche**/<br>mögliche***<br>Evidenz |
| ADVANCE 2008 | Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Interventionsstudie, faktorielles Design, doppelblind, keine Meta-Analyse | Ib            | Überzeugende*/<br>wahrscheinliche**/<br>mögliche***<br>Evidenz |

### 4.4 Interne Validität

Die interne Validität sagt etwas darüber aus, inwiefern die Ergebnisse einer Studie dem zuzuschreiben sind, was untersucht wurde. Die Ergebnisse sind dabei immer mit Fehlern behaftet, wobei ein systematischer Fehler und der dafür verantwortliche Prozess „Bias“ genannt wird. Interne Validität einer Studie impliziert, dass nicht ein Bias für die Resultate verantwortlich ist und sie hängt vom Studiendesign und der genauen Durchführung der Studie ab (Bundesamt für Gesundheit, o.J., Critical Appraisal)

#### 4.4.1 Vorgehensweise

In Studien, die unterschiedliche Gruppen miteinander vergleichen, können vier Haupttypen von Bias unterschieden werden:

##### Selection Bias:

Unterschiede in der Ausgangssituation der Teilnehmergruppen: Tritt auf, wenn die Aufteilung in die Kontrollgruppen nicht zufällig erfolgt.

### Performance Bias:

Unterschiede bei den Rahmenbedingungen der Teilnehmergruppen: Die zu vergleichenden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Intervention und in der Art der Behandlung bzw. Betreuung

### Detection Bias:

Unterschiedliche Bewertung der Ergebnisse: Die Bewertung des Outcomes wird von der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst. Das Risiko erhöht sich, wenn ein Ermessensspielraum bei der Bewertung zugelassen wird oder das Bewerten von der Interaktion zwischen Teilnehmer und Untersucher abhängt.

### Attrition Bias:

Nichteinhalten des Protokolls und vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

(Bundesamt für Gesundheit, o.J., Bias)

## 4.4.2 Ergebnisse

Tabelle 9: Ergebnisse der internen Validität

| <b>Validität (intern)</b> | <b>ACCORD</b>   | <b>ADVANCE 2008</b>   |
|---------------------------|---|---|
| Selection Bias            | Unwahrscheinlich, da zufällig und randomisiert  | Unwahrscheinlich, da zufällig und randomisiert  |
| Performance Bias          | Unwahrscheinlich, da kontrolliert   | Unwahrscheinlich, da kontrolliert   |
| Detection Bias            | Unwahrscheinlich, da medizinische Forscher unabhängig   | Unwahrscheinlich, da medizinische Forscher unabhängig   |
| Attrition Bias            | Unwahrscheinlich, da zwar 26 Teilnehmer der intensiv behandelten Gruppe während des Follow-up ausschieden, bzw. 24 der Gruppe mit Standardbehandlung. Dies beträgt im Verhältnis aber insgesamt aber nur 0,5% | Unwahrscheinlich, da zwar 7 Teilnehmer der intensiv behandelten Gruppe während des Follow-up ausschieden, bzw. 10 der Gruppe mit Standardbehandlung, dies beträgt im Verhältnis aber nur 0,1% bzw. 0,2% |

## **4.5 Externe Validität**

Bei der externen Validität wird bewertet, ob die Ergebnisse der Studie generalisiert werden können. Sie ist hoch, wenn die Aussage der Studie, die sich auf die Studienteilnehmer bezieht, auch auf Patienten bezogen werden kann, die nicht an der Studie teilgenommen haben. Liegt keine interne Validität vor, kann es auch keine externe Validität geben. Die interne Validität ist somit die Grundvoraussetzung zum Vorliegen einer externen Validität (Bundesamt für Gesundheit, o.J., Critical Appraisal).

### **4.5.1 Vorgehensweise**

Zur Bewertung der externen Validität der Studien ACCORD und ADVANCE werden folgende Fragen beantwortet:

1. Sind die Ergebnisse übertragbar in Bezug auf die Studienteilnehmer
2. Sind die Ergebnisse übertragbar in Bezug auf den Studienort?
3. Wird die Intervention ausreichend beschrieben?
4. Wurden alle wichtigen Endpunkte berücksichtigt?
5. Ist die Follow-up Zeit ausreichend zur Berücksichtigung der Langzeitwirkung?
6. Wurden die Schäden ausreichend beschrieben und sind sie nebensächlich verglichen mit dem positiven Effekt der Intervention?

(Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2011) (Bundesamt für Gesundheit, o.J., Critical Appraisal)

## 4.5.2 Ergebnisse

Tabelle 10: Ergebnisse der externen Validität

| <b>Validität (extern)</b>                                    | <b>ACCORD</b>  | <b>ADVANCE</b>   |
|--|--|--|
| Punkt 1:<br>Studienteilnehmer (Ein- und Ausschlusskriterien) | Die Ein- und Ausschlusskriterien werden klar dargestellt, jedoch eingeschränkte externe Validität            | Die Ein- und Ausschlusskriterien werden dargestellt, externe Validität vorhanden                     |
| Punkt 2:<br>Studienort                                       | Der Studienort wird erwähnt, multizentrisch, jedoch eingeschränkte externe Validität                         | Der Studienort wird erwähnt, multizentrisch, hohe externe Validität                                  |
| Punkt 3:<br>Intervention                                     | Die Intervention wird ausführlich dargestellt, jedoch keine externe Validität                                | Die Intervention wird dargestellt, jedoch eingeschränkte externe Validität                           |
| Punkt 4:<br>Endpunkte  | Es wurden patientenbezogene Endpunkte ausgewählt und ausführlich dargestellt, jedoch keine externe Validität | Es wurden patientenbezogene Endpunkte ausgewählt und ausführlich dargestellt, hohe externe Validität |
| Punkt 5:<br>Follow-up-Zeit                                   | Das Follow-up wird ausführlich dargestellt, jedoch keine externe Validität                                   | Das Follow-up wird dargestellt, externe Validität vorhanden  |
| Punkt 6:<br>Schäden  | Werden ausführlich dargestellt, keine externe Validität  | Werden dargestellt, hohe externe Validität   |

### Begründung

Punkt 1:

#### ACCORD

Die Einschlusskriterien werden ausführlich in sechs Punkten dargestellt. Dabei wurden folgende Punkte miteinbezogen: Vorliegen eines Typ-2 Diabetes mellitus laut den ADA Kriterien von 1997 der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft, HbA1c-Wert, Diabetesdauer, Diabetestherapie, Alter, Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Ausschlusskriterien werden in 18 Punkten dargestellt. Dabei wurde u.a. folgende Punkte

miteinbezogen: Hypoglykämievorfälle, Diabetes mellitus Typ-1, Wille des Selbstmonitorings der Blutglukose und des Spitzen von Insulins, BMI, Serum-Kreatinin, Transaminase, medizinische Therapie, Kardiovaskuläre Vorfälle, Demenz, Alkoholmissbrauch, Teilnahme an anderen Studien, Gewichtsverlust, Schwangerschaft (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009, S. 28ff). In Bezug auf die externe Validität ist die ausführliche Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien als positiv zu betrachten. Will man die Intervention jedoch auf einen individuellen Fall anwenden, müsste ein Patient diesen Kriterien entsprechen, was bei der Vielzahl der Kriterien schwierig ist. Die externe Validität sinkt somit in Bezug auf die Generalisierbarkeit.

### ADVANCE

Die Einschlusskriterien werden dargestellt. Dabei wurde folgende Punkte mit einbezogen: Alter bei der Diabetes-Diagnose, Alter bei Eintritt, hohes Risiko für vaskuläre Vorfälle, Diabetesdauer, vaskuläre Erkrankungen, Risikofaktoren für vaskuläre Vorfälle wie Zigarettenkonsum, indizierte ACE-Inhibitoren. Die Ausschlusskriterien sind folgende: Kontraindikation bezüglich Studientherapie, einen HbA1c-Wert von  $\leq 6,5\%$ , eine Insulin-Langzeittherapie oder die Teilnahme an einer anderen Studie (ADVANCE Management Committee, 2001, S. 1119).

Im Gegensatz zur ACCORD gibt es weniger Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnehmer, somit ist die Generalisierbarkeit und folglich die externe Validität in Bezug auf die Studienteilnehmer höher.

Punkt 2:

### ACCORD

1184 Teilnehmer wurden in Kanada und USA rekrutiert. Sie wurden in 77 klinischen Zentren behandelt, die ihren Standort innerhalb von 7 klinischen Verbunden hatten (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009, S. 2).

Die externe Validität dieser Studie in Bezug auf den Studienort wird begrenzt durch die teilnehmenden Länder, da das Gesundheitsversorgungssystem in jedem Land ein anderes ist. Die Teilnehmer unterschieden sich in ihrer Ethnizität, ihrem Geschlecht und im Bildungsgrad, was die Generalisierbarkeit auf andere Länder wieder erhöht.

### ADVANCE

1140 Teilnehmer wurden in 215 zusammenwirkenden Zentren in 20 Ländern in Asien, Australasien, Europa und Nordamerika rekrutiert. Diese multizentrische Studie hat in

Bezug auf den Studienort eine hohe externe Validität (The ADVANCE Collaborative Group, 2008, 2. 2546).

Punkt 3:

#### ACCORD

Zunächst wird die Fragestellung zur glykämischen Kontrolle aufgeführt und das Design bzw. die Aufteilung der Studienteilnehmer in den jeweiligen Therapiearm (intensive Therapie und Standardtherapie), wobei auch die Ziele des jeweiligen Arms dargestellt werden. Zur Intervention gehört auch die Schulung des Selbstmanagements, der Ernährung und des Lebensstils. Weiter wird aufgeführt, wie die Ziele erreicht werden und in welchen Abständen die Untersuchungen stattfanden. Die verwendeten Medikamente werden mit Erläuterung aufgeführt und auch die Menge bzw. der Grund der Verabreichung (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009, S. 53 ff).

Die Autoren geben eine detaillierte Beschreibung der Medikation, was die Grundvoraussetzung zur Generalisierbarkeit der Intervention darstellt. Eine hohe externe Validität besteht dennoch nicht, da der Therapiearm zur Blutglukosesenkungstherapie vorzeitig abgebrochen werden musste und noch nicht klar ist, in welchem Ausmaß die Polypharmakologie zur erhöhten Mortalität beigetragen hat.

#### ADVANCE

Die Aufteilung der Studienteilnehmer in den jeweiligen Therapiearm (intensive Therapie und Standardtherapie) wird aufgezeigt. Ebenfalls wird gezeigt welche Medikamente zu Beginn verabreicht wurden, warum man sich für diese entschieden hat und wie die Verteilung am Ende des Follow-up lag (The ADVANCE Collaborative Group, 2008a, S. 2546ff), (The ADVANCE Collaborative Group, 2008b, S. 2ff).

Zur Generalisierbarkeit und somit hohen externen Validität fehlt aber eine detaillierte Beschreibung der Medikamente sowie eine Kostenaufstellung, was für die individuelle Therapie beim Hausarzt erforderlich wäre.

Punkt 4:

#### ACCORD

Die primären sowie sekundären Endpunkte werden ausführlich dargestellt und sind patientenbezogen, was zur Bewertung der externen Validität wichtig ist. Bei den primären Endpunkten handelt es sich um das erste Auftreten eines nichttödlichen Myokardinfarktes, nichttödlichen Hirnschlags oder Tod aus kardiovaskulären Gründen, wobei diese nochmals detaillierter aufgeführt werden. Zu den sekundären Endpunkten gehören u.a.

auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Kosteneffektivität, wobei auch beschrieben wird, wie diese gemessen werden (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009, S. 87 ff).

Zu der Darstellung der Ergebnisse der Studie kann aufgrund des vorzeitigen Abbruchs keine Bewertung bezüglich der externen Validität stattfinden.

### ADVANCE

Auch hier werden die primären und sekundären Endpunkte detailliert aufgelistet und sind patientenbezogen. Bei den primären Endpunkten handelt es sich um eine Kombination von mikro- und makrovaskulären Vorfällen, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Hirnschlag, Tod aus kardiovaskulären Gründen, entstehende oder sich verschlechternde Nephropathie bzw. Retinopathie (The ADVANCE Collaborative Group, 2008a, S. 2568). Sekundäre Endpunkte beinhalten ebenfalls die Lebensqualität und die Kosteneffektivität (The ADVANCE Collaborative Group, 2008b, S. 3f).

Zusätzlich wird zu Beginn und am Ende des Follow-up der Status der Blutglukose-Kontrolle aufgezeigt: HbA1c-Wert, Wert der Nüchternblutglukose und andere Risikofaktoren, wie u.a. Gewicht, BMI, Bauchumfang und Zigarettenkonsum.

Es wird aufgeführt, wer die Labormessungen für die Blutglukose und den HbA1c-Wert durchgeführt hat und welche statistische Methode jedes Labor angewendet hat (The ADVANCE Collaborative Group, 2008c, S. 9). Was die Darstellung der Endpunkte betrifft, besteht eine hohe externe Validität.

Punkt 5:

### ACCORD

Die Studie wurde für 11,25 Jahre angelegt, vom 1. Oktober 1999 bis Dezember 2010. Die einzelnen Phasen der Studie werden dargestellt und erläutert. Patienten der intensiven Therapie nahmen die ersten vier Monate jeweils einmal an Studienbesuchen teil und hinterher alle zwei Monate mit mindestens einem zwischenzeitlichen Telefonkontakt. Zusätzliche Besuche wurden aufgelistet. Patienten der Standardtherapie nahmen alle vier Monate an Studienbesuchen teil. (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009, S.27ff) (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008, S. 2547). Die Darstellung des Follow-up ließe eine hohe externe Validität vermuten, kann dieser Studie aber nicht zugesprochen werden, da der Therapiearm der Blutglukosesenkung vorzeitig nach 3,5 Jahren abgebrochen werden musste.



### ADVANCE

Das Follow-up der Studie wurde angelegt für fünf bis sechs Jahre, von Juni 2001 bis Dezember 2007. Patienten der intensiven Therapie nahmen das erste Mal nach 2 Wochen am Studienbesuch teil, dann einmal im ersten Monat, Monat 2,3,4 und 6, danach alle drei Monate. Sie wurde ermutigt zusätzliche Studienbesuche einzuplanen, um das Monitoring und die Intensivierung der Glukosekontrolle zu erhöhen. Patienten der Standardtherapie nahmen einmal in Monat 3, 4 und 6 am Studienbesuch teil und danach alle sechs Monate. Die Dauer des Follow-up scheint ausreichend, um Langzeitergebnisse aufzuzeigen, daher besteht bzgl. der Follow-up-Zeit externe Validität.

Punkt 6:

### ACCORD

Es wird ausführlich über nachteilige Vorfälle berichtet, wie Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Autounfälle, Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention und Todesfälle. Nach der Prüfung der steigenden Mortalität für einige Monate (und als Teil der vorherigen Planung zur Sicherheitsanalyse) wurde beschlossen, dass der Schaden der erhöhten Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache in der intensiven Studiengruppe verglichen mit der Standard-Therapiegruppe den Vorteil jeglichen potenziellen Vorteils aufhebt. So wurde die Studie nach 3,5 Jahren abgebrochen und die Teilnehmer der intensiven Studiengruppe und wechselten zur Standard-Therapiegruppe. Folglich besteht in Bezug auf das Verhältnis von Schaden und Vorteil der Studie keine externe Validität (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008, S. 2547 und 2552).

### ADVANCE

Es wird aufgelistet, aus welchen Gründen eine Hospitalisierung während des Follow-up notwendig war. Nachteilige Vorfälle waren u.a. Hypoglykämien, Tumore, Augenerkrankungen und Adnexe, Erkrankungen des Kreislaufsystems, Erkrankungen des Verdauungsapparates (The ADVANCE Collaborative Group 2008c, S.14).

Im Verhältnis Schaden zu Vorteil der Intervention kann gesagt werden, dass der Vorteil überwiegt, besonders in Bezug auf die signifikante Reduzierung des Verbundes der Hauptmakrovaskulären und mikrovaskulären Vorfällen, die hauptsächlich als Konsequenz der Reduzierung der Nephropathie auftraten (The ADVANCE Collaborative Group 2008a, S. 2571). In Bezug auf den Schaden besteht folglich externe Validität.

## 4.6 Diskussion der Ergebnisse

Bevor die beiden Studien entwickelt wurden, haben epidemiologische Studien bereits gezeigt, dass Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus mit dem Grad der Hyperglykämie verbunden sind. Die klassifizierte Beziehung zwischen dem HbA1c-Wert und kardiovaskulären Erkrankungen, sowie Todesfällen führten die Autoren der ACCORD-Studie zu der Annahme, dass Die Senkung des HbA1c-Wertes die Vorfälle dieser Erkrankungen reduziert.

Vorherige klinische Studien konnten die Auswirkungen einer intensiven Glukosesenkungstherapie auf kardiovaskuläre Vorfälle oder Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 nicht beweisen.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie zeigen, dass das Ziel eines HbA1c-Wertes von unter 6,0% zu erreichen, die Todesfallrate nach 3,5 Jahren erhöhte. Im Vergleich zur Standardtherapie kam es bei der intensiven Therapie zu einem Anstieg der Mortalitätsrate von 22%.

Die Gründe dafür werden von den Autoren analysiert:

- Unterschiede im erreichten HbA1c-Wert von 6,4% bei der intensiven Therapie im Vergleich zu 7,5% bei der Standardtherapie
- Das Ausmaß der Reduzierung des HbA1c-Wertes in beiden Studiengruppen
- Die Geschwindigkeit der Reduzierung des HbA1c-Wertes, wobei die Reduzierung nach vier Monaten der Rekrutierung bei der intensiven Therapie 1,4% betrug und bei der Standardtherapie 0,6%
- Veränderungen der Medikamentenkur
- Hypoglykämierate
- Gegenteilige Auswirkungen aufgrund unentdeckter Wechselwirkungen bei verschiedenen Medikamenten, die mit hohen Dosen verwendet wurden
- Eine Kombination aller aufgeführten Faktoren

Die Autoren vermuten, dass wenn es eine positive Auswirkung in Verbindung mit einer intensiven Glukosesenkungsstrategie gibt, es mehrere Jahre dauern könnte, bis diese sich abzeichnet. Während dieser Jahre bestehe dann aber ein erhöhtes Todesfallrisiko.

Zur Stärke der ACCORD-Studie gehört laut den Autoren:

- Die zufällige Zuteilung der Patienten zu Studiengruppen und vielen Nachfolgeuntersuchungen der Hochrisikopatienten gemäß Protokoll
- Eine hohe Frequenz von Nachfolgeuntersuchungen
- Das Erreichen und Beibehalten einer absoluten Differenz im HbA1c-Wert von 1,1% für 3,5 Jahre.

- Die Umsetzung innerhalb von Kliniken, die Erfahrung haben mit der Behandlung von Patienten, die die Charakteristika der Studienteilnehmer aufwiesen
- Die Beurteilung der Ergebnisse durch ein Komitee, dass die Aufgaben der Studiengruppe nicht kannte
- Ein faktorielles Design
- Sicherheitsprüfungen durch ein unabhängiges Komitee.

Worauf die Studie nicht eingeht:

- Risiko und Nutzen verschiedener Methoden, die den HbA1c-Wert senken (auch nicht, welche Senkungsrate optimal wäre)
- Prävention von steigenden HbA1c-Werten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% haben
- Prävention des Diabetes mellitus
- Senkung des HbA1c-Wertes bei Personen, die an keinen kardiovaskulären Erkrankungen litten oder an kardiovaskulären Risikofaktoren

Die ACCORD-Studie hat einen vorher unerkannten Schaden intensiver Glukosesenkungsstrategien bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und hohen HbA1c-Werten identifiziert. Dieser Schaden entstand wahrscheinlich durch den Ansatz zur schnellen Senkung des HbA1c-Wertes und den erreichten Werten. Die Ergebnisse zeigen die Bedeutung für die Durchführung weiterer Studien mit ausreichend statistischer Aussagekraft, um die üblich verwendeten Ansätze auf klinisch relevante Endpunkte abzuschätzen (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008, S. 2552ff).

In der ADVANCE-Studie wurde versucht durch eine intensive Glukosetherapie den durchschnittlichen HbA1c-Wert auf 6,5% bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 zu senken. Dies führte zu einer relativen Reduzierung des primären Endpunktes um 10%. Auffällig ist aber, dass die intensive Behandlung in Verbindung stand mit einem erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien und erhöhter Rate von Krankenhausaufenthalten als bei der Standardtherapie.

In Bezug auf die Mortalität konnte bei der ADVANCE-Studie aber keine nachteilige Wirkung einer intensiven Behandlung auf vaskuläre Ereignisse ermittelt werden, obwohl sich der anfängliche durchschnittliche HbA1c-Wert der Teilnehmer von ACCORD und ADVANCE ähnelte. Von Bedeutung bei der ADVANCE-Studie ist die klare Reduzierung der Nephropathie, auch wenn keine signifikante Auswirkung der intensiven Therapie auf das Risiko bedeutender makrovaskulärer Vorfälle gezeigt werden konnte.

Wie die Autoren der ADVANCE-Studie erwartet haben, gab es signifikant mehr Hypoglykämievorfälle bei den Teilnehmern der intensiven Behandlung, obwohl das Gesamtrisiko dieser Komplikation niedrig war. Klar ist, dass die Prävention der makrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus eine multifaktorielle Vorgehensweise erfordert, die an alle modifizierbaren Risikofaktoren gerichtet ist, auch Blutdruck und Blutlipide. Der hauptsächliche Vorteil der ADVANCE-Kombinationsbehandlung war die Reduzierung der renalen Komplikationen um ein Fünftel, mit der Andeutung, dass eine intensive Glukosekontrolle eine bedeutende Rolle bei der Prävention mikrovaskulärer Komplikationen von Diabetes mellitus Typ-2 hat (The ADVANCE Collaborative Group, 2008, S. 2569ff).

## 5. Fazit

Viele Jahre ging die Diabetologie davon aus, dass ein Patient einen möglichst niedrigen HbA1c-Wert aufweisen sollte, um auf diese Weise besser eingestellt und vor Folgeschäden geschützt zu sein. Daher wurde in viele Diabetes-Leitlinien ein HbA1c-Wert von >6,5% angestrebt. Folgende Empfehlungen werden von einschlägigen Fachgesellschaften zum HbA1c-Zielwert gegeben:

### Österreichische Diabetes Gesellschaft:

- <6,5%
- Bei älteren Patienten <7% bzw. bis zu <8% bei über 70-jährigen

(Clodi, M., et al., 2009, S. 13)

### Schweizerische Diabetes Gesellschaft:

- <7%
- <6,5% bei geringem Hypoglykämierisiko

(Philippe, J., et al., 2009, S.53)

### American Diabetes Association:

- <7,0%

(American Diabetes Association, 2010, S. 19)

### Canadian Diabetes Association:

- <7,0%
- <6,5% in Abwägung mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko

(Canadian Diabetes Association, 2008, S. 31)

### International Diabetes Federation:

- <6,5%

(International Diabetes Federation, 2005, S. 27)

Bei der ACCORD-Studie waren entgegen den Erwartungen in der Gruppe der intensivtherapierten Patienten 22% mehr Todesfälle aufgetreten und es wird seither diskutiert, was die Ursache war. Prof. Dr. med. Thomas Haak, Präsident der DDG und Chefarzt des Diabetes-Zentrums Bad Mergentheim vermutet, dass der Grund dafür Hypoglykämien waren. Besonders gefährdet, an schweren Hypoglykämien zu leiden, sind langjährige Diabetiker mit einer gestörten Nierenfunktion. Die DDG hat bereits im Oktober

2008 mit einer Anpassung ihrer Leitlinien reagiert, wonach ältere Diabetiker mit Begleiterkrankungen und schlechterer Basiseinstellung nicht mehr drastisch unter einen HbA1c-Wert von 6,5% gesenkt werden sollen. Haak nehme hierzu auch einen Wert von <7% in Kauf. Andere Diabetologen meinen sogar, dass bei einem Wert von über 7% bei einem 70-jährigen Patienten, der seit 15 Jahren Diabetiker ist, kein Handlungsbedarf besteht, wenn dieser ein gutes Leben führe. Haak meint hierzu aber, dass HbA1c-Einstellungen von >7% erst mit Studien in ihrer Sicherheit belegt werden müssten (Ehgartner, B., 2009).

Aus den Ergebnissen der beiden dargestellten Studien ließen sich kaum evidenzbasierte Empfehlungen ableiten. Aber die Indikation und Festlegung von Art und Umfang einer Blutzuckerselbstkontrolle sollte individuell erfolgen und abgeleitet werden vom Diabetestyp, Behandlungsregime und den Patientencharakteristika. Sie sollte ebenso explizit begründet und dokumentiert werden wie andere Therapievereinbarungen (Nauck, M. A., El-Ouaghlidi, A., Vardarli, I., 2009).

Die Therapieziele bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus sind dieselben wie bei den Jüngeren. Einige Studien, wie die ACCORD könnten nahe legen, dass ein höherer HbA1c-Wert um 8% zu empfehlen sei. Die Folge wäre dann evtl., dass die Entwicklung von Spätkomplikationen steigt. Trotz zunehmender Zahl von Studien, die über den Vorteil einer verbesserten Blutglukose beim älteren Patienten berichten, seien laut Zeyfang 2008 viele zu großzügig eingestellt. Das resultiere daraus, dass die Angst vor Hypoglykämien bestehe, vor Stürzen oder auch weil der logistische Aufwand zur Erreichung der Blutzucker-Behandlungsziele verhindert ist. In diesem Hinblick ist eine strenge Blutzuckereinstellung dennoch zu empfehlen und zusätzlich speziell an den älteren Patienten angepasste Schulungen, um Hypoglykämien zu vermeiden. Wichtig ist, dass die Therapie individuell an den Patienten angepasst wird und dass die Therapieziele mit dem Patienten zusammen festgelegt werden, um eine größtmögliche Mitarbeit zu sichern. Bei älteren Patienten muss man die Stoffwechsellistung, Lebenserwartung, mentaler Zustand, Begleiterkrankungen und die speziellen Lebensumstände betrachten. Die Gesamtheit der verabreichten Medikamente müssen im Auge behalten werden, da es häufig Neben- und Wechselwirkungen gibt und im Alter eine eingeschränkte Metabolisierung ein Problem sein kann (Zeyfang, A., 2008, S. 172).

Neben den negativen Ergebnisse der ACCORD-Studie, bei der sich in der Gruppe der intensiv behandelten die Mortalität steigerte und die zu einem neuen Überdenken der Empfehlung einer normnahen Blutglukoseeinstellung geführt hat, kommt man aufgrund der positiven Auswirkungen einer intensiven Kontrolle in anderen Studien, wie bei ADVANCE dennoch zu der Schlussfolgerung eine normnahe Blutzuckereinstellung zu empfehlen, jedoch mit einem größeren Fokus auf individuelle Therapiemaßnahmen.

Aufgrund der größtenteils positiven Effekte einer strengen Blutzuckerkontrolle bezogen auf Folgeerkrankungen, Spätkomplikationen und im Alter auch auf altersbezogene Erkrankungen, sollte auch bei älteren Diabetespatienten eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt werden. Bei altersbedingten Erkrankungen sind wechselseitige Beziehungen zum Diabetes bekannt. Hierbei ist es von Bedeutung den Patienten individuell zu betrachten, da unterschiedliche Erkrankungen in unterschiedlichen Lebensabschnitten vorhanden sein können und nicht gesagt werden kann, dass ab einem bestimmten Alter auf eine strenge Kontrolle verzichtet werden soll, da die Lebenserwartung der Patienten unterschiedlich hoch ist und ein älterer Patient noch „biologisch jung“ sein kann. Die Lebensqualität älterer Diabetespatienten kann durch unterschiedliche Erkrankungen eingeschränkt sein. Dazu zählen die Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes, sowie geriatrische Krankheitsbilder, aber auch die Auswirkungen einer strengen Blutzuckerkontrolle, die zu Hypoglykämien führen. Mannigfaltige Aspekte bestärken die These einer individuellen Behandlung. Nicht nur das Vermeiden von unterschiedlichen Erkrankungen spielt dabei eine Rolle, sondern auch die kognitiven Aspekte. Bei einer strengen Blutzuckerkontrolle, besonders beim Ersatz von Insulin, muss der Patient geschult werden, was keine leichte Aufgabe ist bei entsprechend fehlenden kognitiven Fähigkeiten. Für eine erfolgreiche Therapie im Alter ist aber die Compliance sehr wichtig, sowie eine regelmäßige Kontrolle und auch Befragung des Patienten, da besonders bei einer längeren Diabetesdauer Symptome einer Hypoglykämie nicht immer wahrgenommen werden (Hypoglycemia unawareness). Folglich sollten die Betreuer (Familienangehörige oder Pfleger) ebenfalls geschult werden. Bei geriatrischen Patienten, die unter Multimorbidität leiden und etlichen Funktionsstörungen ist das primäre Ziel die Lebensqualität zu erhalten und die behinderungsfreien Lebensjahre zu erhöhen, sowie insgesamt zu einer Verbesserung des Befindens beizutragen. Der Patient sollte immer individuell betrachtet werden und dann entschieden werden, wie vorzugehen ist. Auch bei einem älteren Diabetiker sollte zunächst die Basistherapie angewendet werden, d.h. versucht werden mit Bewegungs- und Ernährungstherapie die Blutzuckereinstellung zu verbessern. Ein möglichst medikamentenfreies Leben trägt zur Erhöhung der Lebensqualität bei, da entsprechende Nebenwirkungen fehlen und der Patient aktiv dazu beitragen kann seinen Zustand zu verbessern. Dem Patienten sollte ermöglicht werden, so lange wie möglich ein selbstbestimmtes Leben zu führen, ohne Abhängigkeit, um so auch Depressionen entgegen zu gehen, was wiederum dazu führt, dass sich die Compliance erhöht. Neben den Empfehlungen für Diabetespatienten mittleren Alters, muss man zwischen den Empfehlungen für ältere bzw. geriatrischen Patienten unterscheiden, da sich die körperliche Verfassung im Laufe des Alterungsprozesses ändert und neben diabetischen

Komplikationen altersbezogene Beschwerden auftreten können. Auch dies spricht für ein individuelles Betrachten des Patienten.

Je nachdem, wie das Krankheitsbild des Patienten aussieht, physisch wie psychisch muss individuell entschieden werden, ob die Gewichtung darauf liegt einen möglichst niedrigen Blutzuckerspiegel zu erreichen oder einen höheren Wert zu akzeptieren, wenn dies dazu führt, dass die Lebensqualität möglichst hoch bleibt. Mit das wichtigste ist die Bereitschaft des Patienten sich mit dem Krankheitsbild Diabetes mellitus auseinander zu setzen, um so sicherer im Umgang mit dieser Krankheit zu werden und auch selbst ein Stück weit mitentscheiden zu können, wie die Behandlung verlaufen soll.

Es wurde bereits mehrmals durch Studien aufgezeigt, dass ein Senken des HbA1c-Wertes positive Effekte auf den Diabetespatienten hat und das Risiko von Folgeerkrankungen gesenkt wird. Bei älteren Patienten sollte in Zukunft der Fokus nicht starr auf den HbA1c-Wert gelegt werden, sondern auf „das ganze Paket“. Neben medikamentöser Behandlung, muss eine „mentale“ Behandlung erfolgen. Es wäre interessant zu sehen, wie psychologische Begleitung, Schulungsprogramme sich auf die Blutzuckereinstellung und die Anzahl vorkommender Hypoglykämien auswirkt.



## **Zusammenfassung**

Bei dieser Bachelorarbeit werden zwei Studien vorgestellt (ACCORD 2008 und ADVANCE 2008), die untersucht haben, inwiefern eine strikte Blutzuckerkontrolle sich auf die diabetischen Folgekomplikationen bei älteren Diabetikern auswirkt. Beide Studien werden in Bezug auf ihre Evidenz abgeklärt und die Ergebnisse diskutiert. Die Annahme, dass eine Blutzuckersenkung auf einen HbA1c-Wert von 6,0% bzw. 6,5% diabetische Folgekomplikationen senkt bzw. das Risiko Folgeerkrankungen zu entwickeln kann nur teilweise bestätigt werden. Besonders bei der ACCORD-Studie kam es bei der intensiv behandelten Gruppe zu einer erhöhten Mortalität. Auffällig ist auch die höhere Rate von Hypoglykämien, wobei noch nicht vollständig geklärt werden konnte, ob diese mit Ursache der erhöhten Mortalität sind. Die Ergebnisse beider Studien bestätigen, dass eine individuelle Behandlung des Diabetes-Patienten unbedingt nötig ist. Je nach Alter und körperlicher Verfassung muss abgewägt werden, ob eine Verlängerung der Lebenserwartung oder eine Erhöhung der Lebensqualität der letzten Lebensjahre sinnvoller ist.

## **Abstract**

In this Bachelor thesis two studies will be presented (ACCORD 2008 and ADVANCE 2008) which analyzed to what extent a strict blood glucose control affects the diabetic subsequent complications of older diabetics. Both studies are clarified with regard to their evidence and the results discussed. The hypothesis that blood glucose lowering to HbA1c of 6.0% resp. 6.5% will reduce subsequent complications resp. risk of developing subsequent diseases is only partly confirmed. In particular the ACCORD-study showed increased mortality in the intensive group. Noticeable is the higher rate of hypoglycemia, but it's not yet finally clarified, whether they are the cause of increased mortality. The results of both studies confirm that individual treatment of diabetic-patients is necessary. Depending on age and physical constitution it has to be considered, whether a lengthening of life expectancy or increasing quality of life in the last years of life is making more sense.

## Literaturverzeichnis

**ADVANCE Management Committee** (2001). Study rationale and design of ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation, in: Diabetologia, No. 44, S. 1118 – 1120, unter:

<http://www.springerlink.com/content/e4d06bkhh4eep5ak/>, 30.05.2011

**American Diabetes Association** (2010). Standards of Medical Care in Diabetes – 2010, in: Diabetes Care, Volume 33, Supplement 1, S. 11 – 61, unter:

[http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement\\_1/S11.full.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S11.full.pdf), 27.05.2011

**Badenhoop, K.**, Bojunga, J., Usadel, K.-H. (2003). Hypoglykämie, in: Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.-H., Häring, H.-U. (Hrsg.), Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 400-405

**Berger, M.**, Mühlhauser, I. (2003). Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten am Beispiel des Krankheitsbildes Diabetes mellitus, in: Schwartz, F.W., Badura, B., Busse, R., Leidl, R., Raspe, H., Siegrist, J., Walter, U. (Hrsg.), Public Health, Gesundheit und Gesundheitswesen, 2. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, S. 576-590

**Biermann, E.** (2010). Wichtige Diabetes-Begleitkrankheiten, in: DiabetesDE (Hrsg.), Deutscher Gesundheitsbericht-Diabetes 2010, Mainz: Kirchheim + Co GmbH, S. 49-56

**Bundesamt für Gesundheit (o.J.)**. Bias. Bundesamt für Gesundheit, unter:

[http://www.henet.ch/ebph/09\\_bias/bias\\_091.php](http://www.henet.ch/ebph/09_bias/bias_091.php), 28.05.2011

**Bundesamt für Gesundheit (o.J.)**. Critical Appraisal. Bundesamt für Gesundheit, unter:

[http://www.henet.ch/ebph/12\\_appraisal/appraisal\\_121.php](http://www.henet.ch/ebph/12_appraisal/appraisal_121.php), 28.05.2011

**Bundesamt für Gesundheit (o.J.)**. Studientypen. Bundesamt für Gesundheit, unter:

[http://www.henet.ch/ebph/11\\_studientypen/studientypen\\_112.php](http://www.henet.ch/ebph/11_studientypen/studientypen_112.php), 28.05.2011

**Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee** (2008). Targets for Glycemic Control, in: Canadian Journal of Diabetes, Volume 32, Supplement 1, S. 1 – 201, unter: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>, 27.05.2011

**Clemens, A.**, Wahl, A., Klöppel, G., Nawroth, P.P. (1999). Typ-1-Diabetes, in: Nawroth, P.P. (Hrsg.), Kompendium Diabetologie, Berlin: Springer-Verlag, S. 85-168

**Clodi, M.**, Fasching P., Hoppichler, F., Kautzky-Willer, A., Lechleitner, M., Ludwik, B., Prager, R., Roden, M., Scherthaner, G., Toplak, H., Wascher, T.C., Weitgasser, R. (2009). Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes, in: Wiener klinische Wochenschrift – The Middle European Journal of Medicine, Supplement 5, S. 1-87, unter: <http://www.springerlink.com/content/3540562266364567/fulltext.pdf>, 27.05.2011

**Danne, T.** (2010). Diabetes: „Helfen – Handeln – Heilen“ im Jahr 2010, In: DiabetesDE (Hrsg.), Deutscher Gesundheitsbericht-Diabetes 2010, Mainz: Kirchheim + Co GmbH, S. 5-7

**Das Deutsche Cochrane Zentrum (2011).** Evidenzbasierte Medizin. Das Deutsche Cochrane Zentrum, unter: <http://www.cochrane.de/de/ebm>, 27.05.2011

**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. (2009). Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. in: The New England Journal of Medicine, Volume 360, No. 2, S. 129-139, unter: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808431>, 25.05.2011

**Ehgartner, B.** (2009). Diabetes mellitus Typ II: Ist Hyperglykämie oder Hypoglykämie risikoreicher?, in: Deutsches Ärzteblatt, 106(27): S. A 1406-A 1406, unter: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=65239>, 04.06.2011

**Fath, R.** (2004). Diabetiker Schulungsprogramm – Rechtzeitig auf eine Hypoglykämie reagieren, in: Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 101, Heft 18, S. A 1273, unter: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=41698>, 25.05.2011

**FIDAM GmbH** (o.J.). Hypos-Hypoglykämie Positives Selbstmanagement. FIDAM GmbH, unter: [www.hypos.de](http://www.hypos.de), 25.05.2011

**Fasching, P.** (2004). Diabetes im hohen Lebensalter, in Waldhäusl, W., Gries, F.A., Scherbaum, W. (Hrsg.), Diabetes in der Praxis, 3. Auflage, Berlin: Springer Verlag, S. 107-116

**Finucane, P.**, Sinclair, A.J. (1995). Diabetes in Old Age. England: John Wiley & Sons Ltd.

**Hader C.**, Beischer W., Braun A., Dreyer, M., Friedl, A., Füsgen, I., Gastes, U., Grünekle, D., Hauner, H., Köbberling, J., Kolb., G., von Laue, N., Müller, U.A., Zeyfang, A. (2004). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG, in: Scherbaum W.A., Kiess W. (Hrsg.), Diabetes und Stoffwechsel, Band 13, Supplement 2, S. 30-56. unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Alter\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Alter_2004.pdf), 23.05.2011

**Hagen, B.**, Altenhofen, L., Blaschy, S., Breitenstein, Y., Gross, S., Kretschmann, J. (2008). Qualitätssicherungsbericht 2008. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung (Hrsg.), unter: [http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs\\_alle/qualitaetsbericht\\_dmp08.pdf](http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/qualitaetsbericht_dmp08.pdf) 24.05.2011

**Hauner, H.** (2010). Diabetesepidemie und Dunkelziffer, in: DiabetesDE (Hrsg.), Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2010, Mainz: Kirchheim + Co GmbH, S. 8-13

**Hien, P.** (Hrsg.): Diabetes Handbuch, 2. Auflage (Berlin Heidelberg), 1997

**International Diabetes Federation** (2005). Global guideline für type 2 diabetes. International Diabetes Federation, unter: <http://www.idf.org/webdata/docs/GGT2D%2006%20Glucose%20control%20levels.pdf>, 27.05.2011

**Isermann, B.**, Klevesath, M.S., Nawroth, P.P. (1999). Iatrogene Hypoglykämien, in: Nawroth, P.P. (Hrsg.), Kompendium Diabetologie, Berlin: Springer-Verlag, S. 305-418

**Kasper, H.** (2004). Ernährungsmedizin und Diätetik, 10. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag

**Klevesath, M.S.**, Isermann, B., Nawroth, P.P. (1999). „Hypoglycemia unawareness“, in: Nawroth, P.P. (Hrsg.), Kompendium Diabetologie, Berlin: Springer-Verlag, S. 605-624

**Kolb, H.** (2000). Ätiopathogenese, inkl. Genetik, in: Berger, M. (Hrsg.), Diabetes mellitus, 2. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, S. 247-253

**Kroke, A.**, Brönstrup, A. (2006). Darstellung der methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten. DGE, S. 10-28, unter: <http://www.dge.de/pdf/ws/ll-fett/03-Methodik-DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf>, 28.05.2011

**Mehnert, H.** (2010). Hypoglykämien - Teil 2: Wie reagiert das ZNS langfristig?, in: Ärzte Zeitung, unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/article/595228/hypoglykaemien-teil-2-reagiert-zns-langfristig.html> 25.05.2011

**Mühlhauser, I.** (2000). Hypoglykämie, in: Berger, M. (Hrsg.), Diabetes mellitus, 2. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, S. 370-386

**Nauck, M. A.**, El-Ouaghli, A., Vardarli, I. (2009). Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus: Plädoyer für ein individuelles Selbstkontrollkonzept, in: Dtsch Arztebl Int, 106(37): S. 587–594, unter: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=65932>, 04.06.2011

**Ökonomie in der Praxis** (2011). Antidiabetische Therapie bei Typ-2-Diabetes in Diskussion, in: Ökonomie in der Praxis-Serviceblatt für Behandlungsökonomie, Nr. 1, S. 7-9, unter: [http://vertragspartner.oegkk.at/mediaDB/767545\\_%C3%96idP1-11.pdf](http://vertragspartner.oegkk.at/mediaDB/767545_%C3%96idP1-11.pdf), 04.06.2011

**Philippe, J.**, Brändle, M., Carrel, J., Diem, P., Keller, U., Kuntschen, F., Ruiz, J., Stahl, M., Weissenberger, B., Spinass, G.A. (2009). Maßnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED), in: Schweiz Med Forum, 9(3), S. 50-55, unter: [http://www.sgedssed.ch/fileadmin/files/dokumente/SMF\\_2009-9-3.pdf](http://www.sgedssed.ch/fileadmin/files/dokumente/SMF_2009-9-3.pdf) 27.05.2011

**Scherbaum, W.A.,** Waldhäusl, W. (2004). Diabetes mellitus: Klassifikation, Diagnostik und Screeningstrategien, in: Waldhäusl, W., Gries, F.A., Scherbaum, W. (Hrsg.), Diabetes in der Praxis, 3. Auflage, Berlin: Springer Verlag, S. 15-24

**Starke, A.A.R.,** Saddig, C. (2000). Hypoglykämien im Erwachsenenalter, in: Berger, M. (Hrsg.), 2. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, S. 775-778

**The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group** (2008). Effects of Intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes, in: The New England Journal of Medicine, Volume 358, No. 24, S. 2545-2559, unter: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802743>, 28.05.2011

**The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2009).** Protocol, The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (Hrsg.), unter: <http://www.accordtrial.org/public/documents/Protocol%20All%20Chapters.pdf?CFID=31678&CFTOKEN=23c5f16c9ff5ce69-818F68FE-00E1-D1E7-C886CD7712D59237>, 30.05.2011

**The ADVANCE Collaborative Group (2008a).** Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes and Patients with Type 2 Diabetes, in: The New England Journal of Medicine, Volume 358, No. 24, S. 2560-2572, unter: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802987>, 28.05.2011

**The ADVANCE Collaborative Group (2008b).** ADVANCE Study Design and Methodology – Media Backrounder – The ADVANCE Collaborative Group. The ADVANCE Collaborative Group (Hrsg.), unter: [http://www.advance-trial.com/static/upload/BGLA/ADVANCE\\_Design%20Methodology\\_Backrounder\\_FINAL.pdf](http://www.advance-trial.com/static/upload/BGLA/ADVANCE_Design%20Methodology_Backrounder_FINAL.pdf), 30.05.2011

**The ADVANCE Collaborative Group (2008c).** Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes and Patients with Type 2 Diabetes – Supplementary Appendix, in: The New England Journal of Medicine, Volume 358, No. 24, S. 2560-2572, unter: [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0802987/suppl\\_file/nejm\\_advance\\_2560s\\_a1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0802987/suppl_file/nejm_advance_2560s_a1.pdf), 30.05.2011

**Wettstein, A.**, et al. (1997). Checkliste Geriatrie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag

**Whitmer, R.A.**, Karter, A.J., Yaffe, K., Quesenberry, C.P., Selby, J.V. (2009). Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, in: The Journal of the American Medical Association, Volume 301, No. 15, S. 1565-1572, unter: <http://jama.ama-assn.org/content/301/15/1565.full.pdf>, 25.05.2011

**Zeyfang, A.** (2008). Diabetes mellitus als Erkrankung des geriatrischen Patienten, in: Zeyfang, A., Hagg-Grün, U., Nikolaus, T. (Hrsg.), Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 165-182

## Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.“

Ort, Datum:

Unterschrift:

---



## Anhang

Tabelle 11: Zusammenfassung der ACCORD und ADVANCE-Studie

| Studie   | Patienten-<br>charakteristika | Medikation  | Dauer   | Endpunkte                  | Ergebnisse   |
|--|-------------------------------|---|---|----------------------------|--|
| The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008 | Siehe Tabelle 12 im Anhang    | Metformin, Secretagogue, Glimepiride, Repaglinide, Thiazolidinedione, Rosiglitazone, Alpha-glukosidasehemmer, Incretinexenatide, Insulin, Bolus Insulin, Kombinationen von bis zu 5 Medikamenten mit Insulin und ohne Insulin | Abbruch nach ca. 3,5 Jahren<br>Follow-up des intensiv behandelten Arms. | Siehe Tabelle 13 im Anhang | Vor Abbruch der intensiven Therapie, unterschied sich die Gruppe der intensiven Therapie nicht signifikant von der Gruppe der Standardtherapie in der Rate der primären Endpunkte, aber es gab mehr Todesfälle jeglicher Ursache. Nach dem Abbruch der intensiven Therapie, stieg der mittlere HbA1c-Wert in der intensiv behandelten Gruppe von 6,4% auf 7,2%. Die Verwendung der glukose-senkenden Medikation und die Rate schwerer Hypoglykämien und andere negative Auswirkungen, waren in beiden Gruppen ähnlich. |

|                                       |                            |  |                            |                            |   |
|---------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|---|
| The ADVANCE Collaborative Group 2008a | Siehe Tabelle 14 im Anhang | Diamicron MR (modifizierte Version eines Gliclazids) in Kombination mit anderen erforderlichen Medikamenten wie:<br>Andere Gliclazide, andere Sulfonylharnstoffe, Metformin, Thiazolidinedione, Acarbose, Glinide, Insulin, Aspirin, Statine | Durchschnittlich 5,5 Jahre | Siehe Tabelle 15 im Anhang | Die Studie demonstrierte, dass intensive Blutglukosekontrolle mit der Verwendung von Diamicron MR und anderen erforderlichen Medikamenten die Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus vor ersten Komplikationen dieser Krankheit schützt: sicheres Senken des HbA1c auf einen durchschnittlichen Wert von 6,5%; signifikante Reduzierung des Gesamtrisikos erster diabetischer Komplikationen, mit einer Reduzierung der Nierenerkrankungen um 21% und einer Reduzierung von 30% bei der Entstehung von Makroalbuminurie; Erreichung eines positiven Trends in Richtung einer Risikoreduzierung kardiovaskulärer Todesfälle |
|---------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|---|

Tabelle 12: Patientencharakteristika zu Beginn der ACCORD-Studie (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008, S. 2538f)

| <b>Variable</b>                          | <b>Intensive Therapie<br/>(N=5128)</b> | <b>Standardtherapie<br/>(N=5123)</b> |
|--|--|--------------------------------------|
| Alter (Jahr)                             | 62,2 ±6,8                              | 62,2 ±6,8                            |
| Frauen (%)                               | 38,7                                   | 38,4                                 |
| Durchschnittliche Diabetesdauer (Jahr)   | 10                                     | 10                                   |
| Vorherige kardiovaskuläre Ereignisse (%) | 35,6                                   | 34,8                                 |
| Kongestive Herzinsuffizienz (%)          | 4,9                                    | 4,8                                  |
| Ethnische Gruppe (%)*                    |  |                                      |
| Weiß                                     | 64,4                                   | 64,5                                 |
| Schwarz                                  | 19,7                                   | 18,9                                 |
| Lateinamerikanisch                       | 7,0                                    | 7,4                                  |
| Bildung (%)                              |  |                                      |
| Weniger als high school                  | 15,7                                   | 14,0                                 |
| High school Abschluss                    | 26,1                                   | 26,7                                 |
| Collegebesuch                            | 32,7                                   | 32,9                                 |
| Collegeabschluss oder höher              | 25,5                                   | 26,4                                 |
| Zigarettenkonsum (%)                     |  |                                      |
| Raucher                                  | 14,3                                   | 13,7                                 |
| Ehemaliger Raucher                       | 44,4                                   | 44,0                                 |
| Nichtraucher                             | 41,3                                   | 42,3                                 |
| Gewicht (kg)                             | 93,5±18,7                              | 93,6±18,7                            |

|                               |            |            |
|-------------------------------|------------|------------|
| Body-mass index               | 32,2±5,5   | 32,2±5,5   |
| Bauchumfang (cm)              | 106,8±14,3 | 106,8±13,8 |
| Blutdruck (mm Hg)             |            |            |
| Systolisch                    | 136,2±17,0 | 136,5±17,2 |
| Diastolisch                   | 74,8±10,6  | 75,0±10,7  |
| Mittlerer HbA1c-Wert (%)      | 8,1        | 8,1        |
| Nüchternnglukosewert (mg/dl)  | 174,9±56,0 | 175,7±56,5 |
| Cholesterin (mg/dl)           |            |            |
| Total                         | 183,3±42,1 | 183,3±41,6 |
| LDL                           | 104,9±34,0 | 104,9±33,8 |
| HDL                           |            |            |
| Frauen                        | 47,2±13,0  | 46,9±12,2  |
| Männer                        | 38,4±9,5   | 38,8±9,8   |
| Mittlere Triglyceride (mg/dl) | 156        | 154        |

\*Die Teilnehmer konnten mehrere Angaben in diesem Punkt machen

Tabelle 13. Primäre und sekundäre Endpunkte der ACCORD-Studie (The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008, S. 2553)

| <b>Endpunkt</b>                                    | <b>Intensive Therapie<br/>Anzahl der Patienten (%)</b> | <b>Standardtherapie<br/>Anzahl der Patienten (%)</b> |
|--|--|--|
| Primärer Endpunkt*                                 | 352 (6,9)  | 371 (7,1)  |
| Sekundärer Endpunkt                                |  |  |
| Tod  |  |  |
| jegliche Ursache                                   | 257 (5,0)  | 203 (4,0)  |
| kardiovaskuläre Ursache                            | 135 (2,6)  | 94 (1,8)   |
| Nichttödlicher Myokardinfarkt                      | 186 (3,6)  | 235 (4,6)  |
| Nichttödlicher Hirnschlag                          | 67 (1,3)   | 61 (1,2)   |
| Tödliche/nichttödliche kongestive Herzinsuffizienz | 152 (3,0)  | 124 (2,4)  |

\* erstes Auftreten von nichttödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlicher Hirnschlag, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

Tabelle 14: Patientencharakteristika zu Beginn des Follow-up der ADVANCE-Studie  
(The ADVANCE Collaborative Group 2008a, S.2564)

| <b>Variable</b>  | <b>Intensive Therapie<br/>(N=5571)</b> | <b>Standardtherapie<br/>(N=5560)</b> |
|--|--|--------------------------------------|
| Alter (Jahr)   | 66±6                                   | 66±6                                 |
| Frauen - Anzahl (%)  | 2376 (42,6)                            | 2357 (42,3)                          |
| Alter bei der ersten Diabetesdiagnose (Jahr)                 | 58±9                                   | 58±9                                 |
| Diabetesdauer (Jahr)   | 7,9±6,3                                | 8,0±6,4                              |
| <i>Region – Anzahl (%)</i>                                   |  |                                      |
| Australien und Neuseeland                                    | 744 (13,4)                             | 742 (13,3)                           |
| Asien  | 2069 (37,1)                            | 2067 (37,1)                          |
| Europa   | 2538 (45,6)                            | 2545 (45,7)                          |
| Nordamerika  | 220 (4,0)                              | 216 (3,9)                            |
| <i>Vorherige vaskuläre Ereignisse</i>                        |  |                                      |
| Vorgeschichte makrovaskulärer Haupterkrankungen – Anzahl (%) | 1794 (32,2)                            | 1796 (32,3)                          |
| Myokardinfarkt   | 668 (12,0)                             | 666 (12,0)                           |
| Hirnschlag   | 515 (9,2)                              | 508 (9,1)                            |
| Andere   | 683 (12,3)                             | 678 (12,2)                           |
| Vorgeschichte mikrovaskulärer Haupterkrankungen – Anzahl (%) | 571 (10,3)                             | 584 (10,5)                           |
| Mikroalbuminurie*  | 189 (3,4)                              | 215 (3,9)                            |
| Mikrovaskuläre Augenerkrankung**                             | 403 (7,2)                              | 392 (7,0)                            |
| Vorgeschichte einer Mikroalbuminurie - Anzahl (%)            | 1434 (27,0)                            | 1423 (26,7)                          |
| <i>Blutglukosekontrolle</i>                                  |  |                                      |

|  |            |            |
|--|------------|------------|
| Durchschnittlicher HbA1c-Wert - nicht Standardisiert (%) | 7,51±1,57  | 7,52±1,54  |
| Durchschnittlicher HbA1c-Wert - standardisiert (%)       | 7,48±1,65  | 7,48±1,63  |
| Durchschnittliche Nüchternblutglukose (mmol/Liter)       | 8,51±2,78  | 8,48±2,76  |
| <i>Andere Hauptrisikofaktoren</i>                        |            |            |
| Blutdruck (mm Hg)  |            |            |
| Systolisch   | 145,0±21,7 | 145,0±21,4 |
| Diastolisch  | 80,8±11,0  | 80,5±10,8  |
| Serumcholesterin (mmol/Liter)                            |            |            |
| LDL  | 3,12±1,04  | 3,11±1,02  |
| HDL  | 1,26±0,35  | 1,25±0,35  |
| Durchschnittliche Serumtriglyceride (mmol/Liter)         | 1,60       | 1,64       |
| Serum Creatinin (µmol/Liter)                             | 86±24      | 87±27      |
| Gewicht (kg)   | 78,2±16,8  | 78,0±16,8  |
| Body mass index  | 28±5       | 28±5       |
| Bauchumfang (cm)   | 99±13      | 98±13      |
| Raucher Anzahl (%)                                       | 793 (14,2) | 757 (13,6) |

Tabelle 15: Relative Effekte der Strategie einer Glukosekontrolle auf alle vordefinierten primären und sekundären Endpunkte (The ADVANCE Collaborative Group 2008a, S. 2568)

| <b>Endpunkt</b>                                | <b>Intensive Therapie<br/>Anzahl der<br/>Patienten (%)</b> | <b>Standardtherapie<br/>Anzahl der<br/>Patienten (%)</b> |
|--|--|--|
| <b>Primärer Endpunkt</b>                       |  |  |
| Kombinierte makro- und mikrovaskuläre Vorfälle | 1009 (18,1)  | 1116 (20,0)  |
| <i>Makrovaskuläre Vorfälle</i>                 | 557 (10,0)   | 590 (10,6)   |
| Nichttödlicher Myokardinfarkt                  | 153 (2,7)  | 156 (2,8)  |
| Nichttödlicher Hirnschlag                      | 214 (3,8)  | 209 (3,8)  |
| Tod mit kardiovaskulärer Ursache               | 253 (4,5)  | 289 (5,2)  |
| <i>Mikrovaskuläre Vorfälle</i>                 |  |  |
| Neue/verschlechternde Nephropathie             | 230 (4,1)  | 292 (5,2)  |
| Neue/verschlechternde Retinopathie             | 332 (6,0)  | 349 (6,3)  |
| <b>Sekundärer Endpunkt</b>                     |  |  |
| Tod jeglicher Ursache                          | 498 (8,9)  | 533 (9,6)  |
| Koronare Hauptereignisse                       | 310 (5,6)  | 337 (6,1)  |
| Alle koronaren Ereignisse                      | 560 (10,1)   | 572 (10,3)   |
| Zerebrovaskuläre Hauptereignisse               | 238 (4,3)  | 246 (4,4)  |
| Alle zerebrovaskulären Ereignisse              | 1232 (22,1)  | 1249 (22,4)  |
| Ausbruch einer Mikroalbuminurie                | 1318 (23,7)  | 1434 (25,7)  |
| Visuelle Verschlechterung                      | 3033 (54,4)  | 3015 (54,1)  |



|                                   |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Neue/verschlechternde Neuropathie | 2353 (42,2) | 2311 (41,5) |
| Kognitiver Rückgang               | 895 (16,1)  | 911 (16,4)  |
| Demenz                            | 61 (1,1)    | 48 (0,9)    |
| Krankenhauseinweisung             | 2501 (44,9) | 2381 (42,8) |