

Blutzucker, Blutdruck und Blutfette kontrollieren

Diabetes im Seniorenalter

Die Zahl der Menschen, die an Diabetes mellitus erkranken, steigt stetig an. Diabetes wird bereits heute als neue Epidemie bezeichnet. Gründe dafür sind zunehmendes mittleres Alter und häufigeres Übergewicht. Die Diabetestherapie im Seniorenalter ist den speziellen Gegebenheiten anzupassen.

+ Le nombre de personnes souffrant de diabète mellitus augmente constamment. Le diabète est déjà aujourd'hui considéré en tant que nouvelle épidémie. Les raisons en sont un regain moyen de l'âge et une obésité plus fréquente. La thérapie du diabète des personnes âgées doit être adaptée aux circonstances particulières.

Der Diabetes mellitus ist eine häufige Begleitkrankheit im Alter. In den Industrienationen haben gegen 20% der 60-85 Jährigen einen Diabetes (1). In naher Zukunft ist mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz zu rechnen. Dieser ist neben dem zunehmenden mittleren Alter der Bevölkerung bedingt durch das immer häufiger werdende Übergewicht und die weit verbreitete geringe körperliche Aktivität.

Die Gesundheitskosten liegen bei älteren Diabetikern um das zwei- bis dreifach höher als bei älteren Menschen ohne Diabetes (2). Ein Grossteil der Kosten entsteht durch die Folgekrankheiten; ältere Diabetiker benötigen gehäuft kostspielige Hospitalisationen (3).

Viele allgemein anerkannte Behandlungskonzepte müssen unter Umständen bei Senioren wegen physiologischer Alterungsprozesse, Begleitkrankheiten und verminderter Lebenserwartung modifiziert werden (4;5).

Dieser Artikel beabsichtigt, spezifische und für den Hausarzt relevante Aspekte des Diabetes beim älteren Menschen zu beleuchten.

Der ältere Patient

Der ältere Mensch ist einerseits durch „physiologische“ Alterungsprozesse, andererseits durch eine zunehmende Zahl von Erkrankungen und Behinderungen in seiner Fähigkeit zur selbständigen Alltagsbewältigung eingeschränkt.

Diese Veränderungen wirken sich oft besonders negativ bei Senioren mit Diabetes aus.

Die deutschen Gesellschaften für Diabetes (DDG) und für Geriatrie (DGG) haben eine Leitlinie mit evidenzbasierten Empfehlungen für die Diabetestherapie im Alter publiziert (6).

Screening und Diagnostik: Diabetestypen im Alter

Grundsätzlich gilt, dass der Diabetes mellitus unabhängig vom Alter beim Überschreiten von bestimmten Plasmaglukose-Grenzwerten diagnostiziert wird. Viele Diabetiker im Alter sind nicht diag-



Prof. Dr. med.
Ulrich Keller
Basel

nostiziert. So wurde im Jahr 2000 bei einer Patientenstichprobe in der Region Augsburg bei 55 bis 74 jährigen Menschen in über 40% eine gestörte Glukosetoleranz oder ein manifester Diabetes festgestellt (5). Die Hälfte davon wusste vorher nichts darüber.

Gerade im Alter ist ein Diabetes oft oligo- oder asymptomatisch und somit lange Zeit unentdeckt.

Screening nach Komplikationen

Hypertonie und Dyslipidämie: Für ältere Typ 2 - Diabetiker gilt wie bei Jüngeren zur Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) der Grundsatz: Typ 2 - Denk 3 (Kontrolle von Blutzucker, Blutdruck und Blutfetten). Falls eine Prävention der KHK und von Schlaganfällen erwünscht ist, soll ein Blutdruck von <135/85 mm Hg und ein LDL-C < 2.6 mmol/l - bei bestehender KHK sogar < 1.8 mmol/l - angestrebt werden.

Bei älteren Menschen müssen diese Ziele manchmal relativiert werden. Gerade die aggressive Blutdrucksenkung kann bei betagten Diabetikern zu Nebenwirkungen, wie Orthostase und Stürze, führen (8). Eine Statintherapie bei über 80 Jährigen ist nur sinnvoll in der Sekundärprävention, und setzt eine voraussichtliche Lebenserwartung von mehreren Jahren voraus.

Die **diabetische Retinopathie** ist die häufigste mikroangiopathische Erkrankung. Sie korreliert stark mit der Güte der Blutzuckereinstellung und mit der Krankheitsdauer, so dass jährliche ophthalmologische Kontrollen bei lange dauerndem Diabetes sinnvoll sind. Bei neu diagnostizierten Fällen in höherem Lebensalter kann von dieser Untersuchungsfrequenz abgewichen werden. Katarakte sind bei Diabetes gehäuft; senile Makuladegeneration und Weitwinkelglaukom sind allgemein häufige Erblindungsursachen im Alter, so dass diese routinemässig gesucht werden müssen.

Diabetischer Fuss: Wichtig ist besonders beim älteren Patienten die Untersuchung der Füße und die Prophylaxe von offenen Füßen. Zunehmendes Alter ist ein Risikofaktor für Amputationen bei Diabetes (10). Hauptrisikofaktoren für das diabetische Fussyndrom sind eine sensomotorische Polyneuropathie, eine periphere arterielle Gefässerkrankung, reduzierte Gelenkbeweglichkeit und Fehlbelastungen, die zu Druckerhöhungen an der Fusssohle führen.

Bei drohenden Fusskomplikationen kann ein interdisziplinäres Team das Risiko von Amputationen vermindern (11).

Diabetische Neuropathie: Neuropathische Beschwerden treten bei älteren Diabetikern häufig auf (12). Sie korrelieren ebenfalls mit der Krankheitsdauer. Die häufigsten Symptome sind kalte, trockene oder brennende Füße, Taubheitsgefühl, Parästhesien und Schmerzen.

Die Untersuchung mit dem 10-g-Monofilament von Semmes und Weinstein wird empfohlen, da damit das Risiko für Fussläsionen abgeschätzt werden kann. Bei der symptomatischen Therapie z.B. mit Pregabalin gilt bei Älteren bezüglich Dosisaufbau besonders der Merksatz: „Start low, go slow“, da sie besonders für Nebenwirkungen anfällig sind.

Autonome Neuropathie: Zu den häufig auftretenden Symptomen zählen gastrointestinale Beschwerden, erektile Dysfunktion und orthostatische Hypotonie. Aus Studien weiss man, dass Diabetiker signifikant häufiger an Durchfall, Obstipation, Bauchschmerzen, Blähungen oder Sodbrennen leiden (13). Gerade bei älteren Menschen kann eine verzögerte Magenentleerung ein Grund für unmittelbar postprandiale Hypoglykämien sein, wenn rasch wirksame Insuline vor der Mahlzeit gespritzt werden. Oft empfiehlt es sich, das Essensinsulin bei älteren Diabetikern erst nach einer eingenommenen Mahlzeit zu spritzen- insbesondere bei relativ tiefen Blutzuckerwerten vor der Mahlzeit.

Kurzzeit- und Langzeitnutzen intensiven Diabetestherapie bei Senioren

Es besteht heute ausreichende Gewissheit, dass man durch die Korrektur von **kurzfristigen** hohen Blutzuckerwerten, aufgetreten im Rahmen von akuten, schweren Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Sepsis, etc.) akute Komplikationen verhindern und die Prognose der betroffenen Personen verbessern kann. Noch heute sind die Mehrzahl der älteren Typ 2 Diabetiker, die in eine internistische Klinik eintreten, ungenügend eingestellt- eine eigene Untersuchung am Universitätsspital Basel zeigte bei eintretenden Patienten einen mittleren HbA1c Wert von 8.5% (12). Man muss davon ausgehen, dass auch ältere Personen von einer konsequenten Blutzuckersenkung unter 10 mmol/l, ev sogar unter 8 mmol/l, in einer solchen Situation profitieren (8).

Die kurzfristigen negativen Folgen einer Hyperglykämie sind:

1. Wasser- und Elektrolytverlust durch osmotische Diurese
2. Protein-Katabolismus als Folge des relativen Insulinmangels; damit verminderte Muskelkraft und erhöhtes Risiko für Stürze; verminderte Mobilität
3. Vermehrte Anfälligkeit für Infekte (z.B. Harnwegs- und Pilzinfektionen)



Foto: Yuri Arcus/istolia

TAB. 1 Besonderheiten des Diabetes mellitus im Alter

Allgemeine Besonderheiten bei älteren Menschen	Bedeutung bei Diabetes mellitus
„Normaler“ Alterungsprozess	
Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit, Verminderung der Schnellkraft	Sturzgefahr und Risiko von Unfällen bei Hypoglykämien
Abnahme der Muskelmasse	Abnahme der Insulinsensitivität
Geriatrische Syndrome	Häufung bei Diabetikern (7)
Gewichtsabnahme; Malnutrition	Tendenz zu Hypoglykämie
Stürze und Frakturen	Häufung bei gleichzeitigem Diabetes
Inkontinenz; Harnwegsinfekte	Häufung bei Diabetes; Infekte verschlechtern die Blutzuckereinstellung
Depression	Gehäuft bei Diabetes. Vernachlässigung der Therapie
Gedächtnisabnahme, Demenz	Dosierungsfehler von Antidiabetika und Insulin; Abnahme der Selbständigkeit. Diätfehler
Spezifische Organstörungen	
Visusabnahme	Fehler bei Insulindosierung; Blutzuckerselbstkontrolle erschwert
Niereninsuffizienz	Kontraindikationen für bestimmte orale Antidiabetika (z.B. Metformin); protrahierte Hypoglykämie; Hypertonie aggraviert
Hypertonie, Blutdrucklabilität	Erschwerte Einstellung einer Hypertonie, Tendenz zu Labilität, verstärkt bei autonomer Neuropathie
Koronare Herzkrankheit	Koronare Herzkrankheit besonders diffus und schlechte Prognose
Kaufähigkeit vermindert, schlechter Zahnstatus	Gehäuft bei Diabetes; Blutzuckerwerte labiler
Neigung zu Verstopfung, Vollgefühl Inappetenz	Zunahme bei autonomer Neuropathie; Hyper- und Hypoglykämie
Verminderte immunologische Abwehr	Verstärkte Anfälligkeit für Infekte; dadurch Stoffwechsellgleichung
Verändertes soziales Umfeld, Isolation, Depression; Verlust der Selbständigkeit	Erschwerte Diabeteseinstellung; insbesondere bei Insulintherapie; vermehrt Fremdbetreuung (Spitex) oder Heimplatzierung nötig
Besonderheiten der Pharmakotherapie Risiko für Interaktionen erhöht; Vermehrte Neigung zu Nebenwirkungen	Besondere hohe Anfälligkeit für diese Risiken; häufig angewendete „Polypharmazie“

Das übliche Ziel der langfristigen Blutzuckereinstellung bei Diabetes (HbA_{1c}-Wert < 7% (3;14) gilt grundsätzlich auch für ältere Menschen. Je nach Begleitkrankheiten und Lebenserwartung mögen auch höhere Zielwerte (z.B. <8%) adäquat sein.

Eine Modellanalyse zeigte, dass sich eine intensive Diabetestherapie (HbA_{1c}-Wert unter 7%) im Vergleich zu weniger aggressivem Blutzuckerziel (HbA_{1c} <7.9%) dann lohnt, wenn die Lebenserwartung über 5 Jahre beträgt (15). Entscheidend für das Blutzuckerziel ist somit nicht das absolute Alter, sondern die Anzahl und Schwere der Komorbiditäten, die die Lebenserwartung beeinträchtigen.

Eine aggressivere Blutzuckersenkung (HbA_{1c} <6.5%) ist bei Typ 2 Diabetes nicht indiziert - in der ACCORD Studie war die Mortalität bei Patienten, bei denen ein HbA_{1c} von <6.0 angestrebt wurde, 25% höher als bei einem HbA_{1c}-Ziel von 7.0-7.9% (16).

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Senioren

Bei einem neudiagnostizierten DM Typ 2 in höherem Alter stehen nicht-medikamentöse Therapien im Vordergrund. Ein Bewegungstraining in dieser Altersgruppe ist sinnvoll, muss aber unter Umständen den Möglichkeiten des Patienten angepasst werden. Genauso profitieren auch ältere, übergewichtige Diabetiker bei Übergewicht von einer Gewichtsreduktion. Allerdings kann bei hochbetagten Senioren eine Gewichtsreduktion kontraindiziert sein – geriatrische Patienten mit Diabetes entwickeln nicht selten eine Malnutrition! (17).

Eine Verteilung v.a. der Kohlenhydrate auf mehrere Mahlzeiten (3 oder mehr) pro Tag, und das Vermeiden von zu viel „schnellen“ Kohlenhydraten ist auch bei älteren Patienten sinnvoll.

Bei den zwei Varianten von Stufe 2 sind je nach Fall und individueller Präferenz die Variante links (Sulfonylharnstoffpräparat) oder die Variante rechts (Glitazon, Gliptin oder GLP-1-analog) zu wählen. Sulfonylharnstoffe sind lange bewährt und billig; sie können aber zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme führen. Sie sind aber durchaus nicht obsolet, und haben weitere Vorteile wie hohe Wirksamkeit und die Tatsache, dass man aufgrund der raschen Wirkung bald sieht, ob sie genügend wirken oder nicht.

Neue medikamentöse Therapien: Gliptine und GLP-1-Analoga

Diese Therapieformen sind bei Älteren besonders attraktiv, da sie zu keinen Hypoglykämien und zu keiner Gewichtszunahme führen. Sie sind jedoch noch relativ wenig und nicht speziell bei älteren Patienten untersucht worden. Das körpereigene Inkretin GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) wird im Dünndarm bei der Nahrungsaufnahme freigesetzt. Es verstärkt die postprandiale Insulinsekretion nach Einnahme von Kohlenhydraten und Proteinen - daher der Name „Inkretin“. GLP-1 hat weitere Vorteile, indem es den Appetit vermindert, die Magenentleerung verzögert und eventuell eine protektive Wirkung auf die insulinproduzierenden β-Zellen hat.

Natürliches GLP-1 wird aber schon innerhalb von zwei bis drei Minuten durch die Protease DPP-4 (Dipeptidylpeptidase-4) inaktiviert und anschliessend über die Nieren ausgeschieden. Gliptine sind orale einzunehmende Präparate, die DPP-4 hemmen und den Abbau des endogenen GLP-1 vermindern. In der Schweiz verfügbare Präparate sind alle vergleichbar und heissen Sitagliptin (Januvia® oder Xelvia®), Vildagliptin (Galvus, *) und Saxagliptin (Onglyza®). Sie heben den endogenen Plasma-GLP-1 und GIP Spiegel während 12-24 Stunden an.

TAB. 2 Empfehlungen für das Diabetes-Screening (8)

Wann?

- ▶ Grundsätzlich bei allen über 45-Jährigen alle drei Jahre
- ▶ häufiger bei Risikofaktoren:
 - positive Familienanamnese
 - BMI > 25 kg/ m², Komponenten des metabolischen Syndroms, verminderte körperliche Aktivität
 - ethnische Herkunft mit erhöhtem Diabetesrisiko (z.B. Asien, Balkan, Schwarze)
 - früher festgestellte erhöhte Glukosewerte
 - bei allen Akuterkrankungen mit Stressfolge oder Entzündung
 - Auftreten von diabetesassoziierten Störungen (Gefässerkrankungen, hoher Blutdruck, Übergewicht, Depression, Hirnleistungsverminderungen, Harnwegsinfekte, erektile Dysfunktion etc.)

Wie?

1. Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose (Sensitivität 70%), oder
2. Bestimmung des HbA_{1c}* (unabhängig vom Nüchternzustand; Sensitivität ca. 40%).

Falls 2x erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose >7 mmol/l oder HbA_{1c} >6.5% = Diabetes mellitus.

* das HbA_{1c} wurde erst kürzlich als diagnostischer Parameter akzeptiert (8). Der Diabetes Typ 2 ist zwar die mit grossem Abstand häufigste Diabetesform des Älteren (über 90 %). Es gibt aber auch Typ 1 Diabetiker in hohem Alter (9); die absolute Anzahl neudiagnostizierter Typ 1- Diabetiker im mittleren und höheren Alter bleibt mehr oder weniger konstant (3).

TAB. 3 Durchschnittliche HbA1c-Senkung durch verschiedene Diabetestherapien

Therapie	Mittlere Abnahme des HbA1c (%)*
Änderung des Lifestyles (Gewichtsabnahme, mehr Bewegung)	1-2%
Metformin	1.5%
Sulfonylharnstoff	1.5%
Insulin	1.5 - 2.5%
Glitazon**	0.5-1.4%
Gliptin (18)	0.9%
GLP-1- Analogon (18)	1.5%

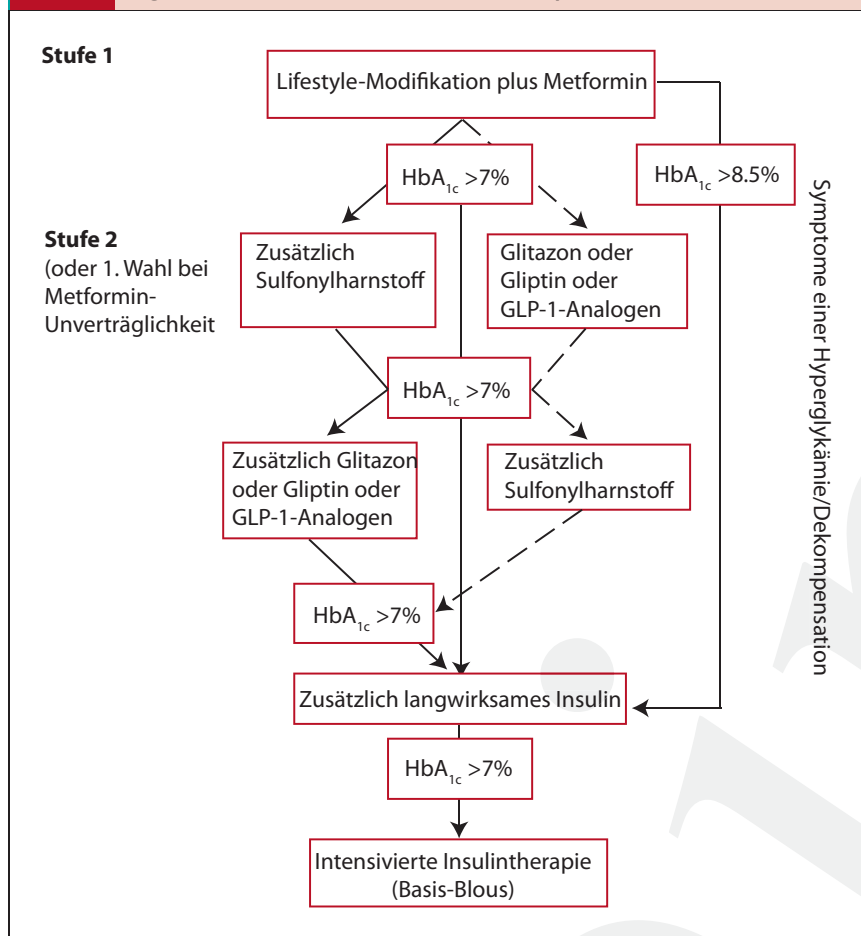
*Angaben gemäss (19)- die Angaben sind Durchschnittswerte. Bei Initialbehandlung ist die HbA1c-Abnahme ausgeprägter als bei längerer Diabetesdauer.
 ** Glitazone: nur noch Pioglitazone (Actos® einsetzen; Rosiglitazone (Avandia) ist wegen Verdachts auf erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aus dem Handel gezogen worden.

Die GLP-1- Analoga Exenatide (Byetta®) und Liraglutide (Victoza®) wirken als Inkretine mit verlängerter Halbwertszeit. Sie müssen subkutan injiziert werden, wirken stärker blutzuckersenkend als Gliptine und senken leichtgradig das Gewicht.

Insulintherapie beim älteren Typ 2-Diabetiker

Eine Insulintherapie ist auch bei älteren Typ 2 Diabetikern indiziert, wenn durch die bisherige Therapie das individuelle Behandlungsziel nicht erreicht werden kann, oder wenn akute Ereignisse, Folgekrankheiten oder Komplikationen eine Therapieumstellung erfordern.

ABB.1 Algorithmus der medikamentösen Stufentherapie bei Diabetes mellitus



tabwehr, vermeidet Dehydratation und Elektrolytverluste, verbessert die Blutfette und vermeidet Spätkomplikationen.

Die zwei Hauptprobleme der Insulintherapie sind die Gewichtszunahme und das Hypoglykämierisiko, das bei älteren Menschen erhöht ist (Sturz oder Verletzungsgefahr). Hypoglykämien fördern die Entstehung von Arrhythmien, die gefährlich sind und zu einer Zunahme der Mortalität führen können (17;18). Zur Prävention von Hypoglykämien sind eine gute Schulung nötig und manchmal eine etwas weniger strenge Einstellung sinnvoll.

Grundsätzlich kommen bei Typ 2 Diabetes alle Varianten der Insulintherapie in Frage, wie Depotinsulin allein, Kombination von Basis (=Depot-) - Insulin und raschem Insulin (=Essensinsulin), oder Mischinsuline. Letztere sollten zurückhaltend verwendet werden, da sie Nachteile haben: Ihre Dosierung ist wenig variierbar, sie decken den variablen Bedarf an Basis- und Essensinsulin nicht ab und führen im Vergleich zu Depotinsulin allein zu vermehrt Hypoglykämien (21).

Diabetes Typ 1–Therapie im Alter

Immer mehr Typ 1 Diabetiker erreichen heute ein hohes Alter und stellen besondere Anforderung an die Pflege und Therapie. Diese Patienten sind besonders für Hypo- und Hyperglykämien gefährdet, und sie benötigen grundsätzlich eine aufwändige Basis-Bolus-Insulintherapie.

Es geht beim Entscheid für eine Insulintherapie nicht nur um die Vermeidung von Langzeitkomplikationen. Der Einsatz von Insulin bei schlecht eingestellten Diabetikern erhöht die Lebensqualität und die Therapiezufriedenheit auch bei Senioren. Insulin vermindert die Symptome der Hyperglykämie (vermehrter Durst, vermehrter Harndrang, Müdigkeit, Schwäche etc.), es hat einen anabolen Effekt (Wundheilung, Muskulatur), es verbessert die Infek-

Insulintherapie. Nicht selten wird dieser Diabetestyp verkannt und diese Patienten erhalten keine adäquate Insulinsubstitution. Die zwei wichtigsten „Todsünden“ der Insulintherapie in Spitälern bei Typ 1 Diabetes sind, dass das Basisinsulin vergessen oder wegen eines tiefen Blutzuckers nicht gegeben wird, und dass rasches Insulin nur zur Korrektur von hohen Blutzuckerwerten und nicht als präprandiales Insulin vor den Mahlzeiten eingesetzt wird. Mischinsuline sind bei Typ 1 Diabetes im Alter gänzlich ungeeignet. Dies führt dazu, dass gerade in Spitälern oft chaotische Blutzuckerprofile auftreten, und ein konsiliarischer Beizug eines Diabetologen drängt sich auf.

Trotz der Erschwernisse der Diabetestherapie im hohen Alter ist doch in der Mehrzahl der Fälle eine befriedigende Einstellung möglich, und viele Typ 1 Diabetiker erreichen heute ein hohes Alter mit guter Lebensqualität.

Take-Home Message

- ◆ Die Prävalenz des Diabetes nimmt wegen des zunehmenden mittleren Alters der Bevölkerung und des häufiger werdenden Übergewichts ständig zu.
- ◆ Der Diabetes ist im Alter oft oligo- oder asymptomatisch und bleibt unentdeckt
- ◆ Für Ältere gilt wie für Junge der Grundsatz Typ2- Denk 3 (Kontrolle von Blutzucker, Blutdruck und Bluffetten)
- ◆ Bei älteren Menschen müssen die Therapieziele manchmal relativiert werden
- ◆ Bei neudiagnostiziertem Typ2 Diabetes in höherem Alter stehen nicht-medikamentöse Therapien im Vordergrund
- ◆ Therapien mit Gliptinen und GLP-1-Analoga sind bei Älteren besonders attraktiv, da sie zu keinen Hypoglykämien und zu keiner Gewichtszunahme führen

Prof. Dr. med. Ulrich Keller

Missionsstr. 24
4055 Basel
ulrich.keller@unibas.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Referenzen:

1. Stock SA, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW (2006) Diabetes-prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet.Med* 23: 299-305
2. Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Gortz A (2002) [Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany. Results of the CODE-2 Study]. *Med Klin.(Munich)* 97: 713-719
3. Anonymous(1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865
4. Bourdel M, I, Doucet J, Bauduceau B, et al (2009) Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes. *J Nutr Health Aging* 13: 685-691
5. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M (2001) Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 161: 1989-1996
6. Hader c, Beischer W, Braun A, et al (2004) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel* 13: 31-56
7. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, et al (2009) A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 35: 168-177
8. American Diabetes Association (2011) Standards of Medical Care in Diabetes-GCö2011. *Diabetes Care* 34: S11-S61
9. Desai M, Clark A (2008) Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet.Med* 25 Suppl 2: 30-34
10. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, et al (2005) Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab* 31: 449-454
11. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A (1995) Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet.Med* 12: 770-776
12. American Diabetes Association (2011) Standards of Medical Care in Diabetes-GCö2011. *Diabetes Care* 34: S11-S61
13. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M (2001) Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 161: 1989-1996
14. Anonymous(1998) 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* 352: 837-853
15. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO (2008) The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 149: 11-19
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559
17. Vischer UM, Perrenoud L, Genet C, Ardigo S, Registe-Rameau Y, Herrmann FR (2010) The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet.Med* 27: 918-924
18. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al (2010) Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 375: 1447-1456
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al (2006) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 49: 1711-1721
20. Philippe J, Brändle M, Carrel J, et al (2009) Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). *Schweiz Med Forum* 9: 50-55
21. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al (2009) Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361: 1736-1747