

¹Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Unterseen²Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Moutier³Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universität BernDaniel Noth¹, Rahel Sahli³, Petra Elsässer Imboden², Emanuel Christ³

Diabetes mellitus und Alter

Diabetes mellitus Typ 2 ist im Alter häufig. Dennoch gibt es wenig Daten über die adäquate blutzuckersenkende Therapie. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) oder kurzer Lebenserwartung (<10 Jahre) ist HbA_{1c} um 7% (bis max 8.0%) erstrebenswert. Bei schwerer Komorbidität ist das Ziel Symptomkontrolle und Stabilisierung des Gewichtes, insbesondere der Muskelmasse. Insulin ist bei symptomatischen Patienten aufgrund seiner Effizienz und anabolen Wirkung das bevorzugte Therapeutikum. Alle Behandlungskonzepte sollten Hypoglykämien möglichst vermeiden. Regelmäßige Ernährung vereinfacht die Therapie und trägt zur Lebensqualität bei. Die Bedeutung der Therapie assoziierter kardiovaskulärer Risikofaktoren wird ebenfalls von den Komorbiditäten mitbestimmt.

Einleitung

Die höhere Lebenserwartung sowie die ansteigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 bedingt durch Übergewicht und Bewegungsmangel führen in unserer Gesellschaft zu einer Zunahme von betagten Diabetikern. Im Alterssegment der 65- bis 74-Jährigen ist schon heute einer von sieben Patienten zuckerkrank. Spezifische geriatrische Aspekte und Komorbiditäten prägen die Bedürfnisse der Patienten, welche in einem individuellen Behandlungskonzept berücksichtigt werden. Entsprechend ist auch der Stellenwert des Screenings für Spätkomplikationen je nach Patient unterschiedlich.

Als pathophysiologische Präambel möchten wir erwähnen, dass Insulin das anabole Hormon *par excellence* ist. Es wirkt nicht nur auf den Stoffwechsel der Kohlenhydrate, sondern hat auch eine anabole Wirkung im Fett- und Proteinstoffwechsel. Insulin trägt damit zum Erhalt der Muskelmasse bei, was insbesondere beim gebrechlichen Patienten von zentraler Bedeutung ist. Zudem besitzen wir mit dem Blutzucker einen Marker, der uns über den absoluten oder relativen Insulinmangel im Zielgewebe (Fett, Leber, Muskel) Auskunft gibt: Bei Normoglykämie ist auch der Protein- und Fettstoffwechsel im Gleichgewicht.

Das Hauptgewicht dieses Artikels wurde anhand von zwei Fallbeispielen auf die praktischen Aspekte der Betreuung von Patienten mit Typ 2-Diabetes älter als 70 Jahre gelegt.

Fall 1

Frau L. ist 71-jährig. Der Diabetes mellitus Typ 2 ist seit acht Jahren bekannt und mit Metformin 2000 mg und Gliclazid MR 60 mg pro Tag behandelt. Im letzten Jahr ist das HbA_{1c} von 7,1 auf 8,3% gestiegen. Frau L. nimmt zusätzlich Aspirin, Pravastatin und Metoprolol ein.

In der Anamnese besteht ein Zustand nach Herzinfarkt und fünfjährigem aortokoronarem Bypass vor zwei Jahren. Frau L. ist aktiv, kümmert sich selbstständig um ihren Haushalt und geht täglich ein- bis zwei Stunden spazieren.

Klinische Untersuchung: Guter Allgemeinzustand, Größe 168 cm, Gewicht 73 kg, BMI 25,8 kg/m², Bauchumfang 89 cm, Blutdruck 154/96 mmHg, Herzfrequenz 60 pro Minute, regelmäßig, Fußpulse schwach palpabel, Vibrationssinn 5/8 über Metatarsaliaköpfchen.

Überlegungen zu Fall 1

Aufgrund des guten Allgemeinzustandes dieser Patientin kann von einer Lebenserwartung von etwa 15 Jahren mit guter Lebensqualität ausgegangen werden. Die über 13 Jahre dauernde *Steno-Studie* [1, 2] zeigte, dass eine Therapie von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Risikofaktoren die Spätkomplikationen und sogar die Mortalität senken kann. Damit empfehlen wir bei dieser Patientin die Anwendung der allgemeinen Behandlungsrichtlinien für Diabetiker (siehe Artikel „Ziele einer umfassenden Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“) – ein Behandlungskonzept, welches bei Auftreten neuer Erkrankungen modifiziert werden muss. Als blutzuckersenkende Therapie kommt am ehesten Insulin in Frage, wobei mehrere Therapiekonzepte denkbar sind. Bei Nüchternhyperglykämie steht ein bedtime Insulin im Vordergrund. Sind die Blutzuckerwerte auch im Tagesverlauf erhöht, ist je nach Lebensstil (unregelmäßiger versus regelmäßiger Essensrhythmus) ein zweimal tägliches Mischinsulin oder sogar ein Basis-Bolus Konzept sinnvoll. Metformin kann dabei weitergeführt werden. Neuere Antidiabetika (GLP-1-Agonisten, DPP-IV-Antagonisten, PPAR-Agonisten) empfehlen wir hier nicht als Erstlinientherapie: Erstens wurde ihre Wirksamkeit vorwiegend an jüngeren Patienten getestet, zweitens fehlen harte Endpunktstudien oder es wurde in Metaanalysen sogar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko errechnet [3].

Fall 2

Herr T. ist 81-jährig und leidet seit 18 Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 2. Trotz einer Behandlung mit Metformin 2000 mg und Glimepirid 8 mg pro Tag ist das HbA_{1c} im

letzten Jahr von 7,8 auf 9,9% gestiegen. Herr T. klagt über Polydypsie mit Nykturie. Die Blutzuckerwerte betragen nüchtern 15 mmol/l, vor dem Mittag- und Abendessen 9–10 mmol/l und vor der Bettruhe 7 mmol/l. Herr T. leidet zudem unter einem schweren Parkinson-Syndrom mit Ruhetremor und lebt alleine. Die Spitex kommt zweimal wöchentlich zur Medikamentenkontrolle.

Überlegungen zu Fall 2

Bei diesem Patienten wird die Diabetesbehandlung maßgeblich durch diabetesunabhängige Faktoren beeinflusst. Das Verhindern diabetischer Komplikationen ist nicht mehr von primärer Bedeutung und damit die Anwendung der erwähnten Richtlinien wenig sinnvoll. Mit einer risikoarmen und den Möglichkeiten des Patienten angepassten Therapie sollen Symptome und Katabolismus, insbesondere der Verlust an Muskelmasse, kontrolliert werden. Dies gelingt am besten mit einer Insulintherapie.

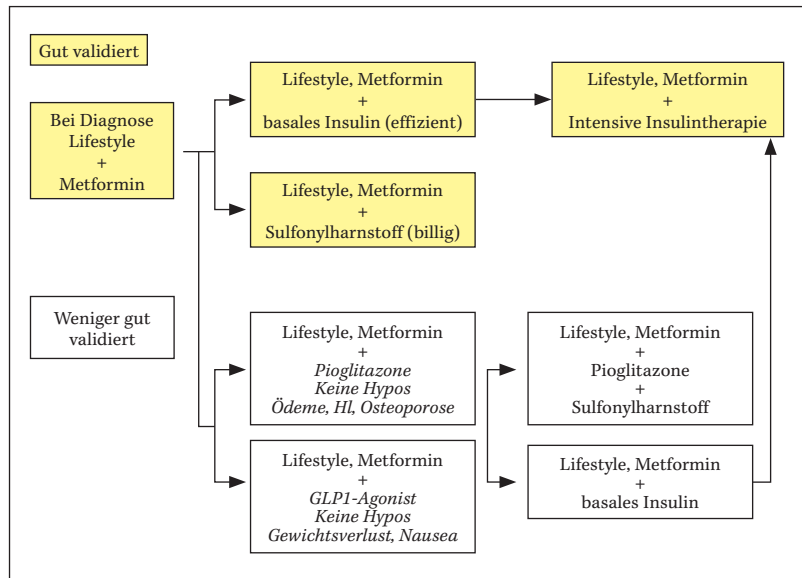


Abbildung 1 Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie, Algorithmus adaptiert nach [5]

Zur Verfügung stehen das langwirksame Glargin (Lantus®) oder Detemir (Levemir®) mit einer Einmalinjektion durch die Spitex. Das aufgrund der Nüchternhypoglykämie an sich gut geeignete Insulatard® bedtime bietet sich aus praktischen Gründen eher nicht an. Zudem verursachen Glargin und Detemir aufgrund des flachen

Wirkungsprofils möglicherweise weniger nächtliche Hypoglykämien als Insulatard®. Bei regelmäßiger Nahrungseinnahme ist auch eine zweimalige Gabe eines Mischinsulins durch die Spitex möglich. Neuere Antidiabetika sind hier zu wenig effizient und sollten nicht angewendet werden.

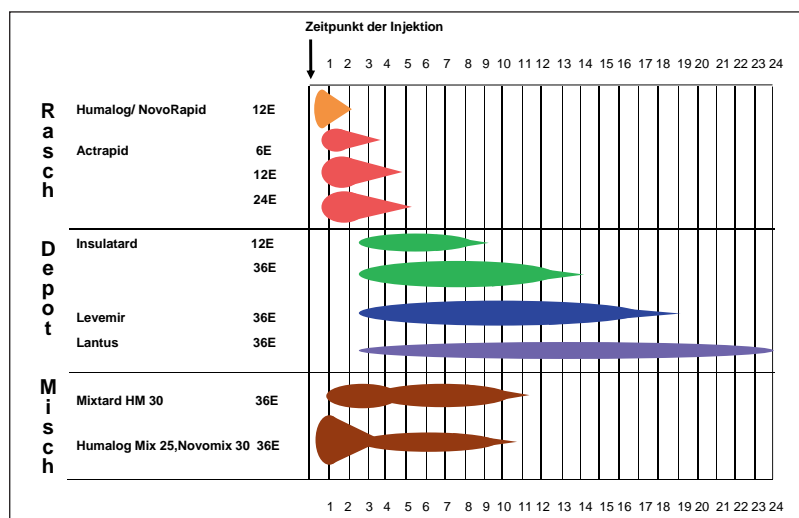


Abbildung 2 Insulin-Wirkprofile Während die analogen Insuline Wirkprofile haben, welche in etwa dosisunabhängig sind, verlängert sich die Wirkungszeit der humanen Insuline (Actrapid® und Insulatard®) dosisabhängig.

Allgemeine Therapieziele beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes

Die Patientenbeispiele illustrieren das breite Spektrum möglicher Therapiekonzepte. Bei Frau L. ist das Ziel die Reduktion von Mortalität und Morbidität, welche auch bei Diabetikern mit einer Diabetesdiagnose nach 70 Jahren durch kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse erhöht ist. Die ACCORD-Studie [4] mit einer nahezu normoglykämien Blutzuckereinstellung über dreieinhalb Jahre führte aber bei langjährigen Diabetikern zu einem Anstieg und nicht zu einer Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle. Möglicherweise war dies mitbedingt durch gehäufte Hypoglykämien oder die Auswahl der oralen Antidiabetika. Bei

Herrn T. rückt die Prävention von Spät-komplikationen in den Hintergrund. Das Fördern des Wohlbefindens, das Vermeiden einer funktionellen Verschlechterung durch Hyperglykämiesymptome und die Korrektur der katabolen Stoffwechsellage bleiben aber weiterhin wichtig.

Blutzuckersenkende Therapie beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes

Der von den amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (*American Diabetes Association, ADA* und

European Association for the Study of Diabetes, EASD) empfohlene Algorithmus für die medikamentöse antidiabetische Therapie wird in Abbildung 1 dargestellt [5].

Die blutzuckersenkende Therapie beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes unterscheidet sich nicht grundsätzlich von derjenigen jüngerer Diabetiker und ist in Tabelle 1 und Abbildung 2 zusammengefasst. Für die Auswahl eines bestimmten Antidiabetikums müssen mögliche Kontraindikationen wie Nieren- und Herzinsuffizienz, Osteoporose, geplante Kontrastmitteluntersuchungen, mögliche Medikamenteninteraktionen und die Durchführbar-

keit einer subkutanen Therapie mit in Rechnung gestellt werden.

Ernährung beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes

Während bei jüngeren Personen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht, Adipositas und Diabetesinzidenz besteht, ist dies bei über 70-Jährigen weniger gut belegt. Dagegen besteht bei betagten Personen ein erhöhtes Risiko für Malnutrition und Untergewicht, welche die Mortalität erhöhen. Eine Gewichtsreduktion bei über 70-jährigen Diabetikern ist somit

Tabelle 1 Antidiabetika beim älteren Patienten mit Diabetes

Name Stoffklasse	Markenname Generischer Name	Hypoglykämie Risiko	Niereninsuffizienz	Bemerkung
Sulfonylharnstoff (SU)	Amaryl® (Glimepirid) Diamicon® (Gliclazid) Daonil® (Glibenclamid) Glibenese® (Glipizid)	++ v.a. bei langer $\tau_{1/2}$ wie bei Daonil®	Verlängerte Wirkung, erhöhte Hypoglykämie- gefahr	Bekanntes Effizienz und Sicherheitsprofil Cave: Medikamenten-Interak- tionen
Glinide	NovoNorm® (Repaglinid) Starlix® (Nateglinid)	+	–	Etwas weniger potent als SU
Biguanide	Glucophage®, Metfin® (Metformin)	–	++ ab Clearance < 60 ml/ min nicht empfohlen Gefahr der Laktazidose	Cave: Gefahr Gewebhypoxie, z. B. Herzinsuffizienz, respiratorische. Insuffizienz; Niereninsuffizienz, Stop vor Röntgen-Kon- trastmitteluntersuchung
Glitazone	Actos® (Pioglitazon) Avandia® (Rosiglitazon)	–	–	Cave: Herzinsuffizienz, Osteoporose
DPP IV- Inhibitoren	Januvia® (Sitagliptin) Galvus® (Vildagliptin)	–	Dosis-Reduktion bei Januvia®, wenig Daten bei Galvus®	Limitierte Langzeitdaten betr. Effizienz und Sicherheit
GLP-1 Agonisten	Byetta® (Exenatid)	–	Nur bei terminaler Nieren-Insuffizienz erhöhte $\tau_{1/2}$	Limitierte Langzeitdaten betr. Effizienz und Sicherheit. Gewichtsabnahme s.c. Injektion
Insulin	Verschiedene humane Insuline und Analoga (siehe auch Abbildung 2)	+	Therapie der Wahl bei Niereninsuffizienz und instabiler Situation	Blutzuckermessung, Injektion. Bekanntes Effizienz und Sicherheitsprofil.

Kombinationspräparate wie Glucovance® (Metformin und Glibenclamid), Competact® (Pioglitazone und Metformin), Avandamet® (Rosiglitazone und Metformin), Janumet® (Sitagliptin und Metformin) sind nicht aufgeführt

Tabelle 2 Risikofaktoren für Hypoglykämien

Alter
Diabetesdauer
Polyneuropathie
Ungenügende Schulung des Patienten und seines Umfelds
Fehlende Blutzuckerselbstkontrollen
Unregelmäßige Nahrungseinnahme und Malnutrition bei Alkoholkrankheit und Depression
Insulintherapie, Sulfonylharnstoffe, Glinide, resp. Medikamenteninteraktionen
Zeitabschnitt nach Spitalaufenthalt

nicht zu empfehlen, wogegen das Sicherstellen einer regelmäßigen Ernährung (Einkaufshilfe, Mahlzeitendienst) bedeutend wird. Bei Heimbewohnern verbessern sich Ernährungssituation und Lebensqualität unter einer Ernährung ohne Kalorien- oder Kohlenhydratrestriction, ohne dass eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechselkontrolle in Kauf genommen werden muss.

Hypoglykämien beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes

Hypoglykämien manifestieren sich bei älteren Diabetikern oft mit Symptomen der Neuroglykopenie (Schwindel, Schwäche, Verwirrung), welche vom Patienten und seinem Umfeld nicht als solche erkannt werden. Die Folgen von Hypoglykämien können bei älteren Diabetikern gravierend sein: akutes Koronarsyndrom, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, zerebrovaskulärer Insult oder Sturz mit Frakturen. Ein häufig unterschätzter Risikofaktor (Tab. 2) für Hypoglykämien ist die Zeit nach einem Spitalaufenthalt. Wird die Diabetestherapie während der Hospitalisation ohne ausreichende Schulung intensiviert, erhöht dies im Zusammenhang mit der Ernährungsumstellung nach Spitalentlassung die Gefahr von Hypoglykämien. Wiederholte Hypoglykämieschulungen des älteren Diabetikers sowie seines Umfeldes sind daher zwingend.

Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren beim älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes

Arterielle Hypertonie

Vor Behandlungsbeginn sollte aufgrund einer möglichen autonomen Neuropathie eine orthostatische Hypotonie ebenso wie eine Blutdruckseitedifferenz ausgeschlossen werden. Als Therapieziel gilt ein Blutdruck von < 130/80 mmHg, wobei bei einem initialen systolischen Blutdruck > 180 mm Hg zunächst eine Senkung von 20–30 mm Hg angestrebt wird. Bei sehr alten oder pflegebedürftigen Patienten werden höhere Zielwerte von 150/90 mm toleriert [6]. Die Wahl der Substanzklasse richtet sich auch bei älteren Diabetikern nach Komorbiditäten und Nebenwirkungen. Daher werden insbesondere bei bereits etablierter Nephropathie häufig zur Nephroprotektion ACE-Hemmer oder Sartane als Ersttherapie gewählt. Thiazide senken bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern die Inzidenz von koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen, reduzieren die kardiovaskuläre Mortalität und führen durch die positive Kalziumbilanz zu einer Abnahme der Hüftfrakturrate. Thiazide sind daher ein Antihypertensivum der ersten Wahl bei älteren Patienten [7]. Da viele Diabetiker zum Erreichen der Blutdruckziele mehrere Antihypertensiva benötigen, bietet sich eine Kombinationstherapie beider Substanzklassen an.

Dyslipidämie

Mit zunehmendem Alter nimmt die Korrelation zwischen kardiovaskulärer Mortalität und totalem Cholesterin ab. Ein tiefes Gesamtcholesterin kann sogar als Zeichen der Malnutrition ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität sein. Nur drei Interventionsstudien untersuchten den Nutzen von Statinen in Primär- und Sekundärprävention beim älteren Diabetiker [8–10]. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme des koronaren und ischämischen zerebrovaskulären Risikos ohne Effekt auf kognitive Störungen. Die Empfehlungen zur Statintherapie der Arbeitsgruppe *Fortbildung Endokrinologie-Diabetologie* sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Thrombozytenaggregationshemmer

In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Krankheiten wird bei Diabetikern ein Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen. In der Primärprävention gilt dies für Diabetiker mit einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Dieses umfasst Patienten älter als 40 Jahre oder Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor [11].

Spezifische Aspekte der Betreuung betagter Diabetiker (Gebrechlichkeit, Demenz, Depression)

Gebrechlichkeit wird definiert als Zustand zwischen voller Autonomie und irreversibler Abhängigkeit (pathologisches Altern) oder Tod. Risikofaktoren für Gebrechlichkeit sind das Alter per se, männliches Geschlecht sowie chronische physische und psychische Krankheiten. Diabetes mellitus ist unter den chronischen Krankheiten der stärkste Faktor für pathologisches Altern.

Neben den bekannten Spätkomplikationen führt Diabetes mellitus insbesondere in Kombination mit arterieller Hypertonie auch zu einem erhöhten Risiko für vaskuläre Demenz. Die Asso-

Tabelle 3 Empfehlungen zum Einsatz von Statinen beim älteren Diabetiker

Primärprävention	Sekundärprävention	Keine Prävention
<ul style="list-style-type: none"> • LDL-Cholesterin > 3.5 mmol/l und • ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor * • biologisches Alter < 80 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-Cholesterin > 2.6 mmol/l und • biologisches Alter < 80 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • schlechter Allgemeinzustand • Pflegebedürftigkeit • Demenz • Kontraindikationen für Statine

*positive Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Dyslipidämie

ziation zwischen Diabetes mellitus und der Entwicklung eines Morbus Alzheimer wird kontrovers beurteilt. Klar ist, dass bei eingeschränkter intellektueller Leistung, ein adäquates Diabetesmanagement schwierig wird. Auch die Kombination von verminderter Hirnleistung und Depression ist bei älteren Diabetikern sehr häufig. Hier führt die Behandlung der Depression mit einer Verbesserung des psychischen Zustandes auch zu einer Optimierung der Diabetes-Einstellung.

Type 2 Diabetes among elderly people

Type 2 Diabetes is frequent among elderly people. The appropriate target for HbA_{1c} in elderly patients (> 70 years or life expectancy < 10 years) should be around 7,0% (maximally 8%). In patients with multiple co-morbidities, the goal must be an improvement of symptoms and preservation of weight, especially muscle mass. In the setting of an uncontrolled symptomatic diabetes with concomitant catabolism, insulin is the most effective therapy and, therefore, the treatment of choice. The prevention of hypoglycemia must be a major aim. A balanced and regular food intake facilitates therapy and improves quality of life. The priorities of the management of cardiovascular risk factors should be based upon the individual's overall health condition.

Literatur

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383–93.
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457–71.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–59.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jan; 32(1): 193–203.
6. European Diabetes Working Party for older people 2001–2004. Clinical Guidelines for Typ 2 diabetes mellitus. May, 2004. www.eugms.org/academic/guidelines.
7. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
11. Colwell JA; American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 1: S72–3.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Emanuel Christ
 Universitätspoliklinik für
 Endokrinologie, Diabetologie und
 Klinische Ernährung
 Inselspital
 Universität Bern
 CH - 3010 Bern
emanuel.christ@insel.ch