

Aus dem Institut für Public Health
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Bedeutung von HbA1c-Schwellenwerten und Diabetes
im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Tod im hohen
Alter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Fernandes Loureiro

aus Ulm

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstrakt	V
Abstract	VII
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Leitlinien zum Management des Diabetes mellitus im Alter	3
1.4 Diagnostische Kriterien	4
1.4.1 HbA1c-Wert.....	4
1.5 Diabeteseinstellung im Alter	5
1.6 Antidiabetische Pharmakotherapie	6
1.6.1 Metformin.....	6
1.6.2 Sulfonylharnstoffe.....	7
1.6.3 Andere OAD	7
1.6.4 Insulin.....	8
1.7 Hypoglykämien	9
1.8 Morbidität und Mortalität älterer Diabetiker	10
1.9 Zielsetzung dieser Arbeit	11
1.9.1 Hauptfragestellungen	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Gesamt- und Diabetikerkohorte	14
2.3 Datenerhebung	15
2.3.1 Baseline-Visite	15
2.3.2 Follow-Up-Visiten	16
2.4 Erfassung von Medikation und Krankenhausaufenthalten	18
2.4.1 Codierung der Medikation nach ATC-Code (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)	18
2.5 Definitionen	19
2.6 Erfassung von Endpunkten und Mortalität	20
2.7 Laboranalysen	21
2.7.1 Laboranalysen für ausgewählte Parameter	21
2.8 Statistik	23
2.8.1 Bildung einer repräsentativen Diabetikerkohorte.....	23
2.8.2 Stichprobenplan.....	23
2.8.3 Statistische Auswertung.....	23
2.9 Dokumentation	24
3 Ergebnisse	25
Cross-sektionale Analysen	25
3.1 Charakteristika von Gesamtkohorte, Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Vergleich	25
3.1.1 Nierenfunktion/ Nierenschaden der Diabetikerkohorte nach HbA1c.....	29
3.1.2 Anzahl eingenommener Medikamente im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern	32

3.2 Antidiabetische Pharmakotherapie	34
3.2.1 Antidiabetische und Diabetes-relevante Medikation nach Geschlecht.....	34
3.2.2 Orale Antidiabetika.....	35
3.3 Metformineinnahme in Bezug auf Nierenfunktion	37
3.3.1 Einnahme von Metformin und Sulfonylharnstoffen	37
3.4 Cross-sektionale Assoziationen zwischen HbA1c-Schwellenwerten und Morbidität...	38
Longitudinale Analysen	41
3.5 Drop-outs, Todesfälle und Dynamik der Kohorten im Beobachtungszeitraum	41
3.6 Inzidenz von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod in der Diabetikerkohorte	43
3.6.1 Myokardinfarkte nach HbA1c-Wert im Beobachtungszeitraum	43
3.6.2 Schlaganfälle nach Hba1c-Wert im Beobachtungszeitraum.....	44
3.6.3 Mortalität nach HbA1c-Wert im Beobachtungszeitraum	46
3.7 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Verlauf	48
3.7.1 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Geschlechts.....	49
3.7.2 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Alters.....	51
4 Diskussion	54
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4.2 Diagnosekriterien und Pharmakotherapie älterer Diabetiker	57
4.2.1 Polypharmazie.....	57
4.2.2 Orale Antidiabetika.....	58
4.3 HbA1c-Zielwert im Alter	61
4.3.1 Cross-sektionale Assoziation von HbA1c-Schwellenwerten und Morbidität.....	61
4.3.2 Longitudinale Assoziation von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes.....	64
4.4 Mortalität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Verlauf	68
4.5 Diskussion der Methoden	69
4.6 Implikationen für Klinik und Forschung	71
4.7 Fazit	73
5 Literatur	74
6 Anhang	80
6.1 Patientenfragebogen	80
7 Eidesstattliche Versicherung	83
8 Lebenslauf	84
9 Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Hemmstoff des Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin/Kreatinin-Ratio
ADA	American Diabetes Association
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AT1-Antagonist	Angiotensin1-Rezeptor-Antagonist
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BIS	Berliner Initiative Studie
BMI	Body mass index
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
eCRF	Electronic case report form
eGFR	Geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
IFCC	International Federation for Clinical Chemistry
KI	Konfidenzintervall
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OAD	Orale Antidiabetika
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
SGLT	Sodium dependent glucose co-transporter
ÜLZ	Überlebenszeit
WHR	Waist-to-hip-ratio

Abstrakt

Einleitung: Diabetes mellitus ist eine Volkserkrankung, deren stetig zunehmende Prävalenz bei älteren Menschen am höchsten ist. Viele Studien zu Therapie und assoziierten Komplikationen haben jedoch in erster Linie Kohorten mit jüngeren Teilnehmern betrachtet. Hieraus gewonnene Erkenntnisse sind jedoch nicht uneingeschränkt auf die ältere Bevölkerung übertragbar. Im Alter müssen eine höhere Anzahl an Komorbiditäten sowie eine größere Anfälligkeit für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Aus diesem Grund könnten im Vergleich zu jüngeren Patienten andere Pharmazeutika und HbA1c-Zielbereiche zu empfehlen sein. Die vorliegende Arbeit untersucht eine repräsentative Kohorte älterer Diabetiker, um mit Hilfe der Ergebnisse zu einer Optimierung von HbA1c-Zielbereichen im hohen Alter beizutragen. Dafür wurden prospektive Daten der Berliner Initiative Studie (BIS) ausgewertet.

Methodik: Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive Kohortenstudie, welche 539 >70-jährige Diabetiker der BIS-Kohorte im Querschnitt sowie longitudinal beobachtete. Die Datenerhebung fand von 2009-2015 im Rahmen einer Baseline- und zwei Follow-Up-Untersuchungen statt. Erfasst wurden Charakteristika der Diabetiker im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern (1.530 Probanden > 70 Jahre) der BIS-Kohorte, HbA1c-Werte, klinische Ereignisse, sowie Tod. Die Assoziation von HbA1c-Wert und klinischen Ereignissen wurde sowohl cross-sektional als auch longitudinal untersucht. Das Auftreten von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen wurde anhand von Kaplan-Meier-Analysen im Hinblick auf HbA1c-Wert, Alter und Geschlecht untersucht.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Diabetikerkohorte lag bei 80,4 Jahren. Myokardinfarkte, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas sowie Albuminurie waren in der Diabetikerkohorte signifikant häufiger ($p < 0,05$). Die cross-sektionale Analyse zeigte ab einem HbA1c-Schwellenwert von 6,8% ein höheres Risiko für Schlaganfälle (OR:1,86; 95% - KI 1,0-3,4) und Albuminurie (OR:1,64; 95% - KI 1,1-2,4), sowie keine Risikoerhöhung bis zu einem HbA1c-Schwellenwert von $\geq 7\%$ für Myokardinfarkte, Adipositas und chronische Niereninsuffizienz. Die longitudinalen Analysen (medianer Beobachtungszeitraum 5,25 Jahre) konnten für HbA1c-Werte $\geq 6,8\%$ keine Risikoerhöhung für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse zeigen, wobei die Aussagekraft in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse jedoch durch geringe Ereignisraten begrenzt ist. Über den Beobachtungszeitraum hinweg starben Diabetiker insgesamt nicht früher als Nicht-Diabetiker.

Schlussfolgerung: Die Analysen konnten keinen protektiven Effekt von HbA1c-Werten < 6,8% im Hinblick auf Mortalität und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zeigen, weswegen im Alter möglicherweise eine moderatere HbA1c-Einstellung angemessen ist, um potentielle Nebenwirkungen z.B. in Form von Hypoglykämien zu vermeiden. Eine individuelle Abwägung im Hinblick auf Komorbiditäten und Lebenserwartung ist dabei unumgänglich. Weitere Untersuchungen mit höheren kardiovaskulären Ereignisraten müssen zeigen, ob eine zurückhaltendere pharmakologische Therapie aufgrund des nicht erhöhten Mortalitätsrisikos für ältere Diabetiker möglicherweise risikoärmer ist.

Abstract

Background: Despite the fact that the increasing prevalence of diabetes mellitus is highest in elderly people, most studies concerning therapy and disease complications focus on younger or middle aged patients. Evidence from these studies cannot thoroughly be transferred to the very old population where a greater potential for comorbidities, adverse events and drug interactions has to be considered. Elderly diabetics may need different therapy targets in order to minimize complication and mortality rates. This study analyses data of a representative sample of older diabetics derived from the 'Berliner Initiative Studie' (BIS) to help find adequate HbA1c goals and thus improve medical treatment in this patient group.

Methods: This prospective cohort study investigated data on 539 diabetics > 70 years of age cross-sectionally and longitudinally from 2009-2015 (median follow-up time 5,25 years). Clinical events, Hba1c values, death and characteristics of the diabetic cohort compared to the non-diabetic BIS cohort (1,530 participants > 70 years of age) were recorded. A cross sectional and longitudinal analysis of the association between clinical events and Hba1c value was carried out. Incidence rates of Mortality and cardiovascular events were examined with Kaplan-Meier curves in regard to Hba1c value, sex and age.

Results: The mean age in the diabetic cohort was 80.4 years. Myocardial infarction, hypertension, nicotine abuse, obesity and albuminuria occurred with a significantly ($p < 0.05$) higher frequency in the diabetic cohort. The cross sectional analysis showed an elevated risk for stroke (OR: 1.86%; 95% - KI 1.0-3.4) and albuminuria (OR: 1,64; 95% - KI 1.1-2.4) for Hba1c cutoff values $\geq 6,8\%$ and no increase of risk for myocardial infarction, obesity or renal insufficiency. The longitudinal analysis did not show an increase of risk for mortality, stroke and myocardial infarction. However, the total number of incident cardiovascular events was limited. Overall, diabetics did not die earlier than non-diabetics.

Conclusion: The analyses did not show a protective effect of Hba1c values $< 6,8\%$ for mortality and incidence of cardiovascular events. Thus, Hba1c reduction $< 6.8\%$ might not be beneficial but rather comprises a high number of potential adverse events such as hypoglycemia in elderly diabetics. Individual consideration in terms of comorbidities and life expectancy remains indispensable. Further studies with higher cardiovascular event rates will have to investigate, whether a less strict pharmacological treatment could be beneficial for elderly diabetics given the overall equal mortality rate.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Durch die derzeitige demographische Entwicklung gewinnt die medizinische Betreuung von Menschen > 65 Jahren immer mehr an Bedeutung. Im Jahr 2013 waren 21% der Bevölkerung älter als 65 Jahre, 2060 werden es bereits 34% sein.¹ Diabetes mellitus ist eine der relevantesten Volkserkrankungen dieser Altersgruppe, da mehr als zwei Drittel der an der Erkrankung leidenden Patienten über 60 Jahre alt sind.²

Aufgrund unzähliger Folgeerkrankungen und Komplikationen, die mit dem Alter zunehmen, stellt die Erkrankung eine therapeutische und betreuungstechnische Herausforderung dar. Auch die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch Diabetes mellitus-Patienten ist enorm und wird in den folgenden Jahren weiter zunehmen.³ Ältere Diabetiker verursachen etwa dreimal so hohe Kosten wie Nicht-Diabetiker im selben Alter.⁴ Daten zu Komorbiditäten, Risikofaktoren und Verlauf von Diabetes mellitus ebenso wie bevölkerungsbasierte Prävalenzdaten wurden schwerpunktmäßig an jüngeren Kohorten erhoben.⁵ Demnach werden auch Empfehlungen zu Therapiezielen und –strategien für ältere Patienten von der Evidenz für Jüngere abgeleitet. Besondere Bedürfnisse im Hinblick auf Nebenwirkungen von Pharmakotherapie, altersbedingt erhöhter Vulnerabilität für hypoglykämische Ereignisse, Polypharmazie sowie ein grundsätzlich höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse müssen jedoch für ein optimales Management dieser Patienten berücksichtigt werden.⁴ Prospektive Kohortenstudien mit älteren Populationen sind eine Herausforderung und daher extrem selten, können aber erheblich zu einer besseren, evidenzbasierten Betreuung älterer Diabetiker in Deutschland beitragen.

1.2 Epidemiologie

Die Relevanz des Diabetes mellitus im Alter betrifft quasi ausschließlich den bei betagten Patienten mit großer Mehrheit vorherrschenden Typ 2-Diabetes.⁵ 90-95% aller Diabetiker haben einen Typ 2-Diabetes, der sich zumeist im Erwachsenenalter manifestiert und durch einen relativen Insulinmangel gekennzeichnet ist.⁶ Das Alter ist hierbei ein eigenständiger Risikofaktor für die Abnahme der pankreatischen Inselzellfunktion und Adipositas, Immobilität sowie Sarkopenie treiben den Prozess voran.⁵

Die bevölkerungsbasierte DEGS1-Untersuchung des Robert Koch-Institutes ermittelte eine Gesamtprävalenz von 7,2% für einen Diabetes mellitus in der deutschen Bevölkerung. Betrachtet wurden dabei nur 18-79-Jährige und Diabetes wurde durch eine erfolgte Diabetesdiagnose oder die Einnahme von oralen Antidiabetika (OAD) in den letzten sieben Tagen definiert.⁷ Über die Altersgruppen hinweg wurde eine steigende Prävalenz beobachtet, die für die Gruppe der 70-79-jährigen bei 21,9% lag.⁷ Es ist jedoch von einer großen Dunkelziffer an undiagnostizierten Diabetikern auszugehen.⁸ In den USA leiden 25% der Menschen > 65 Jahre unter einem Diabetes mellitus. Bis zum Jahr 2050 wird erwartet, dass sich die Zahl der Diabeteskranken verdreifacht. In der Altersgruppe > 65 Jahre soll sie sogar um den Faktor 4,5 ansteigen.⁵ Dadurch, dass das Risiko einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln mit dem Alter zunimmt, treiben einerseits die demographische Entwicklung und andererseits die mangelnde Bewegung und Zunahme von Übergewicht diese Epidemie voran.^{3,4}

Die meisten Komplikationen der Erkrankung nehmen mit steigendem Alter zu und ältere Diabetiker erleiden häufiger kardiovaskuläre Ereignisse sowie behandlungsbedürftige Hypoglykämien als Jüngere.⁵

1.3 Leitlinien zum Management des Diabetes mellitus im Alter

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) hat 2004 (Neuaufgabe für 2016 angekündigt) eine evidenzbasierte Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“, die der Klasse S2 angehört, herausgegeben.⁴ S2-Leitlinien sind gemäß der methodischen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nur konsensbasiert (Klasse S2k) oder evidenzbasiert (Klasse S2e).⁹ Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) gehören optimalerweise der höchsten Evidenzklasse S3 an, die alle Elemente systematischer Leitlinienentwicklung umfasst hat. Die DDG weist auf die eingeschränkte Übertragbarkeit von Studienergebnissen jüngerer Kohorten auf Menschen > 65 Jahren hin und spricht Empfehlungen zu Bereichen aus, die bisher „nicht ausreichend durch Studien abgesichert sind“.⁴

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (S3) zur Therapie des Typ 2-Diabetes befasst sich nur auf zwei Seiten speziell mit den Therapiebesonderheiten der Erkrankung im Alter und gibt keine Empfehlungsgrade für ihre Aussagen an.² Es gibt in Deutschland für viele verschiedene Aspekte und Komorbiditäten einer Diabeteserkrankung wie Schwangerschaft, Netzhautkomplikationen und Neuropathie S3-Leitlinien, nicht jedoch für das Management im Alter, obwohl ein Diabetes mellitus die häufigste Komorbidität des Alters darstellt.⁴

Die Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) beinhalten Richtlinien speziell für Diabetiker > 65 Jahre, die jedoch aufgrund fehlender Evidenz in dieser Altersgruppe ausschließlich auf Expertenmeinungen basieren.⁵ Ältere Menschen sind in klinischen Studien oftmals unterrepräsentiert, obwohl diese Bevölkerungsgruppe den stärksten Zuwachs verzeichnet und die Hauptzielgruppe für viele Medikamente und Therapien darstellt.^{10,11}

In klinischen Studien werden oftmals vor allem Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen obwohl viele Therapieregimes insbesondere chronischer Erkrankungen die größte Relevanz für Patienten > 65 Jahre haben.¹² Um Studienpopulationen zu erhalten, die repräsentativ für die spätere Zielgruppe der Therapie sind, müssen vermehrt Daten älterer Kohorten erhoben und ausgewertet werden.

1.4 Diagnostische Kriterien

Die große Relevanz einer einfachen, kostengünstigen und zuverlässigen Diagnosestellung eines Diabetes ergibt sich unter anderem daraus, dass in einigen Studien die Prävalenz eines undiagnostizierten Diabetes etwa genauso hoch geschätzt wurde, wie die eines diagnostizierten.⁴ Die Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus wurden 1997 vom Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Expertenkomitee zur Diagnose und Klassifikation von Diabetes Mellitus) erneuert und sind bis heute gültig.¹³ Diagnosekriterium ist entweder eine Nüchternplasmaglukose (NPG; nach acht Stunden Nahrungskarenz) ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l), ein 2-h-Wert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) im oralen Glukosetoleranztest (oGTT), eine Gelegenheitsplasmaglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) oder ein labormedizinisch gemessener HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$.⁶ Seit 2010 empfiehlt die DDG die HbA1c-Messung als Goldstandard zur Diagnose eines Diabetes mellitus, sofern kein Zustand besteht, der den HbA1c-Wert verfälschen könnte.¹⁴ Bei einem HbA1c-Wert im Grenzbereich zwischen 5,7 – 6,5% soll nach Praxisempfehlungen von DGG und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin die Messung der NPG oder ein oGTT zur Sicherung der Diagnose erfolgen.¹⁵

1.4.1 HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert stellt als prozentualer Anteil des glykierten Hämoglobins (Hb) in den Erythrozyten den mittleren Plasmaglukosespiegel der vergangenen 120 Tage dar. Die Glukosewerte der letzten 30 Tage beeinflussen den HbA1c-Wert hierbei am stärksten.¹⁶ Die Veröffentlichung des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) aus dem Jahr 1993 konnte den HbA1c-Wert auch als Indikator für diabetesassoziierte Komplikationen identifizieren. Das National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) entwickelte eine Methode, HbA1c-Werte anhand des DCCT zu standardisieren. Diese Standardisierung wurde von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) weiterentwickelt. Heutige HbA1c-Messungen sind nach DCCT/NGSP oder IFCC standardisiert.¹⁷ Dabei ist noch nicht schlussendlich geklärt, ob der HbA1c-Wert auch im Alter eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität aufweist und ohne ergänzende diagnostische Kriterien zuverlässig genug ist.¹⁸

1.5 Diabeteseinstellung im Alter

Die Nationale Versorgungsleitlinie aus Deutschland legt mit einer Grad A-Empfehlung einen HbA1c-Zielkorridor von 6,5-7,5% nahe.² Dieser sollte nur unterschritten werden, falls dies ohne pharmakologische Intervention oder mit nebenwirkungsarmer pharmakologischer Intervention erreicht werden kann (Empfehlungsgrad B).² Dabei wird im Abschnitt über Besonderheiten des Diabetes im Alter ohne Angabe von Empfehlungsgraden ein anzustrebender HbA1c-Wert zwischen 7-8%, je nach allgemeinem Gesundheitszustand, vorgeschlagen.²

Auch die American Geriatrics Society (AGS) schlägt für ältere Diabetiker generell einen Zielbereich zwischen 7-8% vor, der nur bei gutem Allgemeinzustand und Erreichbarkeit ohne drastische Interventionen unter 7,5% abgesenkt werden sollte. Für schwerkranke Diabetiker mit vielen Komorbiditäten werden HbA1c-Bereiche von 8-9% empfohlen und die AGS warnt vor möglichen negativen Auswirkungen einer zu strikten Absenkung des HbA1c-Wertes auf < 6,5%.¹⁹ Die ADA hingegen schlägt standardmäßig eine Senkung auf < 7% vor, sowie eine Senkung auf < 6,5%, wenn keine zu strikte pharmakologische Therapie, die das Hypoglykämierisiko steigert, notwendig ist. Patienten mit Komorbiditäten, großem Risiko für hypoglykämische Ereignisse und eingeschränkter Lebenserwartung wird sogar ein HbA1c-Zielwert bis zu 8% vorgeschlagen.⁶

1.6 Antidiabetische Pharmakotherapie

Bevor eine pharmakologische Therapie eines Diabetes begonnen wird, gibt es eine starke Empfehlung zur Ausschöpfung aller basistherapeutischen Maßnahmen (Ernährungsumstellung, Bewegung, Raucherentwöhnung) in der Nationalen Versorgungsleitlinie, die bei einem Typ 2-Diabetes sehr wirkungsvoll sein können.² Zur medikamentösen Pharmakotherapie eines Diabetes mellitus Typ 2 sind verschiedene OAD zugelassen, die sich hinsichtlich ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils unterscheiden. Eine relevante Gemeinsamkeit einiger OAD wie Metformin, Sulfonylharnstoffen und Gliptinen ist die vorwiegend renale Ausscheidung.²⁰

1.6.1 Metformin

Metformin wird sowohl in Deutschland von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin als auch international von der ADA sowie der European Association for the Study of Diabetes unabhängig vom Patientenalter als OAD der ersten Wahl angegeben.^{2,21} Es ist sehr kostengünstig und das einzige orale Antidiabetikum, das nachgewiesenermaßen das kardiovaskuläre Risiko positiv beeinflusst.^{5,22} Eine erwähnenswerte Nebenwirkung von Metformin ist die Laktatazidose, deren Risiko entgegen früherer Annahmen jedoch extrem gering ist.²³ Da Metformin weitgehend unverändert renal eliminiert wird, akkumuliert es bei abfallender Nierenfunktionsleistung und das Risiko einer Laktatazidose steigt. Aufgrund dessen stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 45 ml/min in Deutschland eine Kontraindikation für eine Metformintherapie dar.^{22,24} Zusätzlich zur Stoffwechseleinstellung begünstigt Metformin eine Gewichtsabnahme, die bei vielen übergewichtigen Diabetespatienten zur Senkung des Blutglukosespiegels und zur Verbesserung der Insulinresistenz beiträgt. Bei Patienten mit Metforminmedikation wurde seltener eine Eskalation der Pharmakotherapie nötig als bei einer Therapie mit anderen OAD und das Risiko von Hypoglykämien ist sehr gering.^{2,25} Da vor allem hypoglykämische Ereignisse bei älteren Diabetikern ein großes Problem darstellen, das häufig zu Krankenhauseinweisungen führt, stellt Metformin ein sehr geeignetes Medikament in dieser Altersgruppe dar.²⁶

1.6.2 Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimpirid, Gliclazid, Glyburid) sind ebenfalls kostengünstig und senken effektiv die Plasmaglukose, weisen jedoch einige Nachteile auf.⁵ Sulfonylharnstoffe begünstigen eine Gewichtszunahme, was bei der zu Übergewicht neigenden Patientengruppe der Typ 2-Diabetiker ungünstige Wirkungen auf die Insulinresistenz zur Folge hat.²⁷ Sulfonylharnstoffe stehen auch im Verdacht, mit einer höheren Mortalitätsrate, sowie mehr Myokardinfarkten und Krebserkrankungen assoziiert zu sein als Metformin.²⁸ Eine vor allem für ältere Patienten fatale und lebensbedrohliche Nebenwirkung der Präparate ist außerdem das hohe Risiko für schwere Hypoglykämien, das mit dem Alter immer weiter ansteigt.²³ Daher sind Sulfonylharnstoffe in den USA als inadäquate Medikamente für ältere Menschen eingestuft, von deren Einnahme abgeraten wird.¹⁹

1.6.3 Andere OAD

Metformin und Sulfonylharnstoffe sind die einzigen oralen Antidiabetika, für die eine Evidenz bezüglich der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen vorliegt.² Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Inhibitoren, Gliptine) und GLP1-Agonisten haben gegenüber Sulfonylharnstoffen den Vorteil, dass sie ein vernachlässigbares Risiko für Hypoglykämien bergen, die sehr hohen Kosten können jedoch einen limitierenden Faktor darstellen.⁵ Auch Glinide und alpha-Glucosidasehemmer sind kostspielige Medikamente, die im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ein geringeres Hypoglykämierisiko aufweisen, jedoch aufgrund der Einnahmefrequenz (Glinide) und der gastrointestinalen Beschwerden (alpha-Glucosidasehemmer) Probleme mit sich bringen können.⁵ Glitazone (z.B. Rosiglitazon) wurden zwar durch die erhältlichen Generika (Pioglitazon) erschwinglich, weisen jedoch ein für ältere Patienten ungünstiges Nebenwirkungsprofil mit u.a. Gewichtszunahme, Frakturen und Ödemen auf.⁵ Die neue Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren (Sodium dependent glucose co-transporter; Gliflozine) wirken antihyperglykämisch und antihypertensiv, bergen kein Risiko für Hypoglykämien und unterstützen eine Gewichtsabnahme. Allerdings müssen durch die induzierte Glukosurie eine höhere Rate an Harnwegsinfekten, die für ältere Patienten oftmals problematisch sind, sowie ein relevanter Wirkverlust unterhalb einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73m² bedacht werden.² Eine Verlangsamung der Progredienz von Nierenerkrankungen bei Typ 2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulären Risiko durch eine zusätzliche Therapie mit einem Gliflozin (Empagliflozin) wird diskutiert.^{29,30}

1.6.4 Insulin

Eine Insulintherapie kommt erst zum Einsatz, wenn Basismaßnahmen sowie OAD-Therapie nicht ausreichen, um den Diabetes zu kontrollieren.² Die bei einer Insulintherapie oftmals deutlich ausgeprägte Gewichtszunahme kann durch eine Kombinationstherapie mit Metformin oder GLP1-Agonisten abgeschwächt werden.² Das Risiko für schwere hypoglykämische Ereignisse führt für ältere Patienten zu einer Warnung durch die AGS, die Insulin ebenso wie Sulfonylharnstoffe als inadäquat für diese Zielgruppe einstuft.¹⁹ Die Notwendigkeit der subkutanen und möglichst bedarfsadaptierten Dosierung von Insulin ist zudem für viele ältere Diabetiker aufgrund ihres Gesundheitszustandes zu komplex und risikobehaftet.⁵

1.7 Hypoglykämien

Als Hypoglykämien werden gemessene Blutglukosewerte < 70 mg/dl bezeichnet, schwere Hypoglykämien werden durch die Notwendigkeit der Hilfe Dritter definiert.⁵ Hypoglykämische Ereignisse sind kein isoliertes Problem von zumeist unter absolutem Insulinmangel leidenden Typ 1-Diabetikern, sondern stellen auch für Typ 2-Diabetiker eine ernstzunehmende Komplikation dar.^{5,26} Besonders Diabetiker > 75 Jahre sind gefährdet, da ein höheres Alter ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von Hypoglykämien ist und durch eine eingeschränkte Nierenfunktionsleistung begünstigend wirkt.² Sowohl Todesfälle als auch Krankenhauseinweisungen aufgrund von hypoglykämischen Ereignissen sind bei älteren Diabetikern deutlich häufiger.⁵ Studien konnten zeigen, dass Hypoglykämien bei älteren Diabetikern nicht nur vermehrt vorkommen, sondern dass Betroffene die Symptome auch später und schwächer wahrnehmen als jüngere Diabetiker.²⁶ Eine Untersuchung aus Deutschland von Bremer et al. beobachtete zwei Kohorten unterschiedlichen Alters (39-64 Jahre; ≥ 65 Jahre) nach kontrollierter Insulingabe im Hinblick auf Blutglukoselevel, hormonelle Gegenregulation und wahrgenommene Symptome. Trotz einer verzögerten und abgeschwächten Wahrnehmung hypoglykämie-assoziiierter Symptome durch die älteren Diabetiker wies die neuroendokrine Antwort in beiden Altersgruppen keinen Unterschied auf. Ein Erklärungsversuch der Autoren hierfür ist die Dauer der Diabeteserkrankung, die auch schon in anderen Veröffentlichungen als Einflussfaktor für das Auftreten von Hypoglykämien genannt wurde.^{5,26}

Ein relevanter Auslöser für Hypoglykämien bei älteren Diabetikern ist eine Therapie mit Insulin sowie Sulfonylharnstoffen.² Zudem kann eine Komedikation mit Betablockern oder Psychopharmaka die Wahrnehmung einer hypoglykämischen Episode abschwächen.² Berkowitz et al. konnten Sulfonylharnstoffe sowohl mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko als auch mit vermehrten hypoglykämischen Ereignissen in Zusammenhang bringen.²⁵

Hypoglykämien zählen bei > 70 -Jährigen mit länger bestehendem Diabetes mellitus zu den häufigsten Komplikationen, obwohl milde Schweregrade, auch aufgrund von verminderter Wahrnehmung, oft nicht erfasst werden können.³¹ Da schwere Hypoglykämien in der Diskussion stehen, eine Demenzentwicklung zu begünstigen und die generelle sowie die kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen, kann die Vorbeugung von hypoglykämischen Ereignissen für einige Diabetiker mitunter entscheidender sein als eine optimale Blutzuckereinstellung.^{28,31}

1.8 Morbidität und Mortalität älterer Diabetiker

Ein Diabetes mellitus ist mit einer Reihe von Folgeerkrankungen assoziiert, die beinahe jedes Organsystem betreffen können und wesentlichen Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand sowie Therapiestrategien haben. Ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung werden regelmäßige Screeninguntersuchungen auf Neuropathie, diabetisches Fußsyndrom, diabetische Retinopathie sowie eine Einschätzung des vaskulären Risikoprofils anhand von Blutdruck, Lipiden und Raucherstatus empfohlen.²

Eine weitere wichtige und im Verlauf bei 20-40% aller Diabetiker auftretende Folgeerkrankung ist die diabetische Nephropathie, die mit einer Albuminurie einhergeht und bei älteren Diabetikern deutlich häufiger auftritt als bei Jüngeren.^{5,32} Ein Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz in industrialisierten Ländern.²⁰ Die Nationale Versorgungsleitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter gibt eine Mikroalbuminurie als „Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ an und empfiehlt ein Screening auf Albuminurie anhand der Albumin/Kreatinin-Ratio (ACR) sowie eine Einschätzung der Nierenfunktion anhand der eGFR.³² Jedem Diabetiker mit diabetischer Nephropathie wird die Pharmakotherapie mit einem Hemmstoff des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmer) oder alternativ einem Angiotensin1-Antagonisten (AT1-Antagonist) empfohlen, da dies die Progression der Erkrankung hemmt.^{31,32} Auch im Hinblick auf die Pharmakotherapie ist die Nierenfunktion für Diabetiker ein wichtiger Parameter, da viele OAD renal eliminiert werden und das Risiko für Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hypoglykämien oder Laktatazidose aufgrund von Akkumulation des Wirkstoffes bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) deutlich zunimmt.²⁰

Diabetiker höheren Alters erleiden die meisten Herzinfarkte und kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache bei Typ 2-Diabetikern.^{5,33} Ein Diabetes mellitus Typ 2 ist außerdem generell mit einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert und die Mortalität ist, für ältere Diabetiker in größerem Ausmaß als für Jüngere, im Vergleich zu Nicht-Diabetikern deutlich erhöht.³⁴

Trotz des erhöhten Mortalitätsrisikos und der vielen teils lebenslimitierenden Komorbiditäten, die im Alter zunehmen, gibt es kaum klinische Studien, die Evidenz für ein altersadaptiertes Management von Folgeerkrankungen mit dem Ziel der Reduktion mikro- und makrovaskulärer Komplikationen sowie Mortalität liefern.³⁴

1.9 Zielsetzung dieser Arbeit

Die Altersgruppe der > 65-jährigen hat die höchste Prävalenz an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und spielte dennoch bisher in klinischen Studien eine untergeordnete Rolle.³⁴ Ein vermehrtes Vorkommen von kardiovaskulären Komplikationen, Polypharmazie, hypoglykämischen Ereignissen in Kombination mit alterstypischen Komorbiditäten und Syndromen wie Gebrechlichkeit, Demenz und Sturzneigung machen deutlich, dass diese Patientengruppe eine an ihre Bedürfnisse angepasste Betreuung benötigt.⁵ Aufgrund der weiter steigenden Lebenserwartung wird es in den kommenden Jahren noch mehr Diabetiker im höheren Alter geben, deren Therapiegrundlagen nicht suffizient aus der an jüngeren Kohorten gewonnenen Evidenz abgeleitet werden können.³⁵

Die vorliegende Arbeit verfolgt das übergeordnete Ziel, die klinische Relevanz von Diabetes mellitus im Alter besser zu verstehen. Hierzu gehört zunächst, seine Behandlungsmodalitäten im höheren Lebensalter zu erfassen. Des Weiteren soll der Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und der Krankheitslast (kardiovaskuläre Endpunkte, Nierenfunktion, Adipositas und Tod) älterer Diabetiker sowohl cross-sektional als auch longitudinal untersucht werden. Abschließend wird die Mortalitätsrate von Diabetikern in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes und im Vergleich mit Nicht-Diabetikern im Alter über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum hinweg untersucht. Dafür wurden Daten aus Baseline- und Follow-Up-Visiten der „Berliner Initiative Studie“ (BIS) ausgewertet. Die Nicht-Diabetiker der BIS-Kohorte wurden hierbei als repräsentative Vergleichsgruppe herangezogen.

1.9.1 Hauptfragestellungen

1. Ist der allgemein übliche HbA1c-Schwellenwert von 6,5% auch bei Diabetikern im Alter von über 70 Jahren indiziert?
2. Inwieweit unterscheidet sich die Mortalität zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Alter nach einem Zeitraum von über fünf Jahren?

Diese Thematik soll anhand cross-sektionaler und longitudinaler Analysen beantwortet und in eine detaillierte Beschreibung der Kohorten bzw. ihrer Behandlungsmodalitäten eingebettet werden:

Cross-sektional:

Beschreibung der Kohorten und medikamentösen Versorgung

- Charakterisierung der Gesamt- und Diabetikerkohorte im Vergleich
- Welche antidiabetische Pharmakotherapie erhalten Diabetiker > 70 Jahre mit welcher Häufigkeit?
- Wie hoch ist die Anzahl an Diabetikern, die trotz einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73m² mit Metformin therapiert werden?
- Wie viele Medikamente nehmen ältere Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern der gleichen Altersgruppe regelmäßig ein?

Krankheitslast

- Wie ist die Assoziation zwischen HbA1c-Wert und kardiovaskulären Endpunkten (Myokardinfarkt, Schlaganfall) in Abhängigkeit des HbA1c-Schwellenwertes?
- Wie ist die Assoziation zwischen HbA1c-Wert und Body Mass Index (BMI) in Abhängigkeit des HbA1c-Schwellenwertes?
- Wie ist die Assoziation zwischen HbA1c-Wert und Nierenfunktion bzw. Albuminurie in Abhängigkeit des HbA1c-Schwellenwertes?

Longitudinal:

- Wie ist die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall) im Beobachtungszeitraum bei Diabetikern in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes?
- Wie hoch ist die Mortalität älterer Diabetiker im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu älteren Nicht-Diabetikern?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Grundlage dieser Arbeit bilden Daten, die im Rahmen der BIS erhoben wurden. Das Studiendesign der BIS entspricht einer populationsbezogenen, prospektiv ausgerichteten Kohortenstudie. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Betrachtung der Subpopulation der Diabetiker der BIS-Kohorte und zog die Nicht-Diabetiker der BIS-Kohorte als repräsentative Vergleichsgruppe heran.

Berliner Initiative Studie (BIS)

Die BIS ist eine populationsbasierte Kohortenstudie, die im November 2009 in Berlin startete. Ziel der BIS ist die mehrjährige Beobachtung einer repräsentativen Population von ca. 2.000 mindestens 70-Jährigen Probanden um die Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz in dieser Altersgruppe zu erfassen und den natürlichen Verlauf der Nierenfunktion über die Zeit zu untersuchen.³⁶ Alle Probanden waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Mitglieder der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), der bundesweit größten Krankenkasse. Die Probanden wurden zuerst im Rahmen einer Baseline-Visite und dann im Zwei-Jahres-Abstand zu den Follow-Up-Visiten gesehen. Zwischen November 2009 und Juni 2011 fand die Baseline-Visite statt. Die erste Follow-Up-Visite begann entsprechend zwei Jahre später im Dezember 2011 und wurde im November 2013 abgeschlossen. Die zweite Follow-Up-Visite startete im Januar 2014 und wurde im Dezember 2015 abgeschlossen. Erfasst wurden anthropologische und sozioökonomische Daten, Komorbiditäten, die gesamte Medikation, Krankenhausaufenthalte, kardiovaskuläre Ereignisse, Tod sowie die Entwicklung der Nierenfunktion über den Studienzeitraum.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA/2/2009/09).

2.2 Gesamt- und Diabetikerkohorte

Gesamtkohorte

Um eine repräsentative, populationsbasierte Gesamtkohorte von über 70-jährigen Probanden zu etablieren, wurden durch die AOK per Zufallsstichprobe Einladungen an Versicherte versandt. Die AOK versichert in Berlin 50% der über 70-Jährigen.

Einschlusskriterien waren ein vollendetes 70. Lebensjahr, Versicherungsstatus bei der AOK und eine vorliegende Einverständniserklärung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits bestehender Dialysepflicht, einer stattgefundenen oder geplanten Nierentransplantation und einer Pflegestufe III/IV (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der BIS

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 70 Jahre	Dialysepflicht
AOK-versichert	Nierentransplantation (auch geplante)
	Pflegestufe III/IV

Diabetikerkohorte

Nach Abschluss der Rekrutierung wurde aus der BIS-Gesamtkohorte von 2.069 Probanden die Diabetikerkohorte von 539 Probanden ermittelt. Einschlusskriterium für die Diabetikerkohorte war ein im Rahmen der Studie labormedizinisch gemessener HbA1c von \geq 6,5 % und/oder die Einnahme antidiabetischer Medikation (OAD und/oder Insulin). Die 1.530 Probanden, die nicht in die Diabetikerkohorte eingestuft wurden, bildeten die repräsentative Vergleichsgruppe.

2.3 Datenerhebung

Bei der Baseline-Visite erhobene Daten stellen die Grundlage für die cross-sektionalen Untersuchungen dieser Arbeit dar. Die longitudinalen Analysen umfassen die ersten beiden Follow-Up Untersuchungen.

2.3.1 Baseline-Visite

Zur Erhebung der Daten der Baseline-Visite wurden die Probanden zwischen November 2009 und Juni 2011 in 13 ausgewählten Praxen und Ambulanzen im Raum Berlin in Kooperation mit zwei gemeinnützigen Vereinigungen (Verbund Berliner Nierenzentren e.V.; Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.) gesehen. Ein wichtiges Anliegen war es, auch weniger mobile und gesundheitlich eingeschränkte Probanden in die Datenerhebung einschließen zu können. Konnten Probanden nicht selbstständig ins Zentrum kommen, wurde ihnen die Übernahme von Taxikosten oder ein Hausbesuch angeboten. Die Visiten wurden von medizinisch speziell geschultem Personal durchgeführt. Die Datenerhebung setzte sich aus drei Teilen zusammen:

- computergestütztes Interview mit Hilfe einer electronic case report form (eCRF = Fragebogen)
- körperliche Untersuchung
- Blut- und Urinprobe

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, um eine Zuordnung von Studiendaten zu personenbezogenen Daten unmöglich zu machen.

Interview und körperliche Untersuchung

Für die Baseline-Visite wurden im elektronischen Fragebogen folgende Daten der Probanden aufgenommen (siehe Anhang):

Interview

- Soziodemographische Stammdaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Familienstand)
- Ethnizität (Hautfarbe, Herkunft der Großeltern)

- Sozioökonomische Angaben (Schul- und Berufsabschluss, monatliches Nettoeinkommen)
- Risikofaktoren (Raucherstatus [wie lange, wie viel], Alkoholkonsum [Häufigkeit, Art und Menge in ml], körperliche Aktivität)
- Bekannte Nierenerkrankung/ Nierensteine (auch bei Verwandten ersten Grades)
- Komorbiditäten (Restless-Legs-Syndrom, Angina pectoris, Claudicatio intermittens, maligne Erkrankungen)
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall)
- Eingriffe (Revaskularisationstherapie in Form von Stent oder Bypass, Augenlaserung bei Diabetes mellitus, Amputationen aufgrund vaskulärer Genese, Herzkatheteruntersuchung)
- Medikation (tägliche Einnahme von verschriebenen Medikamenten, „over the counter Medikation“ [rezeptfreie Medikamente] und Bedarfsmedikation)

Körperliche Untersuchung

- Blutdruck (zweimalige Messung)
- Puls (Schläge/Minute und Regelmäßigkeit)
- Größe, Gewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, waist-to-hip-ratio (WHR; Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang), BMI

Die durchgeführte körperliche Untersuchung begann mit einer Blutdruckmessung mit Oberarmmanschette (Tensoval duo control, Hartmann®) und wurde nach einem mindestens fünfminütigen Ruheintervall wiederholt. Aus beiden Messwerten wurde der Mittelwert errechnet. Der Puls des Probanden wurde ausgezählt und auf Regelmäßigkeit hin dokumentiert. Zusätzlich wurden Körpergröße (cm; wandständige Messlatte), Taillen- und Bauchumfang (cm; flexibles, nicht dehnbares Maßband) und Körpergewicht (kg; Waage) gemessen. Hierbei wurde jeweils angegeben, ob die Messung mit oder ohne leichte Kleidung erfolgte. Aus diesen Messwerten wurden BMI und WHR berechnet.

2.3.2 Follow-Up-Visiten

Für die Follow-Up-Visiten wurden die in der Baseline-Visite abgefragten Variablen erneut aufgenommen sowie die medizinisch relevanten Ereignisse seit der vorangegangenen Visite

dokumentiert. Es wurde nach dem Neuauftreten der oben aufgeführten Erkrankungen, nach kardiovaskulären Ereignissen sowie nach durchgeführten Eingriffen gefragt. In den Follow-Up-Visiten wurden sämtliche Krankenhausaufenthalte seit der vorherigen Visite mit Arztbriefdiagnose nach ICD-10, Aufenthaltsdauer und behandelnder Klinik erfasst. Um sicherzustellen, dass alle Probanden zwischen den Studienvisiten ein möglichst gleich großes Zeitintervall von zwei Jahren hatten, wurden die Probanden jeweils in der Reihenfolge angeschrieben, in der sie an der Baseline-Visite teilgenommen hatten. Ziel war es, einen Abstand von zwei Jahren +/- drei Monaten für die Follow-Up-Visiten einzuhalten.

2.4 Erfassung von Medikation und Krankenhausaufenthalten

Für die Erfassung der Medikation sowie der stationären Krankenhausaufenthalte wurden die Probanden bereits bei der telefonischen Terminabsprache gebeten, alle Arzneimittelpackungen bzw. eine Auflistung ihrer ärztlich verordneten Medikamente sowie alle vorhandenen Krankenhausbriefe der letzten beiden Jahre zur Studienvisite mitzubringen. Die Medikamente wurden, falls nicht parat, zu einem späteren Zeitpunkt am Telefon abgefragt. Falls Krankenhausbriefe zum Zeitpunkt der Visite nicht verfügbar waren, bzw. den Probanden generell nicht vorlagen, wurden diese nachträglich über das Krankenhaus oder den Hausarzt angefordert und im eCRF dokumentiert. Ambulante Krankenhausaufenthalte sowie Behandlungen in der Notaufnahme ohne folgende stationäre Aufnahme wurden nicht berücksichtigt.

2.4.1 Codierung der Medikation nach ATC-Code (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)

Die von den Probanden eingenommenen Medikamente wurden anhand des Wirkstoffes nach ATC-Code aufgenommen. Die Dosierung der eingenommenen Medikamente wurde nicht dokumentiert.

Die ATC-Klassifikation ist ein international anerkanntes amtliches Klassifikationssystem für pharmakologische Wirkstoffe, unabhängig von deren Handelspräparat. Eingeteilt werden die Wirkstoffe in diversen Ebenen: in der ersten Ebene nach dem Organsystem, auf das sie wirken, folgend nach therapeutischer, chemischer und pharmakologischer Untergruppe. In Deutschland wird die ATC-Klassifikation vom Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben und jährlich aktualisiert.³⁷

2.5 Definitionen

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wurde durch einen labormedizinisch gemessenen HbA1c $\geq 6,5\%$ und/oder die Einnahme antidiabetischer Medikation definiert.

Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie wurde definiert durch die Einnahme antihypertensiver Medikation.

Adipositas

Adipositas wurde durch einen ermittelten BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ definiert.

Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz wurde für diese Arbeit durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert.* Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurden verschiedene GFR-Schätzformeln verwendet: die 2009 entwickelte CKD-Epi-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) sowie die BIS1-Formel, die an einer Subpopulation der BIS-Studie speziell für ältere Menschen entwickelt wurde.^{38,39} Zusätzlich wurde die Cockcroft-Gault Formel zur Abschätzung der CrCl angewandt.⁴⁰

** chronische Niereninsuffizienz wurde in dieser Arbeit bereits durch eine einmalig ermittelte eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert. Eine leitliniengerechte Diagnosestellung erfordert wiederholte Messungen.^{41,42}*

Albuminurie

Albuminurie wurde durch eine im Spontanurin gemessene ACR von $\geq 30 \text{ mg/g}$ Kreatinin definiert; eine Makroalbuminurie durch eine im Spontanurin gemessene ACR von $\geq 300 \text{ mg/g}$ Kreatinin. Die ACR kann im Spontanurin anhand des Verhältnisses von Albumin- zu Kreatininmenge eine Albuminurie detektieren und quantifizieren und somit die aufwendige und fehleranfällige Untersuchung des 24-h-Urins ersetzen.⁴³

2.6 Erfassung von Endpunkten und Mortalität

Endpunkte

Als Endpunkte wurden für diese Untersuchung ein stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall, eine chronische Niereninsuffizienz, Adipositas sowie eine Albuminurie festgelegt. Chronische Niereninsuffizienz, Albuminurie und Adipositas wurden anhand labormedizinischer Ergebnisse (eGFR < 60 ml/min/1.73m² für chronische Niereninsuffizienz, ACR für Albuminurie) beziehungsweise körperlicher Untersuchung (Größe und Gewicht für BMI) ermittelt. Die kardiovaskulären Endpunkte Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden zunächst im Interview von den Probanden erfragt (Baseline-Visite: Hatten sie jemals einen Herzinfarkt/Schlaganfall?; Follow-Up-Visiten: Hatten sie seit der letzten Studienvisite einen Herzinfarkt/Schlaganfall?), um die Gesamtprävalenz zu Beginn der Studie sowie die Inzidenz im Verlauf zu ermitteln. Alle inzidenten Myokardinfarkte/Schlaganfälle wurden mittels Krankenhausbericht validiert. Dieser wurde entweder vom Probanden selbst zur Verfügung gestellt oder mit dessen Einverständnis vom Hausarzt oder betreffenden Klinikum angefordert.

Mortalität

Etwa zweimal jährlich erfolgte eine Mitteilung über verstorbene Probanden (mit Todesdatum) durch die AOK-Nordost als Versicherungsträger aller Studienteilnehmer. Folgend wurde der Leichenschauchein über das Amt für Statistik und die jeweiligen Bezirksamter (vor 2014; mit Einverständnis des ausstellenden Arztes) beziehungsweise über das Amt für Gesundheit (ab 01.01.2014; mit vorheriger Einverständniserklärung des jeweiligen Probanden) angefordert. Zusätzlich wurde für alle im Krankenhaus verstorbenen Probanden der entsprechende Krankenhausbericht hinzugezogen.

2.7 Laboranalysen

Gewonnenes Serum und EDTA-Blut wurden nach Zwischenlagerung im Kühlschrank zur Auswertung an ein externes Labor (Labor Synlab, MVZ Heidelberg) geschickt. Der Urin wurde bereits vor Ort mit einem Urinstix untersucht und dabei das Vorhandensein von Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit und Eiweiß (semiquantitativ) im eCRF dokumentiert. Zur weiteren Albuminurie-Analyse wurde auch der Urin an Synlab geschickt. Zeitgleich wurde für spätere Analysen und genetische Untersuchungen eine Biobank (bei -80°C) angelegt (Charite Campus Benjamin Franklin, Labor Prof. van der Giet).

Es wurden folgende Laborwerte bestimmt und im eCRF dokumentiert

- Kleines Blutbild: Leukozyten, Thrombozyten, Hb, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC
- HbA1c
- Klinische Chemie: C-reaktives Protein (CRP), Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Calcium, Phosphat, Kreatinin, Albumin, Harnstoff, Cystatin C, Harnsäure, TSH, Natrium
- Urin: Urin-Albumin, Urin-Kreatinin, Urin-Stix (Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, Eiweiß semiquantitativ)

2.7.1 Laboranalysen für ausgewählte Parameter

HbA1c

Die HbA1c-Analysen wurden mit COBAS INTEGRA 400/800-Geräten der Firma Roche durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte quantitativ im Hämolysat aus EDTA-Vollblut anhand eines turbidimetrischen immunologischen Inhibierungsassays (TINIA). Das beschriebene Verfahren wurde anhand der durch die IFCC festgelegte Referenzmethode standardisiert. Eine Übertragung auf die in den meisten Ländern angewandten DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) /NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) - Werte durch Umrechnung ist möglich.

Kreatinin im Serum/ Kreatinin im Urin

Die Bestimmung von Kreatinin erfolgte direkt enzymatisch (CREAplus Test) durch COBAS P800 Modular-Geräte der Firma Roche/Hitachi. Kreatinin wurde im Serum sowie im Urin bestimmt. Nach enzymatischer Reaktion von Kreatinin im Serum/Urin bildet sich ein Chinoniminfarbstoff, welcher direkt proportional zur Kreatininkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann. Der enzymatische Test wurde auf die Internationale Referenzmethode (IDMS „traceable“, Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie) rückgeführt.

Albumin

Die Bestimmung von Albumin im Serum und im Urin erfolgte turbidimetrisch mithilfe des Tinaquant-Tests durch P800 MODULAR-Geräte der Firma Roche/Hitachi. Im quantitativen immunologischen Trübungstest reagieren Anti-Albumin-Antikörper zu einem Antigen-Anti-Antikörper-Komplex, welcher nach Agglutination turbidimetrisch gemessen werden kann.

2.8 Statistik

2.8.1 Bildung einer repräsentativen Diabetikerkohorte

Die Grundlage für einen hohen Grad an externer Validität der populationsbasierten Kohorte bildet der Stichprobenplan der Gesamtkohorte der BIS. Durch die Ermittlung der Diabetikerkohorte aus der repräsentativen Gesamtkohorte wurde eine möglichst gute Vergleichbarkeit mit der älteren Bevölkerung in Deutschland angestrebt.³⁶

2.8.2 Stichprobenplan

Ziel des Stichprobenplans war es, eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Kohorte bezüglich Geschlecht und Alter in Fünf-Jahres-Gruppen zu erreichen. Die allgemeine Antwortquote wurde in Anlehnung an andere Studien mit älteren Kohorten auf 10-20% geschätzt. Auf dieser Basis wurden 16.701 potentielle (>70-jährige) Probanden aus dem Versichertenpool der AOK kontaktiert. Aufgrund der Erwartung, dass die Antwortquote mit höherem Alter abnehmen würde, wurden faktorbasiert vermehrt ältere Probanden in die Stichprobe aufgenommen.³⁶

2.8.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und Auswertung der im eCRF erfassten Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Universitätsmedizin Charité, unter Verwendung folgender Methoden:

Deskriptive Analysen umfassen Mittelwerte, Standardabweichung, Mediane, Spannweite sowie Minimum und Maximum für metrische Variablen sowie absolute Häufigkeit und Prozentsätze für kategorielle Variablen. Zur grafischen Darstellung dienen Histogramme, Balken- und Flussdiagramme. Bei asymmetrisch verteilten Variablen (Schiefe +/- 2) wurde anstatt des Mittelwertes der Median verwendet (ACR, Kreatinin, CRP). Für die Einteilung der Diabetiker in verschiedene HbA1c-Gruppen (<6,5%; 6,5-6,99%, ≥7%) wurden Anzahl und prozentualer Anteil an Probanden in den einzelnen Gruppen aufgeführt. Um Verzerrungen der Ergebnisse durch

fehlende Werte (missings) festzustellen, wurde parallel der gültige prozentuale Anteil ohne missings errechnet.

Die konfirmatorische Analyse mit Vergleichen zwischen den Gruppen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker erfolgte für metrische Variablen mithilfe des t-Tests (normalverteilte Variablen) und des Mann-Whitney-Tests (nicht-normalverteilte Variablen, z.B. CRP). Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Es wurde das übliche zweiseitige Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ verwendet.

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen HbA1c-Schwellenwert und Endpunkten wurde eine logistische Regression adjustiert nach Alter und Geschlecht durchgeführt.

Die time-to-event- bzw. Überlebenszeitanalysen wurden mithilfe der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt. Im Falle einer Zensurierung war die Schätzung auf die längste Überlebenszeit begrenzt. Zur Signifikanztestung wurde ein LogRank-Test durchgeführt. Explorativ wurde mit Hilfe des Cox-Proportional-Hazard Modells der prognostische HbA1c-Schwellenwert der bei Baseline dokumentierten Daten geprüft.

Die Analysen wurden mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Die Tabellen und Grafiken wurden mit Microsoft Word oder Microsoft Excel 2008 Version 12.3.6 erstellt.

2.9 Dokumentation

Dateneingabe

Die Eingabe der Daten während der Studienvisite erfolgte direkt in das eCRF-Produktivsystem. Jedem Probanden ist im eCRF eine Patientenidentifikationsnummer zugeordnet, über die alle seine Datensätze aufgerufen werden können. Die Barcodenummer der Laborproben wurden dann in den Datensatz des jeweiligen Probanden eingetragen, um eine Zuordnung der Proben zu gewährleisten.

Qualitätssicherung

Durch Kooperation mit dem Institut für Biostatistik und klinische Epidemiologie wurden stetige Datenkontrollen bezüglich Plausibilität, Beobachtereffekt, Verteilungscharakteristika und Vollständigkeit der Datensätze durchgeführt.

3 Ergebnisse

Cross-sektionale Analysen

3.1 Charakteristika von Gesamtkohorte, Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Vergleich

Die Gesamtkohorte für die cross-sektionalen Beobachtungen bildeten 2.069 eingeschlossene Probanden. 539 Probanden entsprachen den festgelegten Kriterien für die Einstufung in die Diabetikerkohorte. Die 1.530 übrigen Probanden bildeten die Vergleichsgruppe der Nicht-Diabetiker. Die Prävalenz von Diabetes mellitus in der Gesamtkohorte lag bei 26,1%. Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Gesamtkohorte auf und stellt die Diabetiker ihrer Vergleichsgruppe gegenüber. Die rechte Spalte der Tabelle zeigt anhand des p-Wertes auf, ob die Unterschiede zwischen den Diabetikern und Nicht-Diabetikern als signifikant gelten (Signifikanz für $p < 0,05$).

Klinische Charakteristika

Das mittlere Alter lag für beide Subgruppen bei 80 Jahren. Die Gruppe der über 90-jährigen war bei den Nicht-Diabetikern mit 10,5% stärker vertreten als bei den Diabetikern mit 8,3%. Die Gesamtkohorte betreffend, waren Frauen geringfügig stärker repräsentiert (52,6%). In der Diabetikerkohorte waren jedoch signifikant weniger Frauen (48,2%) ($p = 0,02$) als in der Vergleichsgruppe. Im Vergleich der Prävalenzen verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse, Risikofaktoren und Erkrankungen fällt auf, dass mehr Diabetiker (17%) als Nicht-Diabetiker (12,9%) bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,02$ signifikant, ebenso wie die höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie der Diabetiker (88,7%) im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern (75,1%).

Schlaganfälle waren bei den Diabetikern geringfügig, aber nicht signifikant häufiger (9%) als bei der Vergleichsgruppe (8,5%). Die Prävalenz von malignen Erkrankungen lag bei den Diabetikern mit 23,8% etwas höher (keine Signifikanz) als bei den Nicht-Diabetikern (22,1%). 54,4 % der Diabetiker gaben an, für die Dauer von mindestens einem Jahr täglich Tabak geraucht zu haben. Bei den Nicht-Diabetikern waren es lediglich 48,1% (p-Wert 0,01).

Das mittlere Gewicht der Diabetiker lag mit 80kg um 7kg höher als das mittlere Gewicht der Nicht-Diabetiker. Entsprechend war der mittlere BMI in der Diabetikergruppe mit 29 kg/m^2

höher als der, der Nicht-Diabetiker (27 kg/m^2), dabei waren deutlich mehr Diabetiker (37,9%) als Nicht-Diabetiker (22,4%) adipös. Die WHR der Diabetiker lag im Durchschnitt bei 0,95 (Männer 0,99; Frauen 0,90), der Mittelwert der Nicht-Diabetiker liegt bei 0,92 (Männer 0,97; Frauen 0,87). Die Unterschiede von Gewicht, BMI, Körperoberfläche und WHR zwischen den Gruppen sind mit einem p-Wert $< 0,01$ jeweils hochsignifikant.

Laborchemische Charakteristika

Das mediane CRP war bei den Nicht-Diabetikern (1,69 mg/L) signifikant niedriger als bei den Diabetikern (2,04 mg/L). Das mittlere Serumkreatinin wies mit 1,06 mg/dl für die Diabetiker im Vergleich zu 1 mg/dl für die Nicht-Diabetiker nur einen geringen Unterschied auf.

Um die Nierenfunktion beider Kohorten gegenüberstellen zu können, ist die eGFR in der Tabelle jeweils unter Verwendung der CKD-Epi sowie der BIS1 Formel angegeben. Die mittlere eGFR nach CKD-Epi lag für Nicht-Diabetiker bei $65 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und für die Diabetiker bei $63 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Mit der BIS1-Formel lag die mittlere eGFR bei den Nicht-Diabetikern bei $56 \text{ ml/min/1,73m}^2$, während sie bei den Diabetikern $54 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ermittelte. Die niedrigere mittlere eGFR der Diabetiker ist für beide Formeln signifikant. Bei Anwendung der CKD-Epi-Formel fielen 36% der Nicht-Diabetiker und 43,2% der Diabetiker in einen eGFR-Bereich unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Die BIS1-Formel teilte mit 61% der Nicht-Diabetiker und 63,8% der Diabetiker deutlich mehr Probanden in diesen eGFR-Bereich ein.

Die im Spontanurin ermittelte mediane ACR war bei den Diabetikern mit 18,6 mg/g deutlich höher als bei den Nichtdiabetikern (9,4mg/g).

Eine im Spontanurin ermittelte Mikro- und Makroalbuminurie war bei Diabetikern signifikant häufiger. Eine Albuminurie mit $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ wiesen 21,9% der Nicht-Diabetiker sowie 39,5% der Diabetiker auf. Eine Makroalbuminurie mit einem $\text{ACR} \geq 300 \text{ mg/g}$ wurde bei 2,4% der Nicht-Diabetiker und bei 7% der Diabetiker festgestellt. Beide Werte sind hochsignifikant mit $p < 0,001$.

Tabelle 2: Vergleich der Charakteristika der gesamten BIS-Kohorte mit den Subpopulationen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker zum Zeitpunkt Baseline

Variable	n	Kohorte			p- Wert
		Gesamte BIS-Kohorte	Nicht - Diabetiker	Diabetiker	
N, (%)	2069	2069	1530 (73,9)	539 (26,1)	
Mittleres Alter (SD), Jahre		80,4 (6,7)	80, 4 (6,81)	80,4 (6,35)	0,975
70-74, n		573 (27,7)	433 (28,3)	140 (26)	0,8
75-79		476 (23)	345 (22,5)	131 (24,3)	
80-84		429 (20,7)	307 (20,1)	122 (22,6)	
85-89		385 (18,6)	284 (18,6)	101 (18,7)	
≥ 90		206 (10)	161 (10,5)	45 (8,3)	
Weiblich, n	2069	1088 (52,6)	828 (54,1)	260 (48,2)	0,02
Arterielle Hypertonie, n	2069	1627 (78,6)	1149 (75,1)	478 (88,7)	< 0,001
Myokardinfarkt, n	2045	286 (14)	196 (12,9)	90 (17)	0,02
Schlaganfall, n	2044	177 (8,7)	129 (8,5)	48 (9)	0,7
Krebserkrankung, n	2060	465 (22,6)	338 (22,1)	127 (23,8)	0,4
Nikotinabusus, jemals, n	2069	1029 (49,7)	736 (48,1)	293 (54,4)	0,01
Mittlerer systolischer Blutdruck, mmHg	2065	145 (74-245)	145 (75-229)	146 (74-245)	0,4
Mittlerer diastolischer Blutdruck, mmHg	2065	81 (44-149)	82 (46-136)	80 (44-149)	< 0,001
Mittlere Größe, cm	2068	164 (139-198)	164 (139-198)	165 (144-192)	0,04
Mittleres Gewicht, kg	2068	75 (39,7-136,2)	73 (39,7-131)	80 (49-136,2)	< 0,001
Mittlerer BMI, kg/m ²	2068	27,7 (17,6 -50,1)	27,2 (17,6 -43,8)	29,2 (19 -50,1)	< 0,001
BMI ≥ 30 kg/m ² , n		547 (26,5)	343 (22,4)	24 (37,9)	< 0,001
Mittlere Körperoberfläche, m ²	2068	1,8 (1,2-2,5)	1,8 (1,2-2,4)	1,9 (1,4-2,5)	< 0,001
Mittlere WHR	2061	0,9 (0,5-1,3)	0,9 (0,5-1,3)	1 (0,8-1,2)	< 0,001
Mittleres Hämoglobin, g/dl	2007	13,5 (8,4-20,2)	13,5 (9-20,2)	13,4 (8,4-19,5)	0,08
Mittleres Albumin, g/L	2068	39,9 (28,2 -51,9)	40 (28,2 -51,3)	39,7 (30,8 -51,9)	0,09
Medianes C-reaktives Protein, mg/L	2058	1,8 (0,1-64)	1,7 (0,1-64)	2 (0,2-55,1)	< 0,001

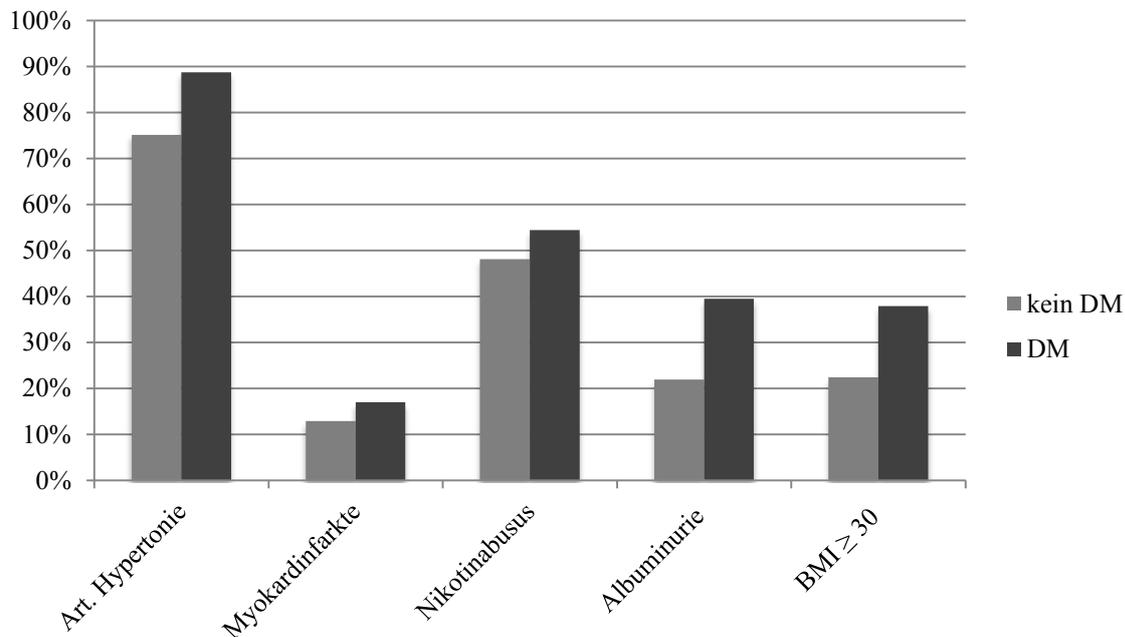
Variable	n	Gesamte BIS-Kohorte	Nicht- Diabetiker	Diabetiker	p-Wert
Mittleres Serumkreatinin, mg/dl	2068	1 (0,4-4,3)	1 (0,4 -4,3)	1,1 (0,4 -4)	< 0,001
Mittlere eGFR CKD- Epi, ml/min/1,73m ²	2068	65 (9-100)	65 (9-100)	63 (12 -98)	0,01
Mittlere eGFR BIS1, ml/min/1,73m ²	2068	56 (12-108)	56 (12-108)	54 (15 – 97)	0,02
eGFR (CKD-Epi) < 60 ml/min/1,73m ² , n	2068	784 (37,9)	551 (36,0)	233 (43,2)	0,003
eGFR (BIS1) < 60 ml/min/1,73m ² , n	2068	1276 (61,7)	932 (61,0)	344 (63,8)	0,24
Mediane ACR, mg/g	2054	11,2 (0 -10201,8)	9,4 (0 -9261,3)	18,6 (0,3 -10201,8)	< 0,001
Albuminurie, ACR ≥ 30 mg/g, n	2054	543 (26,4)	333 (21,9)	210 (39,5)	< 0,001
Makroalbuminurie, ACR ≥ 300 mg/g, n	2054	74 (3,6)	37 (2,4)	37 (7,0)	< 0,001

Für Daten, die mit Mittelwert oder Median angegeben sind, ist in Klammern die Spannweite aufgeführt, für absolute Zahlen die Prozentangabe.

BMI = Body-Mass-Index; WHR = waist-to-hip-ratio; eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin/Kreatinin-Ratio; ACE-Hemmer = Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyme; AT1-Rezeptor-Antagonist = Angiotensin1-Rezeptor-Antagonist; SD = Standardabweichung (standard deviation)

Abbildung 1 greift aus der Vielzahl der statistisch signifikanten Unterschiede einige Charakteristika heraus, die einen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Diabetiker- und Nicht-Diabetikerkohorte aufwiesen.

Abbildung 1: Prävalenzen (%) klinisch relevanter Charakteristika mit signifikanten Unterschieden im Kohortenvergleich



DM = Diabetes mellitus; BMI = Body-Mass-Index

3.1.1 Nierenfunktion/ Nierenschaden der Diabetikerkohorte nach HbA1c

Zur Einschätzung von Nierenfunktion und Nierenschaden sollen drei Parameter untersucht werden: (1) eGFR, (2) Albuminurie (ACR) sowie (3) arterielle Hypertonie. Die hierfür wichtigsten Parameter sind für die Subpopulation der Diabetiker in Tabelle 3 abgebildet. Hierbei wurden die Diabetiker in drei HbA1c-Klassen kategorisiert: < 6,5%; 6,5- 6,99%; $\geq 7\%$.

eGFR

Die eGFR ist in der Tabelle sowohl nach Anwendung der CKD-Epi- als auch der BIS1-Formel aufgeführt. Die mittlere eGFR für die Diabetikerkohorte wurde anhand der CKD-Epi-Formel auf 63 ml/min/1,73m² geschätzt und anhand der BIS1-Formel auf 54 ml/min/1,73m². Sowohl BIS1 als auch CKD-Epi ermittelten nur geringe Unterschiede der mittleren eGFR zwischen den verschiedenen HbA1c-Subgruppen. Der Anteil an Probanden mit einer eingeschränkten Nierenfunktionsleistung (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) war für die CKD-Epi Formel in der HbA1c-Subgruppe $\geq 7\%$ mit 40% am geringsten (44 bzw 45 % in den anderen HbA1c-

Subgruppen). Bei Anwendung der BIS1-Formel hatten die beiden HbA1c-Subgruppen 6,5-6,99% und $\geq 7\%$ mit 63% den geringsten Anteil an Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion (67% für HbA1c $< 6,5\%$).

Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR)

Die niedrigste mediane ACR wies die HbA1c-Subgruppe mit 6,5-6,99% auf (13 mg/g). Etwas höher lag der Wert der Subgruppe mit HbA1c $< 6,5\%$ (18 mg/g). Die Subgruppe mit HbA1c $\geq 7\%$ wies eine deutlich höhere mediane ACR auf (26mg/g). Diese Subgruppe hatte mit 47% einen größeren Anteil an Probanden mit einer Albuminurie (ACR ≥ 30 mg/g) als die beiden Subgruppen mit niedrigerem HbA1c-Wert (36 bzw 35%).

Blutdruck

Der mittlere systolische Blutdruck stieg mit höherem HbA1c-Wert geringfügig an und lag zwischen 144-148 mmHg in den jeweiligen Subgruppen. Insgesamt hatten mehr Diabetiker einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg (59%) als < 140 mmHg (41%). Die Subgruppe mit HbA1c $< 6,5\%$ wies den größten Anteil an Probanden mit systolischem Blutdruck < 140 mmHg auf (41%), während in der Subgruppe mit HbA1c $\geq 7\%$ die meisten Probanden mit systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg vertreten waren (28%).

Tabelle 3: Nierenfunktion, Albuminurie und Blutdruck der Diabetikerkohorte zum Zeitpunkt Baseline, unterteilt nach HbA1c-Wert

Variable	n	Kohorte			
		Diabetiker gesamt	HbA1c < 6,5 %	HbA1c 6,5- 6,99 %	HbA1c ≥ 7 %
		539 (100)	127 (23,6)	214 (39,7)	198 (36,7)
Mittlere eGFR (CKD-Epi), ml/min/1,73m ²	539	63 (12 -98)	62 (27-95)	63 (12-93)	64 (20-98)
Mittlere eGFR (BIS1), ml/min/1,73m ²	539	54 (15-97)	53 (28-89)	54 (15-86)	55 (24-97)
eGFR (CKD-Epi) < 60 ml/min/1,73m ² , n	539	233 (43)	56 (44)	97 (45)	80 (40)
eGFR (BIS1) < 60 ml/min/1,73m ² , n	539	344 (64)	85 (67)	135 (63)	124 (63)
Mediane ACR, mg/g	532	19 (0,3-10201,8)	18 (0,9-10201,8)	13 (0,5-3601,2)	26 (0,3-2066,5)
Albuminurie, ACR ≥ 30 mg/g, n	532	210 (40)	44 (36)	75 (35)	91 (47)
Makroalbuminurie, ACR ≥ 300 mg/g, n	532	37 (7)	9 (7)	10 (5)	18 (9)
Mittlerer syst. Blutdruck, mmHg	536	146 (74-245)	144 (74-238)	146 (95-221)	148 (91-245)
Syst. Blutdruck <140 mmHg, n		221 (41)	59 (47)	91 (43)	71 (36)
Syst. Blutdruck 140-159 mmHg, n	536	182 (34)	45 (35)	67 (31)	70 (36)
Syst. Blutdruck ≥160 mmHg, n		133 (25)	23 (18)	56 (26)	54 (28)

Für Daten, die mit Mittelwert oder Median angegeben sind, ist in Klammern die Spannweite aufgeführt, für absolute Zahlen die Prozentangabe.

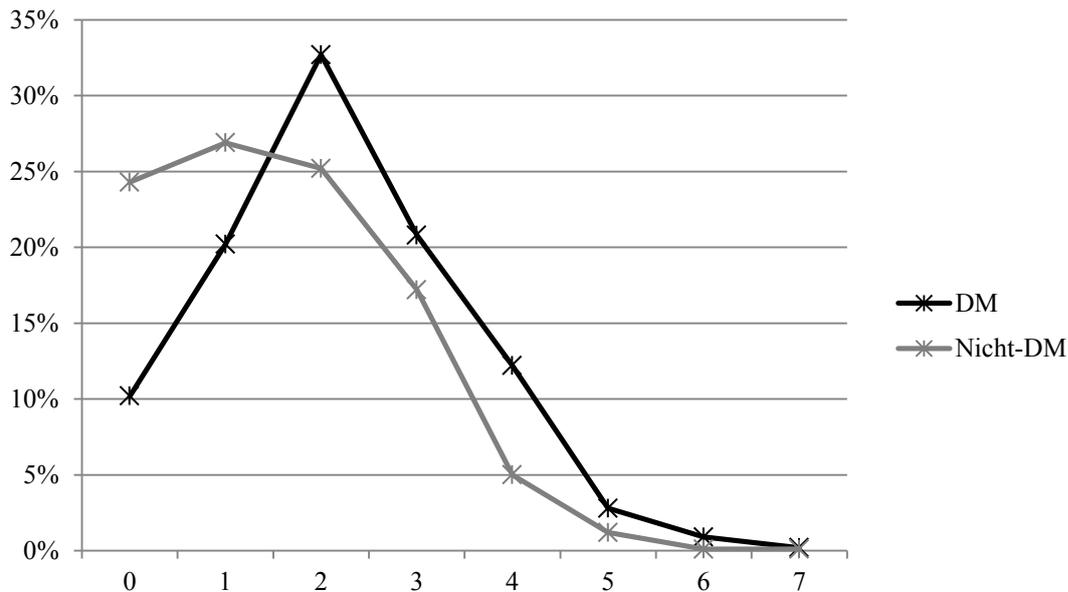
eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio

3.1.2 Anzahl eingenommener Medikamente im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Antihypertensive Medikamente

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite nahmen 36,9% (n=199) der Diabetiker drei oder mehr antihypertensiv wirksame Medikamente ein. Bei den Nicht-Diabetikern waren es lediglich 23,7% (n=362). 16,1% (n=87) der Diabetiker nahmen vier oder mehr Antihypertensiva ein, dies traf nur auf 6,5% der Nicht-Diabetiker zu (n=99). Zur Gruppe der antihypertensiv wirksamen Medikamente wurden häufig eingenommene Vertreter der Substanzklassen ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide, kaliumsparende Diuretika, Aldosteronantagonisten) sowie seltener eingenommene Antihypertensiva der zweiten Wahl gezählt (e.g. Aliskiren, Urapidil, Clonidin). Nur 10,2% (n=55) der Diabetiker nahmen gar keine Antihypertensiva ein, bei den Nicht-Diabetikern waren dies 24,3% (n=372). Abbildung 2 zeigt die Anzahl eingenommener antihypertensiver Medikamente (0 – 7) bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Vergleich. Der Anteil der Nicht-Diabetiker, die kein oder genau ein Antihypertensivum einnahmen, überstieg den der Diabetiker. Ab einer Anzahl von zwei eingenommenen Antihypertensiva ist der Anteil der Diabetiker größer als der der Vergleichsgruppe.

Abbildung 2: Anzahl eingenommener Antihypertensiva DM versus Nicht-DM



DM = Diabetes mellitus; Nicht-DM = kein Diabetes mellitus

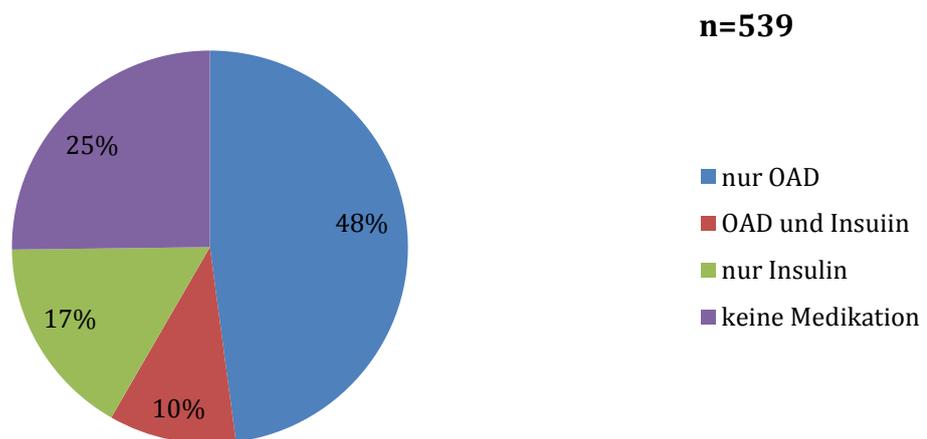
Andere für die Altersgruppe > 70 Jahre relevante Medikamente

Auch Lipidsenker wurden deutlich häufiger von Diabetikern eingenommen. 48,1% (n=259) Diabetiker gaben an, Lipidsenker einzunehmen, während es bei den Nicht-Diabetikern nur 30,7% (n=469) waren. Alle lipidsenkenden Präparate mit ATC-Code C10A oder C10B wurden hierbei berücksichtigt. Die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) wies dahingegen nur einen minimalen Unterschied zwischen den Gruppen auf. 8,2% der Diabetiker (n=44) und 8,6% (n=131) der Nicht-Diabetiker gaben eine Dauertherapie mit NSAR an. Eine NSAR-Bedarftherapie wurde hierbei nicht berücksichtigt.

3.2 Antidiabetische Pharmakotherapie

25% der Diabetiker hatten zu Beginn der Datenerhebung keine antidiabetische Pharmakotherapie, weitere 48% wurden ausschließlich mit oralen Antidiabetika (OAD) therapiert. Eine Kombinationstherapie aus Insulin und OAD war seltener (10%) als eine alleinige Insulintherapie (17%) (Abbildung 3).

Abbildung 3: Antidiabetische Pharmakotherapie der Diabetikerkohorte



3.2.1 Antidiabetische und Diabetes-relevante Medikation nach Geschlecht

In Tabelle 4 ist die antidiabetische Pharmakotherapie der Diabetikerpopulation (n = 539) dargestellt. Hierbei sind einander OAD, Insulin und ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten gegenübergestellt. Die einzelnen Präparate/Wirkstoffe sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt. Die Häufigkeit für die Einnahme von OAD umfasst in dieser Tabelle alle Diabetiker, die nur OAD einnehmen, sowie die Diabetiker, die zusätzlich mit Insulin therapiert werden. In der Tabelle sind weibliche und männliche Diabetiker gesondert aufgeführt.

Die Mehrheit der Diabetiker (58,3%) erhielt eine Medikation mit OAD. Für Frauen lag der Anteil mit 57% etwas unter dem Anteil der Männer (60%). 10% der Diabetiker wurden sowohl mit OAD, als auch mit Insulin therapiert. Für diese Kombinationstherapie bestand zwischen männlicher und weiblicher Population kein wesentlicher Unterschied. 25% der Diabetiker

nahmen zum Zeitpunkt Baseline weder OAD ein, noch wurden sie mit Insulin therapiert. Dieser Anteil lag für die weiblichen Probandinnen bei 28%, für die männlichen bei 23%. Zum Zeitpunkt Baseline nahmen 74,6% der Diabetiker entweder einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Antagonisten ein. Frauen wurden häufiger mit ACE-Hemmern/ AT1-Antagonisten therapiert (76,7%).

Tabelle 4: Antidiabetische Therapie der Diabetikerkohorte nach Geschlecht

Medikation	Kohorte		
	gesamt	weiblich	männlich
OAD, n	314 (58,3)	148 (56,9)	166 (59,5)
Insulin, n	145 (26,9)	66 (25,4)	79 (28,3)
OAD und Insulin, n	56 (10,4)	26 (10)	30 (10,8)
Keine, n	136 (25,2)	72 (27,7)	64 (22,9)
ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptorantagonist Therapie, n	402 (74,6)	214 (76,7)	188 (72,3)

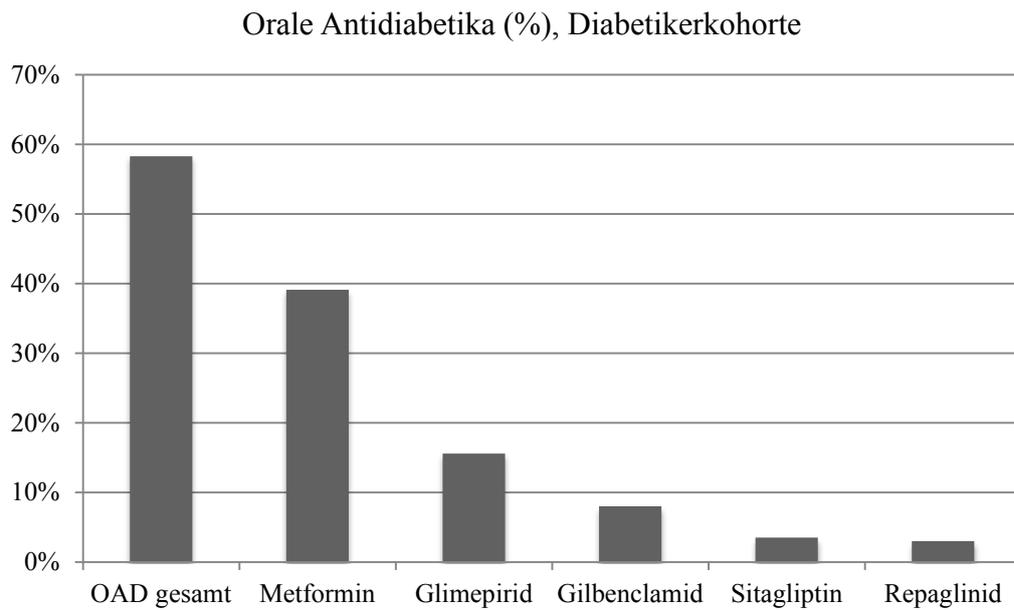
In Klammern sind die prozentualen Anteile der absoluten Werte angegeben.

OAD = orale Antidiabetika; ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; AT1-Rezeptorantagonist = Angiotensin I-Rezeptor-Antagonist

3.2.2 Orale Antidiabetika

Abbildung 4 zeigt auf, welche OAD in welcher Häufigkeit von den Diabetikern genommen wurden. Die fünf häufigsten OAD dieser Kohorte (Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Sitagliptin, Repaglinid) sind einzeln aufgeführt und der Gesamtheit anderer OAD gegenübergestellt. Da einige Probanden mehr als ein OAD-Präparat einnahmen, sind sie in mehreren Gruppen vertreten und es kommt zu Mehrfachnennungen und die Gesamtsumme aller OAD-Anteile liegt bei > 100%. Insgesamt wurden 58,3% der Diabetiker (n=314) mit OAD therapiert. Metformin war mit 39,1% (n=211) das mit Abstand am häufigsten eingenommene Präparat. Darauf folgen Glimepirid (15,6%) und Glibenclamid (3,9%) als Vertreter der Sulfonylharnstoffe. 3,5% der Diabetiker nahmen Sitagliptin (Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer) und 3% Repaglinid (Sulfonylharnstoffanalogon) ein.

Abbildung 4: Aufteilung der Oral Antidiabetika (OAD) in der Diabetikerkohorte



OAD = orale Antidiabetika

Anzahl eingenommener OAD

237 (75,5%) Probanden mit OAD-Therapie nahmen genau ein OAD-Präparat ein. Eine Kombinationstherapie mit zwei Präparaten wurde bei 69 (22%) durchgeführt, während 8 (2,5%) Diabetiker drei OAD-Präparate einnahmen.

3.3 Metformineinnahme in Bezug auf Nierenfunktion

Tabelle 5 teilt die Diabetiker, die mit Metformin therapiert wurden, anhand ihrer Nierenfunktionsleistung ein. Hierfür wurden die CrCl nach Cockcroft-Gault sowie die GFR-Schätzformeln CKD-Epi und BIS1 angewandt.

65 Probanden mit einer CrCl < 60 ml/min sowie 27 Probanden mit einer CrCl < 45 ml/min nahmen Metformin ein. Lediglich zwei Probanden nahmen trotz einer CrCl < 30 ml/min noch Metformin ein.

Der Anteil an Diabetikern mit Metformintherapie und eGFR < 60 ml/min/1,73m² lag bei Anwendung der CKD-Epi Formel bei 32% und war bei Anwendung der BIS1-Formel mit 50% deutlich größer. 11% der Diabetiker nahmen trotz einer eGFR < 45 ml/min/1,73m² nach CKD-Epi Metformin ein. Auch dieser Anteil war bei Anwendung der BIS1-Formel mit 16% größer.

Tabelle 5: Metformineinnahme in der Diabetikerkohorte in Bezug auf Kreatinin-Clearance (berechnet mit Cockcroft-Gault) und auf eGFR (berechnet mit CKD-Epi und BIS1)

Metformineinnahme	Baseline (n = 211)
	n, (%)
CrCl < 60 ml/min, n	65 (30,8)
CrCl < 45 ml/min, n	27 (12,8)
CrCl < 30 ml/min, n	2 (0,9)
eGFR (CKD-Epi) < 60 ml/min/1,73m ² , n	67 (31,8)
eGFR (CKD-Epi) < 45 ml/min/1,73m ² , n	23 (10,9)
eGFR (BIS1) < 60 ml/min/1,73m ² , n	106 (50,2)
eGFR (BIS1) < 45 ml/min/1,73m ² , n	33 (15,6)

CrCl = Kreatinin-Clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

3.3.1 Einnahme von Metformin und Sulfonylharnstoffen

Von 211 Diabetikern, die Metformin einnahmen, nahmen 50 (23,7%) zusätzlich Sulfonylharnstoffe (hier berücksichtigt: Glibenclamid, Glimepirid) ein. Insgesamt nahmen 127 von 539 Diabetikern zu diesem Zeitpunkt Sulfonylharnstoffe ein.

3.4 Cross-sektionale Assoziationen zwischen HbA1c-Schwellenwerten und Morbidität

Tabelle 6 stellt die Krankheitslast in der Diabetikerkohorte in Zusammenhang mit dem HbA1c-Wert dar. Hierfür wurde für drei HbA1c-Schwellenwerte ($\geq 6,5\%$, $\geq 6,8\%$ und $\geq 7,0\%$) die Prävalenz festgelegter Endpunkte bei Diabetikern mit einem HbA1c-Wert oberhalb sowie unterhalb der jeweiligen Schwelle im Vergleich analysiert. Betrachtet wurden kardiovaskuläre (Myokardinfarkt/Schlaganfall, im Interview erfragt) und renale Endpunkte (Albuminurie, chronische Niereninsuffizienz) sowie Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Die renalen Endpunkte wurden labormedizinisch ermittelt ($\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ für Albuminurie, $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ CKD-Epi/BIS1 für chronische Niereninsuffizienz). Der Einfluss des HbA1c-Wertes auf das Risiko, die jeweilige Morbidität zu haben, ist anhand einer Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall in der Tabelle aufgeführt. Dabei bezieht sich die Odds Ratio jeweils auf die Subgruppe mit HbA1c-Wert oberhalb des jeweiligen Schwellenwertes (Ereignis 1). Ein HbA1c-Wert unterhalb des jeweiligen Schwellenwertes wurde als Ereignis 0 festgelegt. 24% der Diabetiker dieser Studienpopulation lagen mit ihrem HbA1c-Wert unterhalb von 6,5%. Jeweils etwa die Hälfte der Diabetiker lagen unter bzw. oberhalb des HbA1c-Schwellenwertes von 6,8% und 37% hatten einen HbA1c-Wert von über als 7%.

Kardiovaskuläre Endpunkte

Die Prävalenz eines Myokardinfarktes in der Diabetikerkohorte lag je nach HbA1c-Schwellenwert zwischen 16 -22%. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern mit höherem bzw. niedrigerem HbA1c-Wert. Für keinen der betrachteten Schwellenwerte war das Myokardinfarktrisiko in der Gruppe mit dem höheren HbA1c-Wert erhöht.

Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, war für Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ nicht höher als für diejenigen mit einem HbA1c-Wert $< 6,5\%$. Ab einem HbA1c-Schwellenwert von 6,8% zeigte sich eine Risikoerhöhung für Diabetiker mit höheren HbA1c-Werten (OR = 1,86; 95% KI 1,0-3,4). Für einen HbA1c-Schwellenwert von 7% wurde eine signifikante Risikoerhöhung für Schlaganfälle für Diabetiker mit HbA1c-Werten oberhalb des Schwellenwertes beobachtet (OR = 1,99; 95% KI 1,1-3,6).

Renale Endpunkte

Für keinen der gewählten HbA1c-Schwellenwerte konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz im Vergleich zur Gruppe mit den niedrigeren HbA1c-Werten festgestellt werden. 36% der Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $< 6,5\%$ litten unter einer Albuminurie, während es 41% mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ waren. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Deutlichere Prävalenzunterschiede (33% zu 45% für Schwellenwert 6,8%; 35% zu 47% für Schwellenwert 7%) und eine signifikante Risikoerhöhung für eine Albuminurie konnte jedoch bei Anhebung des Schwellenwertes auf 6,8% (OR = 1,64; 95% KI 1,1-2,4) bzw. 7% (OR = 1,61; 95% KI 1,1-2,3) beobachtet werden.

Adipositas

Die Prävalenz einer Adipositas war für jeden Schwellenwert in der Gruppe mit höherem HbA1c größer. Es konnte jedoch keine signifikante Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Adipositas in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes festgestellt werden.

Tabelle 6: Cross-sektionale Assoziation zwischen HbA1c-Schwellenwert und verschiedenen Morbiditäten

	Hba1c-Schwellenwert 6,5 %			Hba1c-Schwellenwert 6,8 %			Hba1c-Schwellenwert 7,0 %		
	< 6,5 127 (24)	≥ 6,5 412 (76)	OR [95%-KI]	< 6,8 265 (49)	≥ 6,8 274 (51)	OR [95%-KI]	< 7,0 341 (63)	≥ 7,0 198 (37)	OR [95%-KI]
Myokardinfarkt	26 (22)	64 (16)	0,70 [0,4;1,2]	47 (18)	43 (16)	0,83 [0,5;1,3]	55 (17)	35 (18)	1,08 [0,7;1,7]
Schlaganfall	9 (7)	39 (10)	1,38 [0,6;3,0]	17 (7)	31 (12)*	1,86 [1,0;3,4]*	23 (7)	25 (13)*	1,99 [1,1;3,6]*
eGFR _{CKD-Epi} < 60 ml/min/1.73m ²	56 (44)	177 (43)	0,86 [0,6;1,3]	111 (42)	122 (45)	1,05 [0,7;1,5]	153 (45)	80 (40)	0,82 [0,6;1,2]
eGFR _{BIS1} < 60 ml/min/1.73m ²	85 (67)	259 (63)	0,71 [0,4;1,1]	164 (62)	180 (66)	1,11 [0,8;1,6]	220 (65)	124 (63)	0,92 [0,6;1,4]
ACR ≥ 30 mg/g	44 (36)	166 (41)	1,23 [0,8;1,9]	87 (33)	123 (45)**	1,64 [1,1;2,4]**	119 (35)	91 (47)**	1,61 [1,1;2,3]**
BMI ≥ 30	42 (33)	162 (39)	1,36 [0,9;2,1]	92 (35)	112 (41)	1,41 [1,0;2,0]	121 (36)	83 (42)	1,39 [1,0;2,0]

OR adjustiert für Alter und Geschlecht. Angegeben sind absolute Zahlen und in Klammern deren prozentuale Anteile.

* p-Wert 0,01-0,05

** p-Wert 0,001-0,01

*** p-Wert <0,001

OR = Odds ratio; KI = Konfidenzintervall; eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio; BMI = Body-Mass-Index

Longitudinale Analysen

Die Probanden wurden zur Baseline-Visite sowie zu zwei Follow-Up-Visiten gesehen und der mediane Beobachtungszeitraum für die longitudinalen Analysen betrug 5,25 Jahre (63 Monate). Die Mortalitätsanalysen berücksichtigen alle bis 31.12.2015 verstorbenen Probanden.

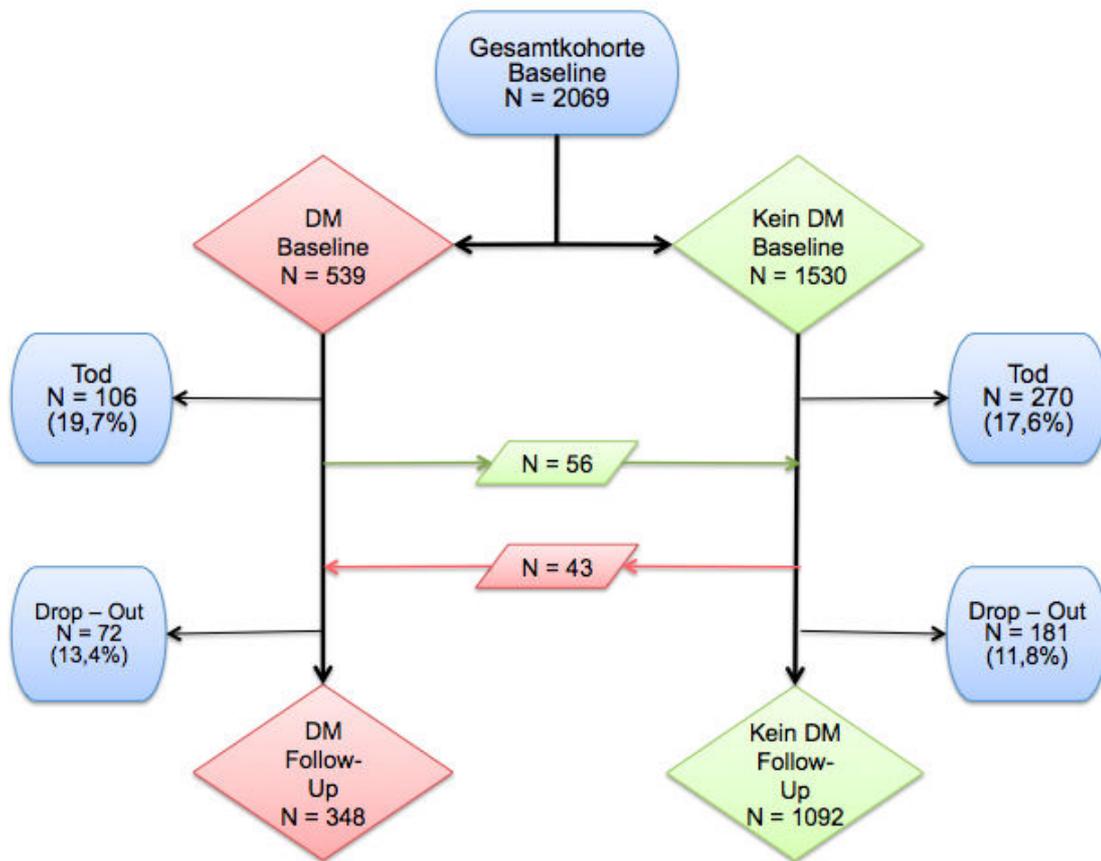
3.5 Drop-outs, Todesfälle und Dynamik der Kohorten im Beobachtungszeitraum

In Abbildung 5 sind Drop-outs und Todesfälle sowie die Dynamik zwischen den Kohorten der Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Beobachtungszeitraum dargestellt. Als Drop-out wurde ein Studienabbruch aufgrund von Krankheit, Umzug oder anderen persönlichen Gründen definiert. Zu Beginn der Rekrutierung entsprachen 539 Probanden der Gesamtkohorte (2.069 Probanden) den festgelegten Kriterien für einen Diabetes mellitus ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ und/oder Einnahme antidiabetischer Medikation) und 1.530 nicht. Es ergab sich somit eine Diabetesprävalenz von 26,1% innerhalb der Kohorte.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben 106 Diabetiker (19,7%), 72 schieden aus der Studie aus (13,4%) und 56 entsprachen nicht mehr der Definition eines Diabetes mellitus (keine weitere antidiabetische Medikation und/oder HbA1c -Wert $< 6,5\%$). Jedoch wurden 43 Probanden neu der Diabetikerkohorte zugeordnet. Daraus ergab sich eine Kohortengröße von 348 Diabetikern für die zweite Follow-Up-Visite, was einer Prävalenz von 24,2% (Gesamtkohorte für die zweite Follow-Up-Visite 1.440 Probanden) entsprach. Abzüglich der Diabetiker, die zur Baseline-Visite noch der Definition eines Diabetes mellitus entsprachen, ergab sich eine Kohorte von 305 Diabetikern, die bei Baseline- und zweiter Follow-Up-Visite der Diabetikerkohorte angehörten.

In der Kohorte der Nicht-Diabetiker starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 270 Probanden (17,6%), und es gab 181 Drop-Outs (11,8%). Unter Einbeziehung der oben genannten Probanden, die die Kohorten gewechselt haben, bestand die Kohorte der Nicht-Diabetiker zur zweiten Follow-Up-Visite aus 1.092 Probanden. Davon wurden 1.036 Probanden zu beiden Zeitpunkten der Kohorte der Nicht-Diabetiker zugeordnet.

Abbildung 5: Kohortendynamik, Todesfälle und Drop-Outs im Beobachtungszeitraum



DM = Diabetes mellitus; Definition DM: HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und/oder Einnahme antidiabetischer Medikation; Drop-Out: Studienabbruch aufgrund von Krankheit, Umzug oder anderen persönlichen Gründen

3.6 Inzidenz von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod in der Diabetikerkohorte

Die folgenden Abbildungen (6-8) zeigen das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie Mortalität innerhalb der Diabetikerkohorte im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes. Betrachtet wurden Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $< 6,8\%$ im Vergleich mit Diabetikern mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$. Die Tabellen 7-9 zeigen die mittlere Zeit bis zum Ereignis.

Für die Mortalitätsanalyse wurden die Daten aller 539 Diabetiker ausgewertet, 274 hatten einen HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$. Für die Analyse der Inzidenz von Myokardinfarkt und Schlaganfall konnten die Daten von 420 Diabetikern ausgewertet werden, von welchen 214 einen HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ hatten. Eingeschlossen wurden nur Diabetiker, die zur Baseline-Visite sowie zu mindestens einer weiteren Follow-Up-Visite gesehen wurden.

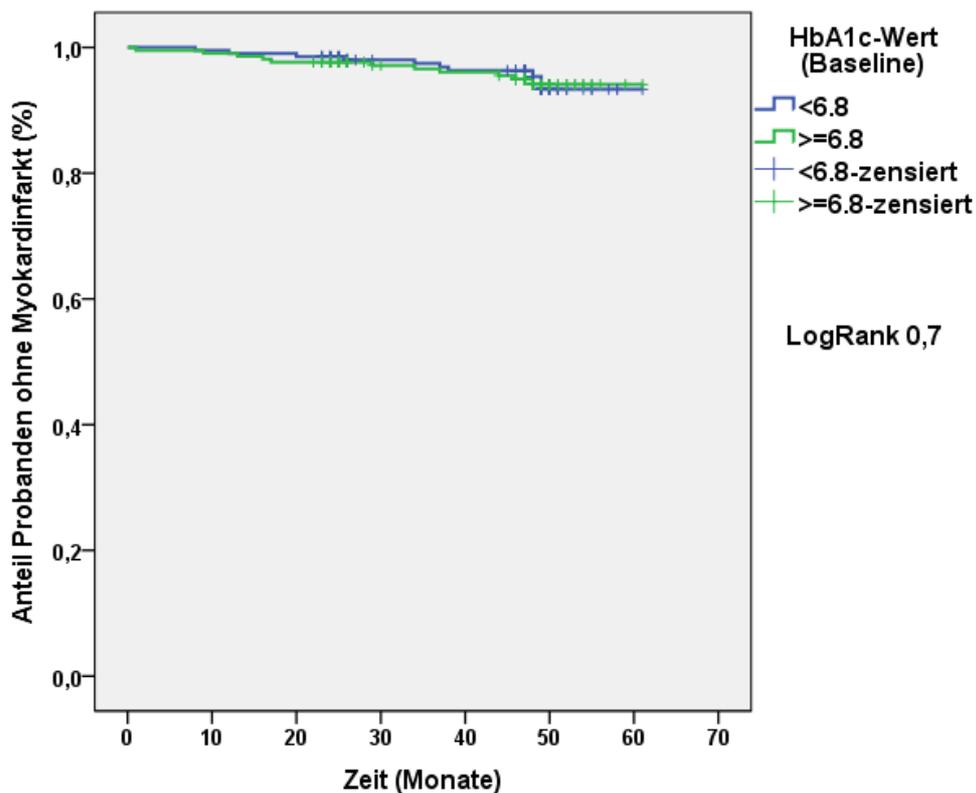
3.6.1 Myokardinfarkte nach HbA1c-Wert im Beobachtungszeitraum

Abbildung 6 zeigt, dass es im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten von Myokardinfarkten bei Diabetikern mit einem HbA1c-Wert $\leq/\geq 6,8\%$ gab. Es konnte nicht beobachtet werden, dass Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ früher einen Myokardinfarkt erlitten. Neun Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $< 6,8\%$ ($n = 206$; $4,4\%$) und 11 Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ ($n = 214$; $5,1\%$) hatten innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen Myokardinfarkt.

Tabelle 7: Mittlere Zeit bis zu einem Myokardinfarkt

Mittelwerte für Zeit bis zu einem Myokardinfarkt					
	Zeit bis zum Ereignis	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p-Wert LogRank
			Untere Grenze	Obere Grenze	
HbA1c $< 6,8\%$	59,34	0,56	58,24	60,44	0,72
HbA1c $\geq 6,8\%$	59,11	0,59	58,95	60,27	
Gesamt	59,22	0,41	58,42	60,02	

Abbildung 6: Auftreten eines Myokardinfarktes in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes



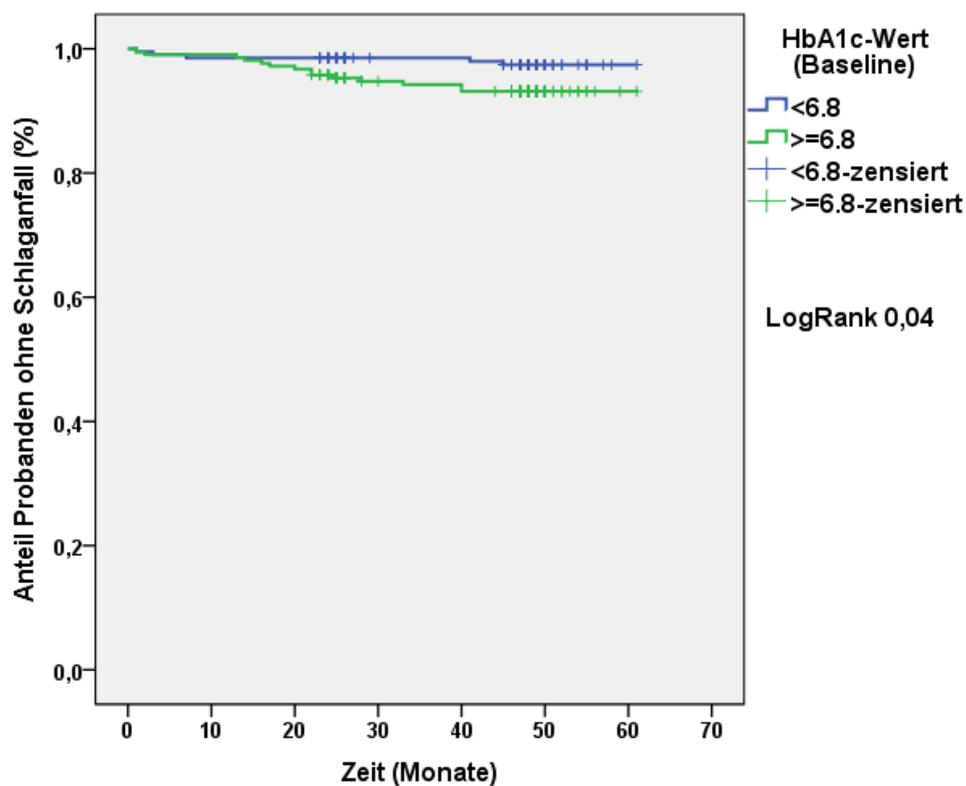
3.6.2 Schlaganfälle nach Hba1c-Wert im Beobachtungszeitraum

Das Auftreten von Schlaganfällen in der Diabetikerkohorte ist in Abbildung 7 dargestellt. Im Beobachtungszeitraum hatten fünf Diabetiker mit HbA1c-Wert < 6,8% (n = 206) einen Schlaganfall (2,4%), in der Gruppe mit HbA1c-Wert \geq 6,8% (n = 214) waren es 14 (6,5%). Der LogRank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied für das Auftreten von Schlaganfällen in den beiden Vergleichsgruppen (p = 0,04). Die insgesamt geringe Ereignisrate schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch ein.

Tabelle 8: Mittlere Zeit bis zu einem Schlaganfall

Mittelwerte für Zeit bis zu einem Schlaganfall					
	Zeit bis zum Ereignis	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p-Wert LogRank
			Untere Grenze	Obere Grenze	
HbA1c < 6,8%	59,96	0,50	59,99	60,94	0,04
HbA1c ≥ 6,8%	58,30	0,72	56,88	59,71	
Gesamt	59,31	0,44	58,24	59,98	

Abbildung 7: Auftreten eines Schlaganfalls in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes



Aufgrund des signifikanten LogRank-Testes wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, welche für Alter und Geschlecht kontrollierte (mehr Variablen aufgrund der geringen Ereignisrate nicht möglich). Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt und zeigen, dass Alter den Effekt des HbA1c-Wertes aufhebt.

Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse für das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden

	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
HbA1c-Wert	0,2	1,37	0,82	2,31
Geschlecht	0,2	0,72	0,43	1,22
Alter	<0,001	1,14	1,10	1,19

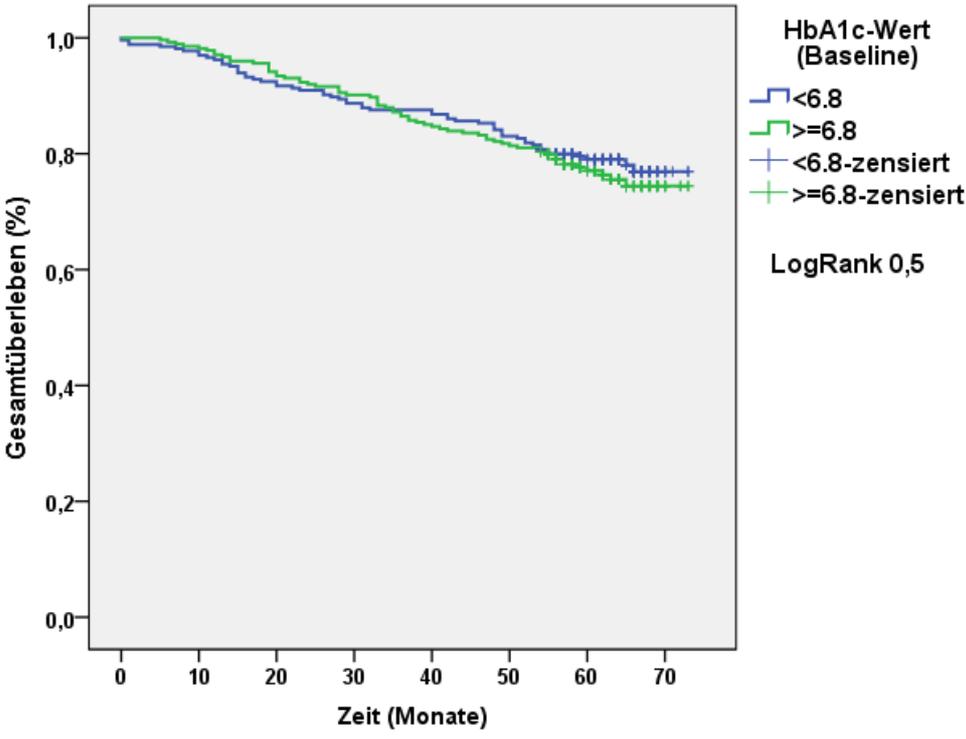
3.6.3 Mortalität nach HbA1c-Wert im Beobachtungszeitraum

Abbildung 8 zeigt die Mortalität in der Diabetikerkohorte nach HbA1c-Wert. Von den Diabetikern mit HbA1c-Wert < 6,8% (n = 265) sind im Beobachtungszeitraum 57 verstorben (21,5%). In der Gruppe mit HbA1c-Wert ≥ 6,8% (n = 274) waren es 64 (23,4%). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden HbA1c-Gruppen hinsichtlich der Mortalität.

Tabelle 10: Mittlere Überlebenszeit nach HbA1c-Wert

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p-Wert LogRank
			Untere Grenze	Obere Grenze	
HbA1c < 6,8%	63,89	1,18	61,57	66,20	0,58
HbA1c ≥ 6,8%	63,62	1,12	61,43	65,81	
Gesamt	63,76	0,81	62,17	65,35	

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse nach HbA1c-Wert



3.7 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Verlauf

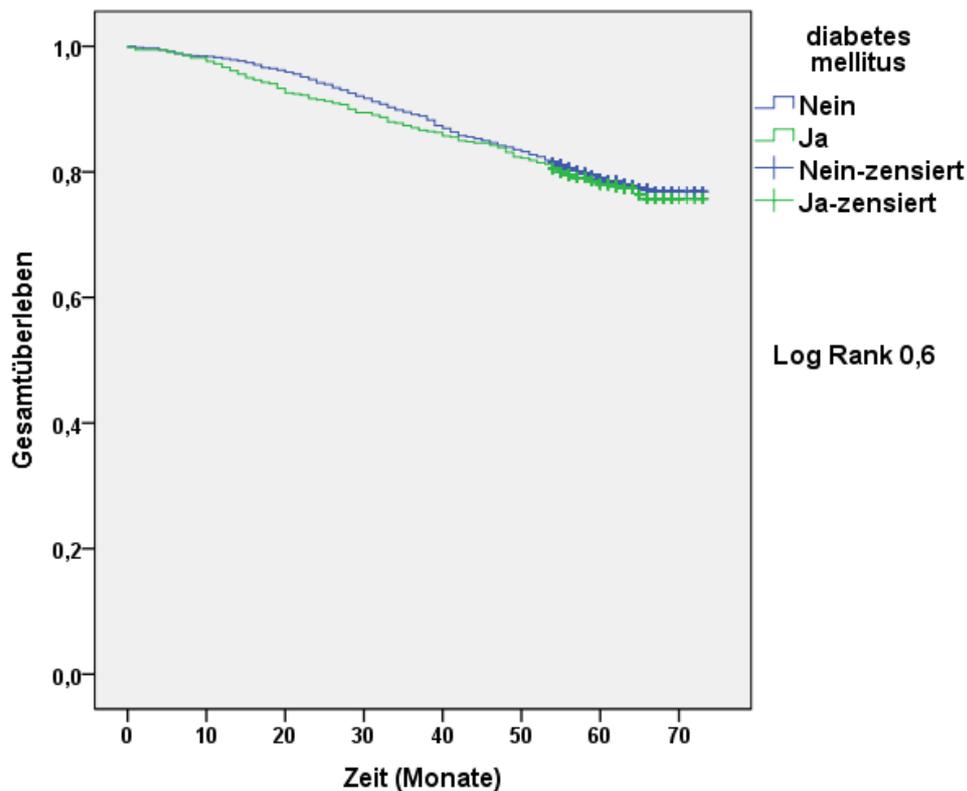
Abbildungen 9-13 zeigen verschiedene Überlebenszeitanalysen im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern generell, sowie nach Geschlecht und Altersgruppe anhand von Kaplan-Meier-Analysen.

Abbildung 9 stellt eine Überlebenszeitanalyse der Diabetikerkohorte im Vergleich mit der Kohorte der Nicht-Diabetiker dar. Das mittlere Überleben der Diabetiker lag nur minimal unter dem der Nicht-Diabetiker. Die Kurve der Diabetiker (grün) fiel nur im Bereich zwischen ca. 10-35 Monaten geringgradig unter die Kurve der Nicht-Diabetiker (blau). Ein LogRank-Test zur Ermittlung der Signifikanz ($p = 0,59$) ergab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Diabetiker und Nicht-Diabetiker über den Beobachtungszeitraum hinweg.

Tabelle 11: Mittelwerte für Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		p-Wert LogRank
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Nicht-Diabetiker	64,74	0,44	63,88	65,61	0,59
Diabetiker	63,76	0,81	62,17	65,35	
Gesamt	64,49	0,39	63,73	65,25	

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker



3.7.1 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Geschlechts

Abbildungen 10 und 11 zeigen Überlebenszeitanalysen für das männliche (10) und weibliche (11) Geschlecht im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Insgesamt starben Männer über den Beobachtungszeitraum hinweg im Schnitt früher als Frauen (mittleres Überleben 62 bzw. 67 Monate). Die Kurven der Nicht-Diabetiker und der Diabetiker lagen für beide Geschlechter annähernd aufeinander. Der p-Wert nach LogRank-Test lag bei 0,54 für die Männer und bei 0,28 für die Frauen. Somit gab es auch bei Stratifizierung nach Geschlecht keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Männern respektive Frauen mit oder ohne Diabetes.

Tabelle 12: Mittelwerte für Überlebenszeitanalyse Männer mit DM versus Männer ohne DM

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Nicht-Diabetiker	61,53	0,74	60,08	62,99	0,54
Diabetiker	61,64	1,23	59,23	64,10	
Gesamt	61,56	0,64	60,31	62,81	

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse Männer mit DM versus Männer ohne DM

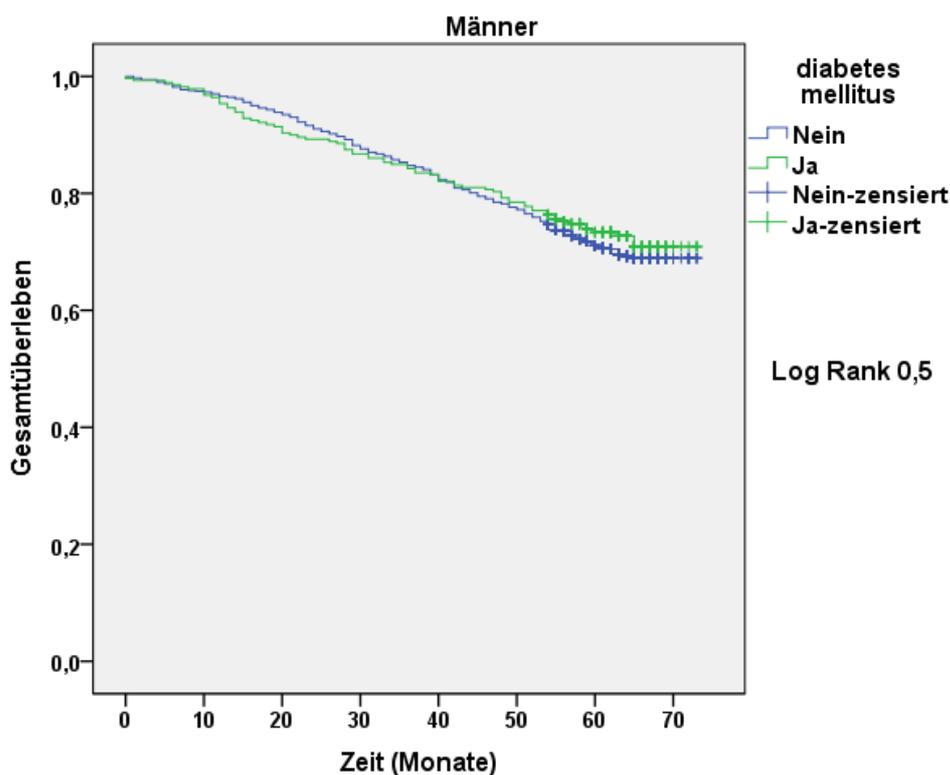
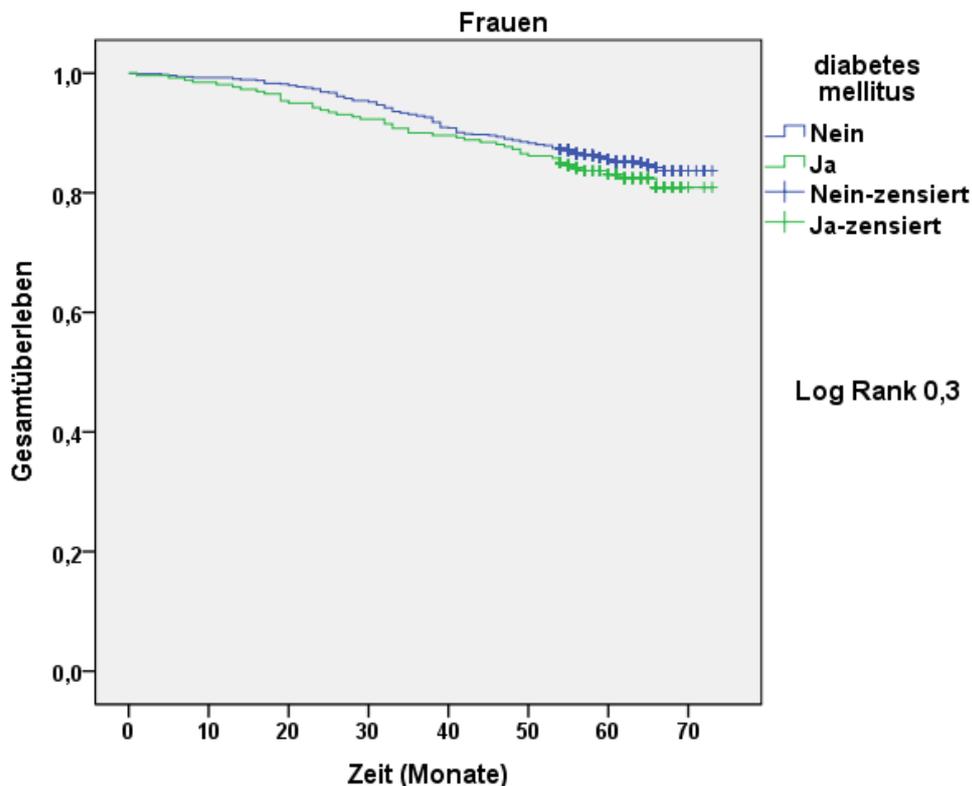


Tabelle 13: Mittelwerte für Überlebenszeitanalyse Frauen mit DM versus Frauen ohne DM

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Nicht-Diabetiker	67,48	0,49	66,51	68,50	0,28
Diabetiker	66,04	1,03	64,02	68,06	
Gesamt	67,14	0,50	66,26	68,02	

Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse Frauen mit DM versus Frauen ohne DM



3.7.2 Mortalität im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Alters

Abbildungen 12 und 13 zeigen eine Überlebenszeitanalyse im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach Altersgruppe. Abbildung 12 zieht den Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Altersgruppe 70-79 Jahre. Über die Zeit drifteten die beiden Kurven immer weiter auseinander und die Kurve der Diabetiker verlief dauerhaft unterhalb der Kurve der Nicht-Diabetiker. Das mittlere Überleben der Diabetiker lag zwei Monate unterhalb dem der Nicht-Diabetiker (68 bzw. 70 Monate). Der LogRank-Test mit $p = 0,07$ zeigt knapp keine Signifikanz für diesen Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Altersgruppe der 70- bis 79-jährigen an.

Abbildung 13 stellt dieselbe Analyse für die Altersgruppe > 79 Jahre dar. Das mittlere Überleben in dieser Altersgruppe wies nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Der LogRank-Test ergab einen p-Wert von 0,56 und somit keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Diabetiker und Nicht-Diabetiker in dieser Altersgruppe.

Tabelle 14: Mittelwerte für Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker;
 Altersgruppe 70-79

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p- Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Nicht-Diabetiker	70,20	0,37	69,48	70,91	0,07
Diabetiker	68,14	0,87	66,44	69,85	
Gesamt	69,67	0,35	68,97	70,36	

Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker; Altersgruppe 70-79

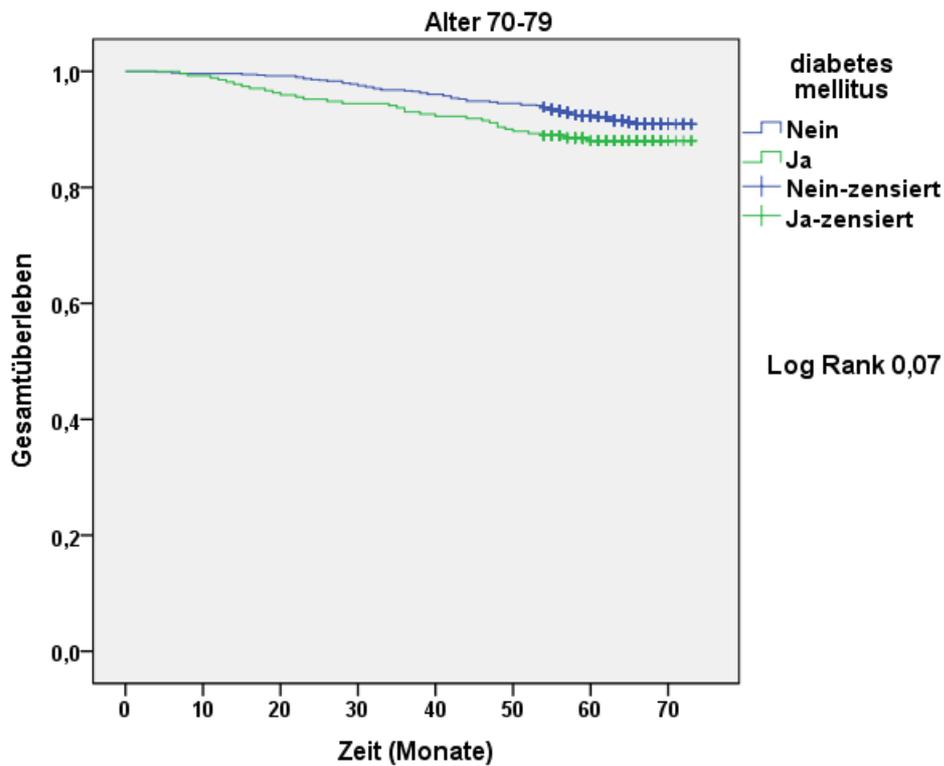
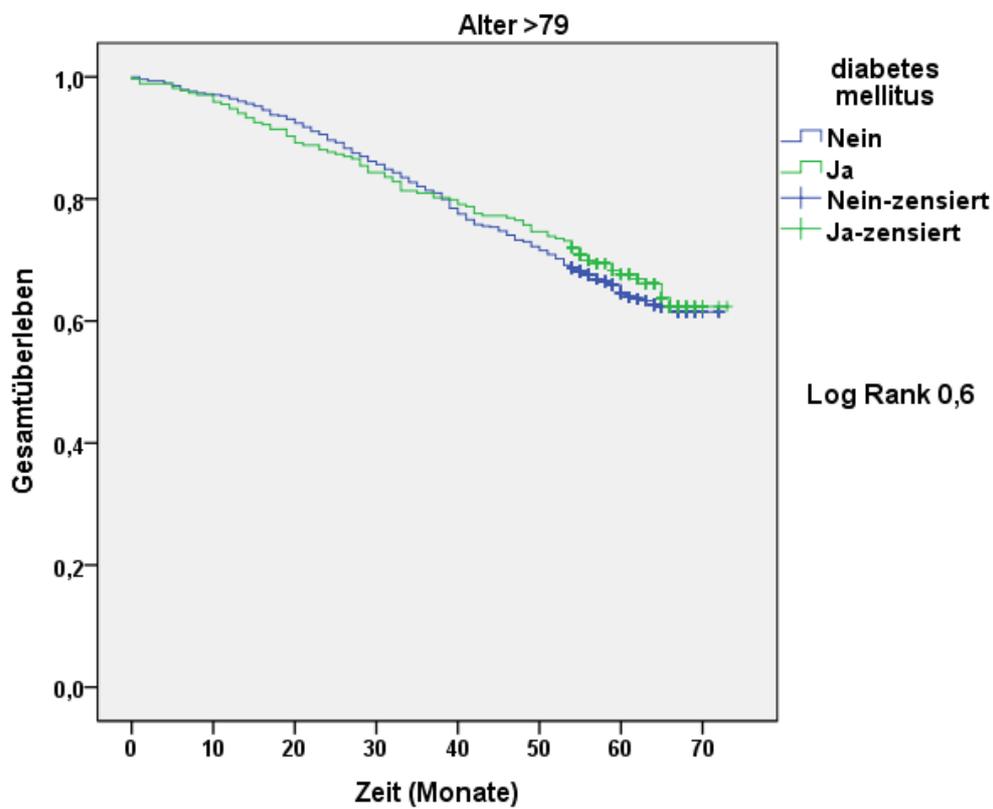


Tabelle 15: Mittelwerte für Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker;
 Altersgruppe > 79

Mittelwerte für die ÜLZ					
	ÜLZ (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		p- Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Nicht-Diabetiker	58,39	0,74	56,93	59,85	0,56
Diabetiker	59,24	1,32	56,64	61,83	
Gesamt	59,06	0,66	57,77	60,35	

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse Diabetiker versus Nicht-Diabetiker; Altersgruppe > 79



4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Mehrheit aller Patienten, die an der Volkskrankheit Diabetes mellitus Typ 2 leiden, ist älter als 65 Jahre.²⁶ Trotzdem sind Diabetiker dieser Altersgruppe in Studien häufig unterrepräsentiert.⁵ Eine häufig zu beobachtende Vulnerabilität, bedingt durch multiple Komorbiditäten, Gebrechlichkeit und Polypharmazie sowie eine generelle Heterogenität des Gesundheitszustandes stellen jedoch eine besondere Herausforderung im Therapieregime älterer Diabetiker dar. Empfehlungen zu Pharmakotherapie und HbA1c-Zielwerten, die an jüngeren Kohorten validiert wurden, sind daher nicht uneingeschränkt auf ältere Menschen übertragbar.⁵ Studien zeigen, dass nicht nur zu hohe, sondern auch sehr niedrige HbA1c-Werte mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind und viele ältere Diabetiker, gemessen an ihrem fortgeschrittenen Lebensalter, eine zu „streng“ eingestellte Pharmakotherapie erfahren, deren Risiken möglicherweise die positiven Effekte überwiegen.^{35,44-46} Viele der Fragen nach den optimalen Laborzielwerten, Therapiezielen und –strategien bei älteren Diabetikern bleiben bisher unbeantwortet.

Diese Arbeit hat eine populationsbasierte Kohorte von älteren Diabetikern sowohl im Querschnitt, als auch über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren hinweg im Hinblick auf Pharmakotherapie, HbA1c-Einstellung, klinische (kardiovaskuläre) Ereignisse und Tod beobachtet.

Bei Studienbeginn wurde eine Diabetesprävalenz von 26,1% in der Studienpopulation von über 2.000 Probanden im Alter von > 70 Jahren ermittelt. Die Diabetiker hatten bei der Baseline-Visite eine signifikant höhere Prävalenz von Myokardinfarkten, arterieller Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas und Albuminurie. Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $\geq 7\%$ litten in der Querschnittsanalyse häufiger unter einer Albuminurie und hatten eine deutlich höhere mediane ACR als Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $< 7\%$. Diabetiker nahmen mehr antihypertensive, lipidsenkende und diuretische Medikamente ein als Nicht-Diabetiker. Das am häufigsten eingenommene OAD war Metformin. 12,8% der Diabetiker nahmen Metformin trotz der Kontraindikation einer CrCl < 60 bzw. 45 ml/min ein.

Innerhalb der Diabetikerkohorte wurde in der Querschnittsanalyse ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Albuminurie ab einem HbA1c-Schwellenwert von 6,8% ermittelt. Für

Myokardinfarkt, chronische Niereninsuffizienz und Adipositas konnte bis zu einem HbA1c-Schwellenwert von 7% keine Risikoerhöhung festgestellt werden. Für einen HbA1c-Wert oberhalb des gängigen cut-offs von 6,5% konnte für kein Outcome ein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Die Längsschnittanalyse konnte hingegen für das Auftreten von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Tod keine Risikoerhöhung für HbA1c-Werte oberhalb des Schwellenwertes von 6,8% zeigen.

In der längsschnittlichen Auswertung im Rahmen eines medianen Beobachtungszeitraums von 5,25 Jahren wiesen Diabetiker erstaunlicherweise keine kürzere Lebenserwartung als Nicht-Diabetiker auf. Auch bei getrennter Betrachtung beider Geschlechter wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt. Bei einer altersstratifizierten Betrachtung der Überlebenszeit jedoch zeigte sich, dass Diabetiker zwischen 70-79 Jahren deutlich aber nicht signifikant ($p = 0,07$) früher starben als gleichaltrige Nicht-Diabetiker. Dies konnte für die Altersgruppe > 79 Jahre nicht bestätigt werden, hier konnte kein Unterschied in der Lebenserwartung festgestellt werden.

Charakteristika der Kohorte

Da es nicht viele Daten in der von uns untersuchten Altersklasse gibt, ist es grundsätzlich nicht einfach, Vergleiche zu ziehen. Zwei große deutsche Bevölkerungsstudien, KORA (Kooperative Gesundheitsversorgung in der Region Augsburg) und SHIP (Study of Health in Pomerania) schlossen bereits zu Beginn der Erhebungen Teilnehmer > 74 (KORA) bzw. > 79 (SHIP) Jahren aus.^{47,48} Auch die bevölkerungsbasierten Erhebungen des Robert Koch-Institutes (RKI) bilden hauptsächlich Kinder und jüngere Erwachsene ab. So ermittelte die DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) des RKI Diabetesprävalenzen für verschiedene Altersgruppen, Probanden > 79 Jahre wurden jedoch nicht mit einbezogen. Die Diabetesprävalenz von 21,9% für 70-79-Jährige liegt somit zwar unterhalb der von uns ermittelten (26,1%), da jedoch die Prävalenz mit dem Alter ansteigt und das mittlere Alter unserer Probanden bei 80 Jahren lag, erscheinen diese Ergebnisse plausibel.^{49,50} Eine Arbeit aus Deutschland beobachtete bei 3.300 Probanden zwar eine Diabetesprävalenz von nur 9,5%, allerdings bei einem mittleren Kohortenalter von 52,2 Jahren.⁵¹

Um eine bestmögliche Objektivierung der Repräsentativität unserer Kohorte zu erreichen, wurde die Verteilung von Komorbiditäten der BIS-Kohorte mit allen > 70 -jährigen Versicherungsnehmern der AOK Nordost anhand hierarchischer Morbiditätsgruppen (HMG) verglichen, welche die Krankheitslast widerspiegeln. Dieser Vergleich wurde nach Alter und Geschlecht standardisiert und erbrachte keine nennenswerten Prävalenzunterschiede für

relevante Komorbiditäten. Aufgrund der Tatsache, dass die AOK in Berlin über die Hälfte aller Menschen > 70 Jahre versichert, kann von einer hervorragenden Repräsentativität der BIS-Kohorte ausgegangen werden.⁴² Die Diabetesprävalenz von 26,1% für ein mittleres Alter von 80,4 Jahren ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar und mit Ergebnissen bisheriger Untersuchungen vereinbar.⁵²

In den USA wurden für Diabetiker > 65 Jahre in verschiedenen Arbeiten Prävalenzen im Bereich zwischen 22-33% bei steigender Tendenz ermittelt.⁵ Eine weitere Untersuchung aus den USA konnte bei 2.809 Probanden > 65 Jahren im Vergleich zu dieser Arbeit eine deutlich geringere Diabetesprävalenz von 15,3% feststellen. Diabetes mellitus wurde allerdings lediglich durch eine selbstberichtete Diagnosestellung definiert. Bei Hinzunahme der im Rahmen der Studie labormedizinisch ermittelten Neudiagnosen (Nüchternblutzucker \geq 126 mg/dl) stieg die Diabetesprävalenz um 6,9% an. In Anbetracht des jüngeren mittleren Alters dieser Kohorte ist eine Diabetesprävalenz von 22,2% somit ebenfalls gut mit unseren Ergebnissen vereinbar.⁵³ Vergleiche mit amerikanischen Daten sind jedoch grundsätzlich schwierig, da Unterschiede bezüglich Lebensstil und eine höhere Prävalenz von Adipositas in den USA die Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung einschränken.^{54,55}

Unsere Daten zeigen eine signifikant höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie, Adipositas und Nikotinabusus in der Diabetikerkohorte. Dies geht einher mit den Erkenntnissen einer prospektiven Untersuchung von Rathmann et al. aus dem Jahr 2012. Für eine Kohorte von 887 Diabetikern zwischen 55-74 Jahren aus Deutschland wurden sowohl ein BMI \geq 30 kg/m² als auch eine positive Raucheranamnese als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus in den folgenden sieben Jahren gefunden. Ebenso verdoppelte eine bestehende arterielle Hypertonie die Wahrscheinlichkeit, in den Folgejahren eine manifeste Glukoseintoleranz zu entwickeln. Ein Alter > 65 Jahre wurde in dieser Betrachtung als eigenständiger Risikofaktor ermittelt.³

Auch eine Analyse zur Inzidenz von Diabetes Mellitus Typ 2 in Deutschland konnte feststellen, dass die Probanden, die im Beobachtungszeitraum einen Diabetes entwickelten, häufiger rauchten sowie deutlich höhere Werte für BMI und WHR aufwiesen.⁵⁶

Diese Erkenntnisse bestätigen, zusammen mit den Vergleichsdaten der HMG-Diagnosen innerhalb der AOK-Nordost, ein hohes Maß an Repräsentativität unserer Kohorte.⁴²

4.2 Diagnosekriterien und Pharmakotherapie älterer Diabetiker

56 Probanden, die sich zum Zeitpunkt Baseline als Diabetiker qualifizierten, entsprachen im Verlauf unserer Beobachtungen nicht mehr der Definition eines Diabetes mellitus (Einnahme von OAD und/oder einem HbA1c-Wert von $> 6,5\%$). Vermutlich handelte es sich hierbei um Probanden, die lediglich durch einen erhöhten HbA1c-Wert aufgefallen waren, der sich im Laufe der Zeit normalisiert hat.

Dies lässt daran zweifeln, ob ein HbA1c-cut-off von $6,5\%$ auch im Alter für die Diagnose eines Diabetes mellitus geeignet ist. Eine Untersuchung aus Singapur thematisierte die Frage, ob der HbA1c-Wert für Ältere überhaupt ein verlässliches Diagnosekriterium darstellt.¹⁸ Pani et al. analysierte die Daten von insgesamt 5.743 > 70 -jährigen Probanden der Framingham Offspring Study (FOS) und der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), bei welchen zuvor eine gestörte Glukosetoleranz ausgeschlossen wurde, um den Einfluss des Alterungsprozesses auf den HbA1c-Wert zu beobachten. Sie stellten einen altersassoziierten Anstieg des Wertes auch ohne bestehende Glukosetoleranzstörung fest (97,5. Perzentile nach multivariater Adjustierung bei $6,2\%$ bzw. $6,6\%$ für die beiden Studienpopulationen). Die Autoren schlagen eine altersadaptierte Anpassung der Referenzwerte vor.⁵⁷ Es bleibt in zukünftigen Untersuchungen zu klären, ob im Alter > 70 Jahre höhere HbA1c-Werte möglicherweise physiologisch sind und nicht grundsätzlich einen behandlungsbedürftigen Krankheitswert besitzen. In Anbetracht der Tatsache, dass sich erhöhte HbA1c-Werte einiger Probanden unserer Kohorte im Verlauf spontan normalisierten, könnte ein beobachtendes Vorgehen bei einem HbA1c-Wert $> 6,5\%$ ab einem gewissen Alter sinnvoll erscheinen. Hierdurch könnten auch unnötige pharmakologische Interventionen mit allen assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen vermieden werden, unter anderem Hypoglykämiebedingte Ereignisse, die gerade im Alter eine Krankheitskaskade sowie Hospitalisierung nach sich ziehen.

4.2.1 Polypharmazie

Unsere Daten zeigen, dass Diabetiker mehr antihypertensive und lipidsenkende Medikamente einnahmen als Nicht-Diabetiker. Eine Polypharmazie mit mehr als drei Medikamenten war in der Diabetikerkohorte ebenfalls deutlich häufiger. Diese Beobachtung unterstreicht die Erkenntnisse einiger Untersuchungen, die eine potentielle Überbehandlung älterer Diabetiker

konstatieren.^{46,58} Eine Studie aus Großbritannien stellte eine Zunahme der Medikamenteneinnahme für > 85-Jährige fest und betonte die Fraglichkeit des Nutzens, den diese Altersgruppe aus solch einer Strategie ziehen kann.⁵⁹ Es ist nicht einfach zu erkennen, bis zu welchem Punkt Veränderungen des Blutdrucks, der Blutfette und der Nierenfunktion physiologischerweise altersbedingt im Sinne der Seneszenz geschehen, bzw. ab wann Laborwerte Krankheitswert besitzen und damit behandlungsbedürftig sind. Wie unsere Daten zeigen, scheinen Diabetiker im Zweifelsfall jedoch eher eine Pharmakotherapie zu erhalten als Nicht-Diabetiker. Dies geschieht möglicherweise nicht immer aufgrund eines schlechteren Gesundheitszustandes, sondern eventuell aufgrund von Laborwerten und aus Respekt vor den vielfältigen bekannten Komplikationen der Erkrankung. Eine zurückhaltendere Therapie von Blutdruck und Hypercholesterinämie hat sich für ältere Diabetiker in einigen Arbeiten jedoch bereits als protektiv hinsichtlich der Sterblichkeit herausgestellt.^{35,45,60} Aufgrund dieser Datenlage sollte nicht nur ein unzureichendes pharmakologisches Management im Sinne von zu wenig Therapie, sondern auch eine zu aggressive Intervention bei Diabetikern ab einem gewissen Alter kritisch betrachtet werden.

4.2.2 Orale Antidiabetika

Immerhin ein Viertel der Diabetiker unserer Kohorte erhielt gar keine antidiabetische Pharmakotherapie. Erklärungsansätze hierfür sind Neudiagnosen im Rahmen unserer Studie, eine auf Lebensstiländerung fokussierte erste Therapiestufe der Erkrankung oder auch der Versuch, das Risiko einer Polypharmazie zu minimieren, indem bewusst eine pharmakologische Intervention unterlassen wurde, deren Nutzen für diese Altersgruppe kaum validiert ist.^{2,5} Ein Artikel aus dem Jahr 2015 hat dies ebenfalls thematisiert und sich dabei unter anderem auf eine Untersuchung berufen, die feststellte, dass von 26.230 > 80-jährigen mit neu diagnostiziertem Diabetes bei immerhin 49% pharmakotherapeutische Maßnahmen ergriffen wurden.⁵⁸ Da OAD ihre Wirkung nach einer längeren Latenzzeit entfalten als z.B. Antihypertensiva, sollte bei älteren Diabetikern die Lebenserwartung grundsätzlich in die Therapieplanung miteinbezogen werden.⁵⁸ Komplikationen im Verlauf des Diabetes mellitus, deren Auftreten durch OAD hinausgezögert oder abgeschwächt werden sollen, würden bei einigen Patienten aufgrund der eingeschränkten Lebenserwartung gar nicht mehr eintreten. Die Nebenwirkungen der Therapie, sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten müssten jedoch in Kauf genommen werden. Die ADA empfiehlt für ältere Diabetiker mit fortgeschrittenen Komorbiditäten und/oder

einer auf unter fünf Jahre reduzierten Lebenserwartung einen HbA1c-Zielwert von $< 9\%$.⁵ Die Entscheidung gegen eine pharmakologische Therapiestrategie kann also unter gewissen Umständen angebracht und sogar protektiv für den einzelnen Patienten sein.

Metformin war unter den OAD das am häufigsten verschriebene Präparat, passend zu seinem Status als OAD der ersten Wahl, dem insgesamt guten Nebenwirkungsprofil und den geringen Kosten.^{2,5,25} 27 Diabetiker (12,8%) nahmen das Medikament trotz der in Deutschland bestehenden Kontraindikation einer $\text{CrCl} < 45 \text{ ml/min}$ ein.²⁴ Eine Erhebung aus Schottland ermittelte unter den Diabetikern sogar einen Anteil von 24,% mit Metformintherapie trotz formeller nephrologischer Kontraindikation.⁶¹ Es herrscht Uneinigkeit darüber, ab welcher CrCl Metformin nicht mehr eingenommen werden sollte.²⁰ Zum Zeitpunkt der Datenerhebung galt in Deutschland noch eine Kontraindikation einer $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, ungeachtet derer 65 Diabetiker das Medikament einnahmen.²⁰ Dass Metformin u.a. in den USA und in Großbritannien erst ab einer $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ kontraindiziert ist, erklärt möglicherweise, warum viele Ärzte in Deutschland das Medikament dennoch anordnen.^{5,20} Außerdem ist das Risiko einer Laktatazidose durch Metformintherapie geringer als vormals angenommen und steht nicht im Verhältnis zum positiven Wirkungsprofil des Medikaments.^{5,61} Eine Analyse aus Großbritannien konnte eine Laktatazidose vor allem bei einer Kombinationstherapie aus Metformin und weiteren OAD beobachten. Ein signifikanter Anstieg der Inzidenz einer Laktatazidose mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung wurde jedoch nicht festgestellt.^{5,21}

Ein beträchtlicher Anteil der Diabetiker unserer Kohorte wurde mit Sulfonylharnstoffen (19,5%) oder Insulin (37,3%) therapiert, welche das Risiko für Hypoglykämien erhöhen.³⁵ Beide Präparate sind von der AGS aufgrund des Hypoglykämierisikos als potentiell inadäquate Medikamente für ältere Patienten eingestuft und es wird empfohlen, die Einnahme zu vermeiden.¹⁹ Holstein et al. machten mit ihrer Studie aus Deutschland ebenfalls auf die Gefahr schwerer Hypoglykämien durch eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aufmerksam, die insbesondere für geriatrische und niereninsuffiziente Patienten besteht.²⁸ Hypoglykämische Entgleisungen stehen in der Diskussion, bei Typ-2-Diabetikern zu einer höheren Mortalität zu führen, sowie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine Demenzentwicklung zu erhöhen.²⁸ Vor allem ältere Diabetiker mit lange bestehender Erkrankung leiden vermehrt unter schweren Verläufen und Krankenhauseinweisungen geschehen häufiger aufgrund von Hypo- als aufgrund von Hyperglykämien.⁴⁶ Symptome einer Hypoglykämie werden von älteren Patienten erwiesenermaßen später und schwächer wahrgenommen, als von jüngeren.²⁶ Dennoch haben die Intensität der Pharmakotherapie und damit auch die Rate an hypoglykämischen Entgleisungen in den letzten Jahren zugenommen.⁶² Ebenfalls erhielt etwa ein Viertel der Diabetiker mit

Metformintherapie zusätzlich Sulfonylharnstoffe, obwohl die beiden Präparate im Verdacht stehen, in Kombinationstherapie negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zu haben.²

Unsere Ergebnisse zeigen Defizite in der pharmakologischen Versorgung älterer Diabetiker in Deutschland auf. Eine hohe Prävalenz von Polypharmazie, die Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin sowie eine steigende Rate an Hypoglykämien stehen im Gegensatz zum Mangel an gesicherter Evidenz zur Glukosekontrolle bei Älteren.⁵ Eine Studie aus den USA zeigte, dass Diabetiker, die Sulfonylharnstoffe einnahmen, ein höheres Risiko hatten, eine eingeschränkte Nierenfunktion zu entwickeln oder zu sterben.²⁷ Möglicherweise sollte der Einsatz dieser Medikamente in Deutschland gerade bei älteren Diabetikern kritischer hinterfragt werden. Ein überraschend geringer Anteil der Diabetiker unserer Kohorte (58,3%) wurde mit Metformin therapiert, obwohl der Wirkstoff kein Risiko für eine hypoglykämische Entgleisung birgt und eine Gewichtsabnahme unterstützt.⁵ Neben Metformin besitzen auch DPP4-Inhibitoren, GLP1-Agonisten und die relativ neue Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren (Sodium dependent glucose co-transporter) die für ältere Diabetiker günstige Eigenschaft, keine Hypoglykämien zu begünstigen. Allerdings könnten bei DPP4-Inhibitoren und GLP1-Antagonisten die Kosten ein limitierender Faktor für ältere Patienten darstellen und SGLT2-Inhibitoren erhöhen das Risiko für Harnwegsinfekte und haben unterhalb einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² relevante Wirkverluste.^{2,5} Aus unserer Sicht sollte der Beginn einer antidiabetischen Pharmakotherapie bei > 70-jährigen im Hinblick auf Komorbiditäten, Lebenserwartung und potentiellen Nutzen sorgfältig abgewogen werden. Ein primär beobachtendes Vorgehen bei diskret erhöhten HbA1c-Werten erscheint sinnvoll. Kombinationstherapien mehrerer OAD sowie eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen sollten hierbei besonders zurückhaltend verordnet werden und die Option einer dauerhaft nicht-pharmakologischen Strategie sollte in Betracht gezogen werden.

4.3 HbA1c-Zielwert im Alter

4.3.1 Cross-sektionale Assoziation von HbA1c-Schwellenwerten und Morbidität

Die cross-sektionale Untersuchung von Morbidität in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes ergab in unserer Studienpopulation für keines der betrachteten Outcomes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz, Albuminurie) ein geringeres Risiko in der Subgruppe mit einem HbA1c-Wert $< 6,5\%$ im Vergleich zur Subgruppe mit HbA1c-Werten $\geq 6,5\%$.

Trotzdem war zu Beginn unserer Datenerhebung etwa ein Viertel (24%; $n = 127$) der Diabetiker auf einen HbA1c-Wert $< 6,5\%$ eingestellt. Erst ab einem HbA1c-Wert von 6,8% zeigte sich eine Risikoerhöhung für Schlaganfall und Albuminurie. Für alle anderen untersuchten Ereignisse inklusive Myokardinfarkte konnte auch für HbA1c-Werte von $\geq 7\%$ in der Querschnittsuntersuchung keine Risikoerhöhung festgestellt werden.

Strenge der HbA1c-Einstellung im Alter

Trotz fraglicher Vorzüge einer strengen Blutzuckereinstellung bei älteren Diabetikern, lagen in unserer Kohorte 24% mit ihrem HbA1c-Wert $< 6,5\%$. 63% hatten einen HbA1c-Wert $< 7\%$. Eine strikte Blutzuckereinstellung birgt jedoch vor allem bei älteren Diabetikern aufgrund von multiplen Komorbiditäten und einer großen Anzahl einzunehmender Medikamente ein ungleich größeres Risiko für Hypoglykämien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Interaktionen als bei jüngeren Diabetikern.⁵ Andere populationsbasierte Studien fanden heraus, dass ältere Diabetiker oft einer strengeren Blutzuckereinstellung unterlagen als jüngere. Eine Arbeit, basierend auf Daten der NHANES in den USA, stellte fest, dass Diabetiker in der Altersgruppe ≥ 65 Jahren zu allen untersuchten Zeitpunkten zwischen 1988-2010 deutlich häufiger ein HbA1c-Ziel von $< 7\%$ erreichten, als die Altersgruppe der 20-49-jährigen.⁶³ Auch eine von Huang et al. veröffentlichte Studie zeigt die höchsten Prävalenzen eines HbA1c-Wertes $< 6\%$ bzw. $< 7\%$ in der Altersgruppe > 80 Jahren, unabhängig von der Dauer der Erkrankung.³¹ Auch aus einer Subanalyse der KORA-Daten in Deutschland geht eine noch höhere Prävalenz einer HbA1c-Einstellung $\leq 6,5\%$ hervor als aus unserer Untersuchung. Im Zeitraum zwischen 1999-2008 waren 45,8- 47,4% der Diabetiker auf derart strenge Blutzuckerwerte eingestellt.⁸ Aufgrund der großen Häufigkeit einer solch strengen Blutzuckerkontrolle, ergibt sich die Relevanz zu überprüfen, ob die ältere Bevölkerung von dieser offensichtlich risikobehafteten Strategie profitieren kann oder nicht.

Erklärungsansätze für die hohe Prävalenz strikter Blutzuckereinstellung in unserer sowie auch in anderen Diabetikerpopulationen sind einerseits ältere Studienergebnisse, die positive Auswirkungen auf die Gesundheit durch Senkung des Blutzuckerspiegels konstatierten, dabei jedoch jüngere Kohorten betrachtet hatten.⁶⁴⁻⁶⁸ Andererseits verleitet die Tatsache, dass keine Unter- sondern nur Obergrenzen für die Einstellung des HbA1c-Wertes existieren, eventuell vor allem bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten zu einem strikteren Therapieregime.

Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse

Passend zu den Erkenntnissen anderer Studien, hatten in dieser Kohorte zu Studienbeginn insgesamt mehr Diabetiker bereits einen Myokardinfarkt als einen Schlaganfall erlitten.⁶⁹ Bezüglich der cross-sektionalen Analyse der Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse konnte in dieser Arbeit kein Vorteil einer strengen Blutzuckereinstellung älterer Diabetiker auf HbA1c-Werte $< 6,5\%$ festgestellt werden. Erst ein HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ war in der Querschnittsuntersuchung mit einer höheren Schlaganfallrate assoziiert, für Myokardinfarkte konnte in unserer Arbeit keinerlei Risikoerhöhung für HbA1c-Werten $\geq 7\%$ festgestellt werden. Einige Studien, die den Einfluss des HbA1c-Wertes auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse untersucht haben, konnten hingegen eine simultan zum HbA1c-Wert ansteigende Rate an Ereignissen feststellen.^{44,60,70} Unter anderem ergab die Analyse einer Population von 246.544 Diabetikern aus England einen linearen Anstieg der Rate mikro- und makrovaskulärer Komplikationen analog zum HbA1c-Wert. Allerdings war diese Betrachtung retrospektiv, und die Kohorte bestand aus Diabetikern im Alter > 18 Jahren ohne speziellen Fokus auf die ältere Bevölkerung.⁶⁰ In Kontrast dazu steht die Arbeit von Twito et al., die 21.855 Diabetiker > 65 Jahre aus Israel nach HbA1c-Wert auf Mortalität und koronare Revaskularisationsrate hin untersuchte. Diejenigen Diabetiker mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ wiesen dabei mit signifikantem Unterschied die geringste Revaskularisationsrate auf, jedoch schlossen die Autoren selbst eine geringe Compliance dieser Gruppe hinsichtlich Pharmakotherapie und Interventionen als Ursache hierfür nicht aus. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der isolierten Betrachtung von neu-aufgetretenem Diabetes mellitus ist die Vergleichbarkeit mit unserer Untersuchung eingeschränkt.⁷¹

Daten aus Deutschland über den Zusammenhang von kardiovaskulären und renalen Endpunkten und HbA1c-Wert in einer Alterskohorte sind bisher rar. Eine Untersuchung von 102.339 Typ-2-Diabetikern der DPV-Datenbank (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) aus Deutschland, Österreich, Luxemburg und der Schweiz konnte einen hohen HbA1c-Wert als signifikanten

Risikofaktor für einen Schlaganfall, nicht jedoch für einen Herzinfarkt identifizieren, was sich mit den Erkenntnissen unserer Querschnittsanalyse deckt.⁷²

Zwei große epidemiologische Studien aus verschiedenen Regionen Deutschlands (SHIP – Study of Health in Pomerania; KORA) haben die Prävalenz von Diabetes und assoziierte Risikofaktoren sowie speziellere krankheitsbezogene Fragestellungen in verschiedenen Altersgruppen betrachtet.^{3,47,48,69,73-75} Die Forschungsplattform KORA hat jedoch in Bezug auf Diabetes ihre Schwerpunkte auf Aspekte der Lebensqualität sowie Prävention im Rahmen von DMP-Programmen (Disease Management Program) gelegt.^{8,74,76,77} Zudem schlossen beide Kohorten bereits zu Beginn Teilnehmer > 74 (KORA) bzw. > 79 (SHIP) Jahren aus.^{47,48} Obwohl einige Arbeiten ein geringeres kardiovaskuläres Risiko bei strengerer HbA1c-Einstellung suggerieren, ist die Datenlage speziell für ältere Diabetiker noch nicht ausreichend, um solch eine Aussage zu bestätigen. Im Gegenzug dazu deuten unsere Daten darauf hin, dass Diabetiker über 70 Jahre im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko von einer Senkung des HbA1c-Wertes auf < 6,5% nicht profitieren. Eine Senkung auf < 6,8% zeigte im Hinblick auf Schlaganfälle und Albuminurie in der cross-sektionalen Analyse eine protektive Wirkung. Insgesamt erscheint der gängige cut-off Wert von 6,5% bei Diabetikern nicht geeignet um ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen kardiovaskulärer Risikoreduktion und den Nebenwirkungen einer intensiven Pharmakotherapie zu erreichen. Weitere Untersuchungen mit älteren Diabetikern sind generell sowie auch insbesondere in Deutschland notwendig, um diese Erkenntnisse zu widerlegen oder zu untermauern, wobei vor allem randomisiert kontrollierte Studien hier die beste Evidenz liefern könnten.

Prävalenz anderer Outcomes

Trotz einer in dieser sowie in anderen Arbeiten beobachteten Assoziation von Adipositas und Diabetes mellitus, konnten wir keine Erhöhung des Adipositasrisikos mit steigendem HbA1c-Schwellenwert im Querschnitt feststellen.^{3,56} Jedoch hatten die Diabetiker unserer Kohorte ab einem HbA1c-Schwellenwert von 6,8% ein hochsignifikant gesteigertes Risiko für eine Albuminurie. Im Gegensatz zu Huang et al., die ein analog zum HbA1c-Wert > 6% ansteigendes Albuminurierisiko feststellten, konnten wir jedoch keine derartige Assoziation für einen HbA1c-Wert \geq 6,5% feststellen.⁴⁴ In einer Arbeit aus dem Jahr 2008 wurden 1.791 Veteranen (mittleres Alter 60,4 Jahre) mit schlecht kontrolliertem Diabetes entweder auf eine intensiviertere oder normale Therapiestrategie eingestellt. Dabei zeigte sich in der Gruppe mit der intensivierten Blutzuckerkontrolle kein Vorteil bezüglich kardiovaskulärer Outcomes und Tod, aber ein signifikanter Nutzen in Bezug auf die Progredienz einer bestehenden Albuminurie

(Progredienzverlangsamung) sowie eine geringere Rate an Neuerkrankungen. Diese Erkenntnisse scheinen unseren auf den ersten Blick zu widersprechen, jedoch lag der mediane HbA1c-Wert der Intensiv-Therapie-Gruppe bei Duckworth et al bei 6,9% und untermauert den von uns ermittelten HbA1c-cut-off von 6,8% für eine Erhöhung des Albuminurierisikos.⁷⁸ Eine weitere Interventionsstudie stellte ebenfalls eine signifikante Reduktion des Auftretens und Fortschreitens einer Albuminurie in der Gruppe mit der strikten Blutzuckerkontrolle fest. Der mediane HbA1c-Wert der Intensiv-Therapie-Gruppe lag bei 6,4% und der Wert der Kontrollgruppe bei 7%. Da nicht bekannt ist, ab welchem HbA1c-Wert eine Risikosteigerung eintrat, widerspricht auch diese Untersuchung unseren Ergebnissen nicht.⁷⁹ Ein HbA1c-Wert < 6,8 – 7% scheint sowohl in Anbetracht der generellen Studienlage sowie auch in unserer Arbeit mit einem geringeren Albuminurierisiko behaftet zu sein. Aus unserer Sicht ist für ältere Diabetiker eine strikte Senkung des HbA1c-Wertes auf < 6,5% im Hinblick auf das Albuminurierisiko jedoch nicht indiziert, zumal die in einer Arbeit beobachteten positiven Effekte einer strengeren Einstellung mit dem Alter abnahmen. Bezüglich eines genauen Cut-off-Wertes für eine Risikosteigerung bei älteren Diabetikern müssen jedoch noch weitere Untersuchungen, speziell auch mit Probanden > 70 Jahren erfolgen, da die meisten Kohorten ein niedrigeres mittleres Alter aufwiesen.

4.3.2 Longitudinale Assoziation von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes

Zusätzlich zur Querschnittsanalyse der Daten von 539 Diabetikern, wurden 420 Diabetiker über gut fünf Jahre hinweg beobachtet. Unsere Studie ist dabei eine der wenigen, die diesen Ansatz in der entsprechenden Altersgruppe verfolgt hat. Der Vorteil dieser Betrachtung war unter anderem die genaue Kenntnis über die Dynamik der Kohorte inklusive einem auf ein Mindestmaß reduzierten Reporting- und Selektionsbias. In Deutschland ist die BIS die einzige Alterskohorte, die das Auftreten kardiovaskulärer Ereignissen sowie Mortalität in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes bei einer älteren Diabetikerpopulation über mehrere Jahre analysiert. Die in der cross-sektionalen Schwellenwertanalyse festgestellte Risikoerhöhung für Schlaganfall bei einem HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ konnte sich in der prospektiven Betrachtung nicht bestätigen. Im LogRank-Test zeigte sich zwar eine signifikante Häufung von Schlaganfällen in der Diabetikerkohorte, welche jedoch durch eine Cox-Regressionsanalyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht an Signifikanz verlor. Das Risiko für einen Myokardinfarkt war in der Subgruppe mit HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ nicht erhöht. Insgesamt schränkt die niedrige kardiovaskuläre Ereignisrate im

Zeitraum von über fünf Jahren die Aussagekraft jedoch etwas ein. Möglicherweise besteht hier auch eine Unterschätzung der wahren Ereignisrate, da sowohl Myokardinfarkt als auch Schlaganfall im Alter häufige Todesursachen darstellen, die allerdings in Ermangelung von Obduktionen, besonders, wenn der Tod zuhause eintritt, nur selten erfasst werden können. Die von uns beobachtete fehlende Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse bei HbA1c-Werten $\geq 6,8\%$ steht teilweise in Kontrast zu den Ergebnissen anderer longitudinaler Studien. Huang et al. beobachteten 71.092 Diabetiker ≥ 60 Jahre in Nordkalifornien über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,1 Jahren hinweg in Hinblick auf metabolische, mikro- und kardiovaskuläre Komplikationen sowie Tod. Ab einem HbA1c-Wert von 6% stieg das Risiko aller betrachteten Komplikationen kontinuierlich an. Eine altersstratifizierte Darstellung konnte eine signifikant höhere Komplikationsrate für Diabetiker ab 70 Jahren jedoch erst oberhalb eines HbA1c-Wertes von 7% bestätigen.⁴⁴ Dies geht einher mit unserer Erkenntnis, dass eine zu strenge Blutzuckereinstellung ab einem Alter von 70 Jahren eine zunehmend weniger protektive Wirkung in Hinblick auf kardiovaskuläre Outcomes hat.

Mehrere randomisierte Studien teilten Probanden in zwei Gruppen mit strikter und normaler Blutzuckerkontrolle ein und erhielten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der kardiovaskulären Risikoreduktion. Die Studienpopulationen waren jedoch allesamt jünger als in dieser Arbeit und schlossen nur Diabetiker mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ein.^{70,78,79}

Die Untersuchungen der ADVANCE Collaborative Group ergaben in der Intensiv-Therapie-Gruppe mit medianem HbA1c $< 6,5\%$ eine signifikante Risikoreduktion für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse, die von den Autoren durch eine bessere Kontrolle der Nephropathie erklärt wurde. In der Subgruppe > 65 Jahre war diese Risikoreduktion jedoch wesentlich weniger deutlich. Um die gewünschte Blutzuckereinstellung zu erzielen, war eine drastische Steigerung der antidiabetischen Pharmakotherapie vor allem in Bezug auf Sulfonylharnstoffe und Insulin erforderlich. Als Resultat war die Rate an schweren Hypoglykämien in der Intensiv-Therapie-Gruppe beinahe doppelt so hoch wie in der Standard-Therapie-Gruppe.⁷⁹

Duckworth et al. konnten in der Gruppe mit intensiver Blutzuckerkontrolle (medianer HbA1c-Wert 6,9%) keinen Vorteil hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse feststellen, dafür jedoch mehr unerwünschte Ereignisse, vor allem in Form von Hypoglykämien.⁷⁸ Eine große Untersuchung der ACCORD Study Group (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) stellte mit einem HbA1c-Zielwert von $< 6\%$ die strengsten Kriterien für die Intensiv-Therapie-Gruppe auf. Neben einer fehlenden Reduktion des kardiovaskulären Risikos stieg die Mortalitätsrate in der Intensiv-Therapie-Gruppe sogar so deutlich an, dass das strikte Therapieregime bereits nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen wurde.⁸⁰

Eine 2010 veröffentlichte Arbeit von Currie et al. aus Großbritannien erhob die Daten von 27.965 Diabetikern sowohl cross-sektional als auch longitudinal. Dabei wurden Diabetiker > 50 Jahre über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,5-5,2 Jahren hinweg unter anderem im Hinblick auf Erkrankungen großer Gefäße (stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall, koronare oder periphere Revaskularisationstherapie oder Angina Pectoris) beobachtet. Die Prävalenz von Erkrankungen großer Gefäße zu Studienbeginn war am größten für die Probandengruppen mit den niedrigsten HbA1c-Werten und wurde bis zu HbA1c-Werten > 10% immer geringer. Keine andere Arbeit konnte ein geringeres kardiovaskuläres Risiko für solche hohen HbA1c-Werte feststellen.⁸¹ Eine Verzerrung der Interventionsrate durch eine potentiell geringere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems durch Diabetiker mit höheren HbA1c-Werten sowie ein eventuell protektiver Effekt einer erfolgten Revaskularisationstherapie sollten in Betracht gezogen werden.

In Zusammenschau der Studienlage wird ein Vorteil einer intensiven Blutzuckerkontrolle mit HbA1c-Wert < 6,0% im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht deutlich. Dahingegen sind eine Steigerung der Mortalitätsrate und hypoglykämische Entgleisungen limitierende Faktoren einer strikten HbA1c-Einstellung. Die einzige Arbeit, die ebenfalls eine detailliertere Altersstratifizierung aufweist, kann bestätigen, dass ältere Menschen weniger von strikter Blutzuckerkontrolle profitieren, was mit unseren Erkenntnissen eines fehlenden protektiven Effekts von HbA1c-Werten < 6,8% vereinbar ist.⁴⁴

Mortalität

Diabetiker unserer Kohorte mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,8\%$ starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht früher als diejenigen unterhalb dieses Schwellenwertes. Das heißt, dass unsere Analysen weder für Mortalität noch für kardiovaskuläre Ereignisse einen Vorteil von HbA1c-Werten < 6,8% zeigen. Viele Studien konnten eine U-förmige Assoziation zwischen HbA1c-Wert und Mortalität feststellen, die sowohl für sehr niedrige als auch für zu hohe HbA1c-Werte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ergab. Chiang et al. konnten im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung aus Taiwan die niedrigste Mortalitätsrate für einen HbA1c-Wert zwischen 7-8% identifizieren.^{44,45} Huang et al. konnten ein niedrigeres adjustiertes Mortalitätsrisiko für Werte zwischen 6-8% beobachten, wobei in einer Subanalyse sogar nur Probanden > 70 Jahre von einem HbA1c-Wert < 7% profitieren konnten.⁹ In Anbetracht der Tatsache, dass Chiang et al. Diabetiker ab 18 Jahren betrachteten und der Anteil an älteren Probanden verhältnismäßig gering ausfiel, kommen beide Studien zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch zwei Untersuchungen an Diabetikern aus Großbritannien brachten einen

HbA1c-Wert im Bereich von 7,5% mit der niedrigsten assoziierten Mortalität in Zusammenhang und eine davon schlug als Konklusion einen unteren Grenzwert für den HbA1c-Zielbereich vor. Beide Betrachtungen waren jedoch nicht auf eine ältere Kohorte ausgerichtet.^{60,81} Eine Arbeit aus Israel, die Diabetiker > 65 Jahre betrachtet hat, stellte über einen Zeitraum von etwa fünf Jahren die geringste Mortalität für HbA1c-Werte zwischen 6,5-6,99% fest.⁷¹ Hamada et al. schlossen nur Diabetiker > 80 Jahre in ihre Betrachtungen mit ein und erhielten ebenfalls eine u-förmige Assoziation zwischen Mortalität und Blutzuckerwerten. Das Risiko war am höchsten für Werte < 6% und > 8% und das niedrigste Risiko für Mortalität hatten Diabetiker mit einem HbA1c-Wert zwischen 7-7,4%.³⁵

Die randomisiert kontrollierte Studie von Gerstein et al. aus dem Jahr 2011 zeigt die fatalen Folgen, die eine zu strikte HbA1c-Kontrolle nach sich ziehen kann. In der Untersuchung aus den USA wurden Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 entweder auf einen Blutzuckerspiegel < 6% oder 7-7,9% eingestellt und über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Aufgrund einer erhöhten Mortalität in der streng eingestellten Gruppe, musste die intensive Therapie jedoch frühzeitig abgebrochen werden. Zwar erlitten weniger Probanden unter der intensiven Therapie nicht-tödliche Myokardinfarkte, die Mortalitätsrate war jedoch signifikant höher. Eingeschlossen wurden jedoch nur Diabetiker zwischen 40-79 Jahren.⁷⁰

Nur eine Studie aus den USA konnte ein geringeres generelles Mortalitätsrisiko für einen HbA1c-Wert < 6,5% ermitteln, welcher jedoch auf Subgruppen bezogen an statistischer Signifikanz verlor. Dass die Einteilung in Subgruppen alle Probanden > 65 Jahre automatisch zur Gruppe mit dem schlechtesten Gesundheitszustand zählte, macht eine getrennte Betrachtung der Einflüsse von Alter und Krankheit außerdem nahezu unmöglich.⁸²

Insgesamt bestätigt die Studienlage unsere Erkenntnisse, dass für einen HbA1c-Wert von 6,8% keine erhöhte Sterblichkeit für Diabetiker > 70 Jahren vorliegt und eine strengere Einstellung im Hinblick auf Mortalität in dieser Altersgruppe keine Vorteile zu bringen scheint.

4.4 Mortalität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Verlauf

Wir konnten im Beobachtungszeitraum erstaunlicherweise nicht feststellen, dass Diabetiker früher starben als Nicht-Diabetiker. Auch bei getrennter Betrachtung der Geschlechter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bemerkenswert war jedoch, dass bei altersstratifizierter Betrachtung Diabetiker zwischen 70-79 Jahren deutlich aber nicht signifikant früher starben als Nicht-Diabetiker desselben Alters. Ab 80 Jahren glichen sich die Kohorten wieder an.

Die Datenlage zum direkten Vergleich der Überlebenszeit älterer Diabetiker und Nicht-Diabetiker ist bisher unzureichend. Zwei Studien stellten eine mit dem Alter ansteigende Mortalitätsrate bei Diabetikern fest, zogen jedoch keinen Vergleich zu gleichaltrigen Nicht-Diabetikern.^{31,83} Eine Hypothese für die Angleichung der Sterblichkeit von Diabetikern und Nicht-Diabetikern ab einem Alter von 80 Jahren ist eine potentielle natürliche Selektion gesünderer bzw. robusterer Diabetiker, sowie eine möglicherweise genetisch bedingte höhere Widerstandsfähigkeit gegenüber den Komplikationen der Erkrankung. Nicht auszuschließen ist jedoch ebenfalls, dass jene Diabetiker mit unzureichendem therapeutischen Management und schlechterer Einstellung früher versterben. Weitere vergleichende Mortalitätsanalysen dieser Altersgruppe im Vergleich zu Nicht-Diabetikern werden eventuell zeigen können, ob sich ein Cut-off-Wert von 80 Jahren bestätigen kann, der widerstandsfähigere Diabetiker demaskiert. Dies ist von großer Bedeutung für ein zukünftiges Therapieregime dieser Altersgruppe. Sollte sich in weiteren Untersuchungen ebenfalls eine derartige Selektion zeigen können, wäre ein deutlich zurückhaltenderes pharmakologisches Regime für Diabetiker > 80 Jahre in Betracht zu ziehen. Ein konservativerer Ansatz wäre schon aufgrund des größeren Interaktionspotentials von Arzneimitteln bei älteren Patienten zu empfehlen und würde sich dann einer natürlich vorhandenen Widerstandsfähigkeit anpassen.

4.5 Diskussion der Methoden

Gewisse Limitationen der vorliegenden Arbeit sind einzuräumen. Eine definitive Unterscheidung zwischen Typ 1- und Typ 2-Diabetikern ist anhand der erhobenen Daten nicht möglich.

Aufgrund der Altersstruktur der Kohorte wurde jedoch von einem sehr geringen bzw. nicht vorhandenen Anteil an Typ 1-Diabetikern ausgegangen, da ein Diabetes mellitus Typ 2 der mit großem Abstand vorherrschende Subtyp in der betrachteten Altersgruppe ist.⁸⁴ Ein Diabetes mellitus Typ 1, der vorwiegend in der Jugend auftritt, ist immer noch mit einer eingeschränkten Lebenserwartung assoziiert, die eine nennenswerte Prävalenz in der Altersgruppe > 70 Jahren unwahrscheinlich macht.^{5,85}

Ein Aspekt mit möglichem Einfluss auf die Komplikationsrate in jedem Alter ist die Dauer der Diabeteserkrankung. Dieser Faktor wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Eine steigende Rate mikrovaskulärer Komplikationen bei längerer Diabetesdauer (> 10 Jahre) konnte zwar in einer Arbeit festgestellt werden, die Unterschiede glichen sich jedoch mit steigendem Alter stetig an und haben deswegen möglicherweise für unsere Kohorte eine untergeordnete Bedeutung.³¹

Eine große Stärke dieser Arbeit ist das prospektive, longitudinale Design mit populationsbasiertem Ansatz. Es gibt bisher in Deutschland keine vergleichbaren Daten zu Verlauf und Therapiemodalitäten in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes bei Diabetikern in dieser Altersgruppe. Prospektive Studien an älteren Kohorten über solch einen langen Zeitraum stellen u.a. aufgrund von zunehmender Multimorbidität und Transporthindernissen durch eingeschränkte Mobilität eine besondere Herausforderung dar.¹⁰ Dennoch blieb die Drop-out-Rate über den Studienzeitraum hinweg < 16%. Krankenhausaufenthalte und klinische Ereignisse wurden zwar bei der Visite zunächst mündlich von den Probanden erfragt, im Verlauf erfolgte jedoch eine Validierung mittels Krankenhausbericht. Möglicherweise wurden zwar vereinzelte klinische Ereignisse nicht erfasst, ein relevanter Reporting-Bias kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Ein relevanter Selektionsbias kann ebenso ausgeschlossen werden, da sich unsere Kohorte im Rahmen des HMG-Vergleiches mit der AOK-Population als repräsentativ erwiesen hat. Zudem war die Drop-out-Rate in der Diabetikerkohorte nicht höher als in der Nicht-Diabetikerkohorte. Erhebungen des RKI konnten eine höhere Prävalenz von Diabetes bei Versicherten der AOK im Vergleich zu anderen Versicherungsnehmern feststellen, was jedoch auch dadurch bedingt sein könnte, dass die AOK einen Großteil der älteren Bevölkerung versichert.⁷ Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden

Arbeit ein bestehender Diabetes mellitus labormedizinisch überprüft wurde und nicht ausschließlich durch die Dokumentation in einer Datenbank oder den Bericht des Patienten definiert wurde, wie dies in einigen anderen Studien der Fall war. Insgesamt gibt es bisher kaum prospektive Daten, die eine ältere Kohorte im Hinblick auf Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes untersuchten. Abgesehen von der vorliegenden Arbeit, erfüllten nur drei Veröffentlichungen diese Kriterien. Davon betrachteten zwei dieselbe Kohorte und die dritte Arbeit schloss nur Probanden mit neu aufgetretenem Diabetes ein.^{31,44,71} Andere Studien, die diese Fragestellungen thematisierten, basierten entweder auf einer retrospektiven Datenbankanalyse oder das mittlere Kohortenalter war wesentlich jünger. Die zusätzlich zur Querschnittsanalyse erfolgte prospektive Analyse ist demnach eine große Stärke dieser Arbeit, wobei anzumerken ist, dass die relativ geringe Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen (nicht an Todesfällen) innerhalb der Beobachtungszeit die Aussagekraft einschränkt. Eine potentielle Unterschätzung der tatsächlichen Ereignisrate ist hier einzuräumen, da Todesbescheinigungen nur selten Aufschluss über einen Herzinfarkt oder Schlaganfall als Ursache geben, besonders, da Probanden in der Mehrheit zu Hause versterben.

4.6 Implikationen für Klinik und Forschung

Die dargelegten Erkenntnisse machen deutlich, dass für Diabetiker im hohen Alter andere Voraussetzungen und Ziele für Diagnostik sowie Therapie gelten mögen als für Jüngere. Im klinischen Alltag scheint es, werden Diabetiker ungeachtet ihres Alters oft gleich behandelt und es gibt bis dato nicht ausreichend populationsbasierte Beobachtungen wie die Vorliegende, deren Fokus auf der Altersgruppe > 70 Jahren liegt. So enthält auch die Nationale Versorgungsleitlinie (S3) zur Therapie eines Typ 2-Diabetes lediglich einen einseitigen Abschnitt zu den Besonderheiten im Management älterer Diabetiker. Es wird darin zwar ebenfalls zu einer generell moderateren Einstellung des HbA1c-Wertes im Alter geraten, Empfehlungsgrade sind jedoch nicht vermerkt.² Im klinischen Alltag scheinen diese eher zurückhaltenden Implikationen, in Anbetracht der Häufigkeit strikter Blutzuckereinstellung im Alter, nicht ausreichend zu sein. Es ergibt sich die Notwendigkeit, mehr Untersuchungen mit Diabetespatienten > 70 Jahren durchzuführen, um Empfehlungen aus Studien mit jüngeren Kohorten nicht mehr automatisch auf Ältere zu übertragen und einen besseren Evidenzgrad zu erreichen, der in der Praxis ankommt. Dies wird in den kommenden Jahren umso mehr an Relevanz gewinnen, da die Diabetesprävalenz vor dem Hintergrund des demographischen Alterns vor allem in den westlichen Industrienationen, aber auch weltweit bis zum Jahr 2030 weiter deutlich zunehmen wird.³

Hierzulande gilt ein einmalig gemessener HbA1c-Wert > 6,5% als Goldstandard für die Diagnosestellung eines Typ 2-Diabetes – für jedes Alter und jeden Gesundheitszustand.² Dass die Aussagekraft für bestimmte Bevölkerungsgruppen, unter anderem für ältere Menschen, somit limitiert ist, hat bereits eine Arbeit aus dem Jahr 2010 dargestellt.⁸⁶ Dass in unserer Arbeit einige zu Studienbeginn als Diabetiker klassifizierte Probanden jedoch zum Ende des Beobachtungszeitraum die Diagnosekriterien nicht mehr erfüllten, weckt zusätzliche Zweifel an der Eignung der diagnostischen Kriterien für die ältere Bevölkerung. Möglicherweise sollten im Alter mehrere Messungen sowie ein zunächst beobachtendes Vorgehen erfolgen, bevor eine Diabetesdiagnose gestellt und eine eventuelle Pharmakotherapie begonnen wird. Weitere Beobachtungsstudien müssen zeigen, ob ältere Menschen eventuell eine größere HbA1c-Spannbreite oder tatsächlich physiologisch höhere Werte haben. Diese These hatten auch Tay et al. aufgestellt und verschiedene altersadjustierte Schwellenwerte für die Diagnosestellung vorgeschlagen.¹⁸

Aktuelle Leitlinien zur Diabetestherapie aus Deutschland und den USA empfehlen HbA1c-Zielwerte < 6,5% mittlerweile nur in Einzelfällen ohne relevante Komorbiditäten.^{2,87} Tatsächlich

sind jedoch sowohl in unserer Kohorte, als auch in vielen anderen Beobachtungsstudien einige Diabetiker auf strengere Werte eingestellt. Paradoxerweise betrifft dies oft insbesondere die älteren Patienten. Die Tendenz scheint auch in Deutschland in Richtung einer strikteren Blutzuckerkontrolle zu gehen, wie die Beobachtung von 40-84-jährigen Diabetikern zeigt, deren mittlerer HbA1c-Wert innerhalb von sieben Jahren von 7,3% auf 6,3% gesunken war.⁷⁷ Auch in unserer Arbeit konnten wir keinerlei Vorteile einer strikten HbA1c-Einstellung auf < 6,5% hinsichtlich kardiovaskulärer Outcomes oder Mortalität für Diabetiker > 70 Jahren konstatieren. Es erscheint demnach angebracht, dass der Trend für die antidiabetische Pharmakotherapie älterer Diabetiker in Richtung einer etwas moderateren Blutzuckerkontrolle geht.

Ab welchem HbA1c-Wert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität wirklich ansteigt, muss jedoch in Zukunft an älteren Diabetikern weiter erforscht werden. Sollte sich bestätigen, dass bis zu HbA1c-Werten von mindestens 6,8% mit keiner Risikoerhöhung in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Tod zu rechnen ist, und Myokardinfarkte, chronische Niereninsuffizienz sowie Adipositas auch bei Werten um 7% noch keine Risikosteigerung zeigen, könnte man HbA1c-Ziele noch individueller festlegen. Dass eine auf die Krankheitslast zugeschnittene Therapie der sehr heterogenen Gruppe der Diabetespatienten unabhängig vom Alter gewinnbringend sein kann, stellten auch Cigolle et al. fest.⁸³

Zu guter Letzt wirft die in dieser Arbeit festgestellte Abnahme der Mortalität bei Diabetikern \geq 80 Jahren die Frage auf, ob Diabetiker, die dieses Alter einmal erreicht haben, von Natur aus robuster sind. Als Konsequenz könnte die Pharmakotherapie in dieser Altersgruppe möglicherweise ohne relevante Folgen auf ein Mindestmaß reduziert werden, und somit der großen Problematik einer Polypharmazie mit all ihren negativen Auswirkungen entgegen treten. Diese Erkenntnisse sind jedoch noch sehr neu und bedürfen weiterer Evidenz, um an Aussagekraft zu gewinnen. Vor allem im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und HbA1c-Einstellung, müssen weitere Studien mit größeren Ereignisraten die Datenlage verbessern.

4.7 Fazit

Obwohl 25% der Diabetiker > 70 Jahre in der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie auf einen HbA1c-Wert < 6,5% eingestellt waren, konnten wir keinen Nutzen solch einer strikten Blutzuckereinstellung feststellen.

Auch eine Einstellung auf < 6,8% erscheint in Hinblick auf Mortalität, sowie auf kardiovaskuläre Ereignisse keine protektiven Effekte zu haben. Potentielle positive Auswirkungen auf die Entwicklung oder Progredienz einer Albuminurie bei HbA1c-Werten < 6,8% müssen Gegenstand weiterer Forschung an älteren Diabetikerkohorten sein.

Entgegen vorheriger Erwartungen starben Diabetiker allgemein sowie geschlechtsadjustiert im Beobachtungszeitraum nicht früher als Nicht-Diabetiker. Lediglich in der Altersgruppe der 70-79-jährigen starben Diabetiker früher. Dies wirft die zukünftig zu klärende Frage auf, ob Diabetiker, die einmal das Alter von 80 Jahren erreicht haben, resilienter sind und weniger Therapie bedürfen.

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Verbesserung der bisher lückenhaften Datenlage zu Therapiemodalitäten und Krankheitslast von Diabetikern > 70 Jahren in Deutschland. Die Blutzuckereinstellung sollte unter Berücksichtigung von Gesundheitszustand und Lebenserwartung erfolgen und HbA1c-Werte < 6,5% scheinen für diese Altersgruppe generell nicht indiziert. Polypharmazie wurde in dieser Untersuchung als großes Problem der Diabetikerkohorte identifiziert, welchem durch eine sorgfältigere Abwägung einer notwendigen Pharmakotherapie begegnet werden könnte. Auch eine Überprüfung der Gültigkeit aktueller Diagnosekriterien für Diabetiker > 70 Jahre und ggf. Modifikation könnte in Anbetracht unserer Beobachtungen zu einer dem hohen Alter angemesseneren Versorgung dieser Patientengruppe beitragen.

5 Literatur

1. Grünheid E, Fiedler C. Bevölkerungsentwicklung: Daten, Fakten, Trends zum demografischen Wandel. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; 2013.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. (Accessed September 10, 2016, at http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf).
3. Rathmann W, Meisinger C. How prevalent is type 2 diabetes in Germany? *Der Diabetologe* 2010;6:170-6.
4. Hader C, Beischer W, Braun A, et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004;10:31 - 56.
5. Kirkman S, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60:2342-56.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014;37:S81-S90.
7. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56:668-77.
8. Schunk M, Stark R, Reitmeir P, Rathmann W, Meisinger C, Holle R. [Improvements in type 2 diabetes care? Pooled analysis of survey data in southern Germany (KORA) from 1999-2008]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2011;54:1187-96.
9. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie Methodische Empfehlungen. 2004. (Accessed September 10, 2016, at http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publicationen/methoden.pdf.)
10. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *American journal of public health* 2010;100:S105-12.
11. Schmucker DL, Vesell ES. Are the elderly underrepresented in clinical drug trials? *The Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:1103-8.
12. Alvino S. Elderly representation in clinical trials: not a gray area, 2014. (Accessed September 10, 2016, at http://www.inventivhealth.com/pdf/Elderly_Representation_in_Clinical_Trials_Not_A_Gray_Area.pdf)
13. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2011;34:S62-9.
14. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014;9:96-9.
15. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8:146-58.
16. Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes care* 1993;16:1313-4.

17. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta* 2013;418:63-71.
18. Tay TL, Foo JP, Tan E, et al. HbA1c may not be a sensitive determinant of diabetic status in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:e31-3.
19. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015;63:2227-46.
20. Douros A, Ebert N, Jakob O, Martus P, Kreutz R, Schaeffner E. Estimating kidney function and use of oral antidiabetic drugs in elderly. *Fundamental & clinical pharmacology* 2015;29:321-8.
21. Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes care* 2014;37:2291-5.
22. Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA internal medicine* 2015;175:458-9.
23. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus: 2013 update. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013;61:2020-6.
24. Glucophage - Fachinformation, 2015. (Accessed September 10, 2016, at <http://www.fachinfo.de/pdf/000959>).
25. Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. *JAMA internal medicine* 2014;174:1955-62.
26. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1513-7.
27. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney international* 2012;81:698-706.
28. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert opinion on drug safety* 2010;9:675-81.
29. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2016;375:323-34.
30. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2016;374:1094.
31. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA internal medicine* 2014;174:251-8.
32. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 6. 2010, zuletzt verändert: September 2015. (Accessed September 10, 2016, at http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf).
33. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;354:i3477.

34. Barnett KN, McMurdo ME, Ogston SA, Morris AD, Evans JM. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age and ageing* 2006;35:463-8.
35. Hamada S, Gulliford MC. Mortality in individuals aged 80 and older with type 2 diabetes mellitus in relation to glycosylated hemoglobin, blood pressure, and total cholesterol. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64:1425-31.
36. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, et al. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol* 2010;25:203-10.
37. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Wissenschaftliches Institut der AOK, 2104. (Accessed September 10, 2016, at <https://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>).
38. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
39. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157:471-81.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
42. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016.
43. Inker LA. Albuminuria: time to focus on accuracy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;63:378-81.
44. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes care* 2011;34:1329-36.
45. Chiang HH, Tseng FY, Wang CY, et al. All-cause mortality in patients with type 2 diabetes in association with achieved hemoglobin A(1c), systolic blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol levels. *PloS one* 2014;9:e109501.
46. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA internal medicine* 2015;175:356-62.
47. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2005;67 Suppl 1:S19-25.
48. John U, Hensel E, Lüdemann J, et al. Study of Health in Pomerania (SHIP): A health examination survey in an east German region: Objectives and design. *Sozial- und Präventivmedizin* 2001;46:186-94.
49. Gosswald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM. [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012;55:775-80.
50. Holling H, Schlack R, Kamtsiuris P, Butschalowsky H, Schlaud M, Kurth BM. [The KiGGS study. Nationwide representative longitudinal and cross-sectional study on the health of

- children and adolescents within the framework of health monitoring at the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012;55:836-42.
51. Siewert U, Fendrich K, Doblhammer-Reiter G, Scholz RD, Schuff-Werner P, Hoffmann W. Health care consequences of demographic changes in Mecklenburg-West Pomerania: projected case numbers for age-related diseases up to the year 2020, based on the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Deutsches Arzteblatt international* 2010;107:328-34.
 52. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
 53. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. *Diabetes care* 2006;29:2415-9.
 54. Seidell JC, Halberstadt J. Obesity: The obesity epidemic in the USA - no end in sight? *Nature reviews Endocrinology* 2016;12:499-500.
 55. OECD (2012), "Overweight and obesity among adults", in *Health at a Glance: Europe 2012*, OECD Publishing.
 56. Hartwig S, Greiser KH, Medenwald D, et al. Association of change of anthropometric measurements with incident type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of the prospective population-based CARLA and SHIP cohort studies. *Medicine* 2015;94:e1394.
 57. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes care* 2008;31:1991-6.
 58. Dhatariya K. Pharmacotherapy for type 2 diabetes in very elderly patients: practicing nihilism or pragmatism? *Age and ageing* 2015;44:540-2.
 59. Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, et al. Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age and ageing* 2015;44:46-53.
 60. Kontopantelis E, Springate DA, Reeves D, et al. Glucose, blood pressure and cholesterol levels and their relationships to clinical outcomes in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetologia* 2015;58:505-18.
 61. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2001;18:483-8.
 62. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes care* 2012;35:972-5.
 63. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes care* 2013;36:2271-9.
 64. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *Jama* 2002;287:2542-51.
 65. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31 Suppl 5:1-81.
 66. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of pheniformin therapy. *Diabetes* 1975;24 Suppl 1:65-184.
 67. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998;352:837-53.

68. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 1993;329:977-86.
69. Schipf S, Schmidt CO, Alte D, et al. Smoking prevalence in Type 2 diabetes: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) and the German National Health Interview and Examination Survey (GNHIES). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009;26:791-7.
70. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine* 2011;364:818-28.
71. Twito O, Ahron E, Jaffe A, et al. New-onset diabetes in elderly subjects: association between HbA1c levels, mortality, and coronary revascularization. *Diabetes care* 2013;36:3425-9.
72. Molz E, Risse A, Welp-Overmann U, et al. Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko bei 102.339 DM-Typ-2-Patienten der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV): Wer ist gefährdet? *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012;7:FV_52.
73. Mack F, Abeygunawardhana N, Mundt T, et al. The factors associated with body mass index in adults from the study of health in Pomerania (SHIP-0), Germany. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 2008;59 Suppl 5:5-16.
74. Hunger M, Holle R, Meisinger C, Rathmann W, Peters A, Schunk M. Longitudinal changes in health-related quality of life in normal glucose tolerance, prediabetes and type 2 diabetes: results from the KORA S4/F4 cohort study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2014;23:2515-20.
75. Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. *Journal of diabetes and its complications* 2012;26:413-8.
76. Hunger M, Thorand B, Schunk M, et al. Multimorbidity and health-related quality of life in the older population: results from the German KORA-age study. *Health and quality of life outcomes* 2011;9:53.
77. Schunk M, Schweikert B, Gapp O, et al. Time trends in type 2 diabetes patients' disease management and outcomes: evidence from two KORA surveys in Germany. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2009;117:88-94.
78. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009;360:129-39.
79. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358:2560-72.
80. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358:2545-59.
81. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2010;375:481-9.
82. Davila EP, Florez H, Trepka MJ, et al. Strict glycemic control and mortality risk among US adults with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications* 2011;25:289-91.
83. Cigolle CT, Kabeto MU, Lee PG, Blaum CS. Clinical complexity and mortality in middle-aged and older adults with diabetes. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2012;67:1313-20.
84. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2007;24:333-43.

85. Wise J. Type 1 diabetes is still linked to lower life expectancy. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353:i1988.
86. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2010;48:609-14.
87. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.

6 Anhang

6.1 Patientenfragebogen

1. Patienten-ID
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Ist der Patient weißer Hautfarbe?
5. Volkszugehörigkeit des Großvaters mütterlicherseits
6. Volkszugehörigkeit der Großmutter mütterlicherseits
7. Volkszugehörigkeit des Großvaters väterlicherseits
8. Volkszugehörigkeit der Großmutter väterlicherseits
9. Welchen Familienstand haben Sie?
10. Haben Sie einen Partner/ eine Partnerin?
11. Leben Sie mit Ihrem Partner zusammen?
12. Wo haben sie im Jahr 1988 gewohnt?
13. Welchen höchsten allg. bildenden Schulabschluss haben Sie?
14. Welchen höchsten beruflichen Abschluss haben Sie?
15. Wie ist ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?
16. Haben Sie jemals Tabak geraucht?
 - a. Wie viele Jahre habe Sie insgesamt geraucht?
 - b. Rauchen Sie aktuell Tabak?
 - c. Wie viele Zigaretten rauchen Sie aktuell pro Tag (auch selbstgedrehte)?
17. Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?
 - a. Wie oft nehmen Sie im Durchschnitt alkoholische Getränke zu sich? (Wein, davon Rotwein, Bier, Hochprozentiges)
18. Wie oft in der Woche sind Sie > 30 min körperlich aktiv?
19. Sind bei Ihren Angehörigen 1. Grades Nierenerkrankungen bekannt?
 - a. Waren es Nierensteine?
 - b. Ist eine Dialysebehandlung notwendig geworden?
 - c. Ist eine Nierentransplantation notwendig geworden?
20. Haben Sie jemals Schmerzen oder Unbehagen im Brustraum verspürt?
 - a. Treten diese Schmerzen oder Unbehagen auf, wenn Sie in Eile sind, bergauf gehen oder sich sonst körperlich anstrengen?
 - b. Treten diese Beschwerden auf, wenn Sie in normalen Tempo auf ebener Strecke gehen?
 - c. Was tun Sie, wenn Sie während des Gehens Schmerzen oder Unbehagen im Brustraum bekommen?
 - d. Verschwinden diese Beschwerden, wenn Sie langsamer gehen, oder stehen bleiben?
 - e. Wie schnell verschwinden diese Beschwerden?
 - f. Würden Sie mir zeigen wo diese Schmerzen oder dieses Unbehagen aufgetreten sind?
 - g. Strahlt der Schmerz oder das Unbehagen in den linken Arm aus?
 - h. Haben Sie jemals einen sehr starken Schmerz quer durch den Brustraum gehabt, der länger als ½ Stunde andauerte?
21. Bekommen Sie beim Gehen Schmerzen oder Beschwerden in ihrem/n Bein/en?
 - a. Beginnt der Schmerz jemals im Sitzen oder Stehen?
 - b. Treten die Schmerzen beim Aufwärtsgehen und/oder schnellen Gehen auf?

- c. Treten die Schmerzen bei normaler Gehgeschwindigkeit in der Ebene auf?
 - d. Was passiert, wenn Sie stehen bleiben?
 - e. Wo bekommen Sie die Schmerzen? (Kodierung anhand Bildvorlage)
22. Nehmen Sie Medikamente ein oder spritzen Sie diese unter die Haut?
 23. Nehmen Sie aktuell andere pflanzliche oder homöopathische Medikamente oder andere gesundheitsfördernde Präparate wie zum Beispiel Vitamintabletten, Mineralstoffe oder gesundheitsfördernde Tees ein?
 24. Nehmen Sie Medikamente bei Bedarf ein?
 25. Nehmen Sie aktuell blutzuckersenkende Medikamente ein, oder spritzen Sie Insulin oder andere blutzuckersenkende Medikamente unter die Haut?
 26. Nehmen Sie blutdrucksenkende Medikamente ein?
 27. Wurden Sie jemals von einem Nephrologen behandelt?
 - a. Welcher Nephrologe war dies?
 28. Wurden Sie jemals von einem Urologen behandelt?
 - a. Welcher Urologe war dies?
 29. Wurde Ihnen gesagt, dass Sie nierenkrank seien?
 - a. Wissen Sie, welche Art der Nierenerkrankung Sie haben?
 - I. Glomeruläre Nephropathie
 - II. Interstitielle Nephropathie
 - III. Vaskuläre Nephropathie
 - IV. Polyzystische Nierenerkrankung
 - V. Systemerkrankungen
 - VI. Diabetische Nephropathie
 - VII. Nierensteine
 - VIII. Rezidivierende Entzündungen
 - IX. Sonstige
 30. Wurde bei Ihnen jemals eine Nierenbiopsie durchgeführt?
 31. Haben Sie jemals einen Herzinfarkt erlitten?
 32. Haben Sie jemals eine Herzoperation gehabt?
 - a. Was ist operiert worden?
 33. Ist bei Ihnen eine Herzkatheter-Untersuchung erfolgt?
 - a. Ist bei Ihnen jemals bei einer Herzkatheter-Untersuchung ein Herzkranzgefäß aufgeweitet worden mittels Ballon oder Röhrchen, um die Durchblutung der Herzkranzgefäße zu verbessern?
 34. Haben Sie jemals einen Schlaganfall gehabt?
 - a. Hat es sich um eine Gehirnblutung gehandelt?
 35. Sind Sie jemals an der Halsschlagader operiert worden?
 - a. Ist bei Ihnen jemals die Halsschlagader mit einem Ballon geweitet worden, oder wurde ein Röhrchen eingesetzt, um die Durchblutung des Gehirns zu verbessern?
 - b. Wurde bei Ihnen jemals ein Blutgefäß an den Beinen mit einem Ballon aufgeweitet oder zusätzlich ein Röhrchen eingesetzt, um die Durchblutung zu verbessern?
 36. Wurde bei Ihnen jemals eine Operation an den Beinen durchgeführt, um die Durchblutung zu verbessern (Bypass Operation oder Ausschälung)?
 37. Musste bei Ihnen jemals eine Amputation erfolgen?
 - a. Wurde die untere Extremität amputiert?
 - b. Wurde die obere Extremität amputiert?
 - c. Anderer Amputationsort
 38. Wurde bei Ihnen jemals eine Lasertherapie der Augen durchgeführt, weil diese durch eine Zuckerkrankheit geschädigt waren?
 39. Ist bei Ihnen jemals eine Krebserkrankung diagnostiziert worden?

40. Wie hoch ist ihr monatliches Nettoeinkommen?
41. Systolischer Blutdruck in mmHg
42. Diastolischer Blutdruck in mmHg
43. Lag der systolische Blutdruck bei der ersten Messung über 140 mmHg?
44. zweiter Systolischer Blutdruck in mmHg
45. zweiter Diastolischer Blutdruck in mmHg
46. Puls in SPM
 - a. Ist der Puls regelmäßig?
47. Taillenumfang in cm
48. Hüftumfang in cm
49. Größe in cm
50. Gewicht in cm
51. Besuchsdatum

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luisa Fernandes Loureiro, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Bedeutung von HbA1c-Schwellenwerten und Diabetes im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Tod im hohen Alter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. E. Schaeffner für die Überlassung des Themas und die Bereitschaft, mich während des gesamten Projektes immer mit Zeit und Rat zu unterstützen, sehr herzlich bedanken.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. A. Douros und Frau Dr. N. Ebert für die Beratung bei methodischen und pharmakologischen Fragen bedanken. Vielen Dank an Dipl.-Math. O. Jakob für die statistische Betreuung und Hilfe sowie die netten Worte.

Danke an Frau H. Paterna für die Hilfe in Belangen der Erfassung von Mortalität und klinischen Ereignissen, sowie an alle anderen Mitarbeiter der BIS, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen Probanden, die über so viele Jahre trotz teils schwerer Krankheit an der Studie teilgenommen haben, sehr herzlich bedanken. Ich konnte oftmals über diese Arbeit hinaus von ihrer großen Lebenserfahrung lernen.

Zuletzt gilt mein großer Dank meiner Familie und meinem Freund, die mir stets mit Geduld und konstruktiven Worten zur Seite standen, und mich auch bei organisatorischen Fragen und Korrekturen wesentlich unterstützten.