

Abschlussarbeit

ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Franz Böhmer
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

Rückfragen:

österreichische akademie der ärzte
Weihburggasse 2/5
A-1010 Wien
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

Rolle der oralen Antidiabetika beim geriatrischen Patienten

Dr. Thomas Klampfl
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Johannes von Gott Platz 1, 1020 Wien

Rolle der oralen Antidiabetika beim geriatrischen Patienten	1
1.) Einleitung:	3
A.) Diabetes mellitus und Ursachen beim geriatrischen Patienten:.....	3
B.) Diabetes mellitus und frailty:.....	4
C.) Häufiges Vorliegen geriatrischer Syndromen und Problemstellungen:	6
D.) Veränderte Klinik beim geriatrischen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage:	6
E.) Diabetes mellitus und Komorbiditäten:.....	7
F.) Verstärkte Anfälligkeit für iatrogene Schäden bzw. Nebenwirkungen durch orale Antidiabetika	7
G.) Beeinträchtigte Therapieadhärenz bei geriatrischen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage:	7
2.) Zielsetzung:	8
3.) Methodik:	9
4.) Diskussion - Allgemeine Formulierung der Therapieziele anhand von Österreichischen, Deutschen und Europäischen Leitlinien:	10
A.) Leitlinien der österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG):	10
B.) Therapieziele beim geriatrischen Typ II Diabetes mellitus Patienten:.....	11
5.) Diskussion der oralen Antidiabetikagruppen:.....	13
A.) Sulfonylharnstoffe:	13
B.) Glinide:.....	16
C.) Biguanide:.....	16
D.) Thiazolidindione (TZDs, Glitazone):.....	19
E.) Alpha Glucosidase Inhibitoren (AGI):.....	20
F.) DPP IV Inhibitoren:.....	21
G.) GLP – Analoga:	21
H.) „Qual der Wahl“ – Finden des adäquaten oralen Antidiabetikums beim geriatrischen Patienten:.....	22
6.) Schlusswort:	24

1.) Einleitung:

Geriatrie und Diabetologie weisen schon bei oberflächlicher Betrachtung eine große, gemeinsame Schnittmenge betreffend das Patientenkollektiv auf, welche durch folgende epidemiologische Fakten untermauert werden soll.

In der 6. Lebensdekade wird bei 8% der Bevölkerung ein Diabetes mellitus diagnostiziert¹, während in der 8. Lebensdekade bereits 18 % der Bevölkerung an einem Diabetes mellitus leiden². Besonders erschreckend ist auch der Trend, mit dem zukünftige Mediziner/Innen - generationen konfrontiert werden:

Die Anzahl diagnostizierter und undiagnostizierter Diabetespatienten zwischen dem 60. und dem 79. Lebensjahr wird europaweit von 26,5 Millionen Betroffenen im Jahr 2003 auf 35,5 Millionen im Jahr 2025 ansteigen³. Würde man noch jene Patienten hinzuzählen, die unter einer pathologischen Glucosetoleranz leiden, so würde sich die Zahl der Betroffenen verdoppeln⁴. Das würde bedeuten, dass die Hälfte der Bevölkerung > 85 Jahre an einem Prädiabetes bzw. an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankt sind⁵. Neben der bereits beschriebenen epidemiologischen Entwicklung von diabetischen Stoffwechselstörungen beim geriatrischen Patienten gibt es noch weitere Besonderheiten, die bei diesem speziellen Patientengut erwähnt werden müssen:

A.) Diabetes mellitus und Ursachen beim geriatrischen Patienten:

In der Vergangenheit wurden bei der Erforschung der Pathogenese von Diabetes mellitus regelmäßig geriatrische Patienten aus Studien ausgeschlossen. Erst in letzter Zeit hat man versucht, in Form von Studien dem pathophysiologischen Mechanismus für die Entwicklung einer Glucosestoffwechselstörung speziell beim geriatrischen Patienten auf den Grund zu gehen. Hierbei wurde ein multifaktorielles Bild der Entstehung einer diabetischen Stoffwechselerkrankung skizziert⁶:

- Genetische Faktoren
- Veränderte altersbedingte Insulinsekretion (Veränderung der pulsatilen Insulinsekretion v.a. beim schlanken älteren Patienten)

- Veränderte Insulinresistenz (hier ist wiederum hauptsächlich der adipöse, geriatrische Patient betroffen)
- Adipositas
- Verminderte körperliche Aktivität
- Medikamente
- Zusätzliche Erkrankungen
- Erhöhte Werte an TNF α , CRP und proinflammatorischen Cytokinen⁷
- Autoimmunphänomene v.a. beim schlanken Typ II Diabetiker^{8,9}

Das Wissen über die metabolische Eigenständigkeit der Pathophysiologie des Diabetes mellitus beim geriatrischen Patienten schlägt sich auch natürlich in der Therapie nieder. So sollte der schlanke geriatrische Typ II Diabetiker eher Medikamente erhalten, die die Insulinsekretion stimulieren. Der übergewichtige geriatrische Diabetiker sollte hingegen anfänglich vor allem Medikamente gegen die gestörte Insulinresistenz erhalten. Dies steht im Kontrast zur Therapie von jüngeren Typ II Diabetikern, die sowohl Medikamente für die Insulinsekretion, **als auch** für die Insulinsensitivität erhalten sollten¹⁰.

B.) Diabetes mellitus und frailty:

Frailty ist ein Symptomenkomplex, der vermehrt beim geriatrischen Patienten gefunden werden kann und natürlich eine wissenschaftlich dokumentierte, wechselseitige Beziehung mit pathologischen Glucosetoleranzstörungen aufweist. Folgende pathophysiologische Mechanismen konnten im Rahmen von frailty identifiziert werden¹¹:

Tab. I:

Erhöhung:	Verminderung:
IL-6	Insulin like growth factor 1
CRP	DHEA-S
Cortisol	Vit D Spiegel
Hyperglycämie	
Hyperinsulinämie	

Wie beeinflusst frailty die Entwicklung eines Diabetes mellitus:

- Mitochondriale Dysfunktion im Rahmen von Alterungsprozessen führt sowohl zu einem veränderten Energieverbrauch, als auch zu reduzierter Energieproduktion mit gleichzeitig erhöhtem Anfallen von freien Radikalen. Diese Mechanismen führen zu einer vermehrten Aktivierung von Nuclear factor kappa β , der wiederum eine chronische Erhöhung von Il-6 bewirken kann. Erhöhte Il-6 Spiegel werden nicht nur beim Patienten mit frailty gemessen (s.o.), sondern fördern auch eine vermehrte Glucoseintoleranz¹²
- Weiters führt ein Verlust an Apoptosefähigkeit von bestimmten Zellen, wie zum Beispiel Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen, zu inadäquaten Entzündungsreaktionen. Das Vorliegen eines proinflammatorischen Milieus wiederum begünstigt eine Glucoseintoleranz¹³
- Ein weiterer gemeinsamer pathophysiologischer Weg, der Diabetes mellitus und frailty miteinander verbindet, ist der chronisch erhöhte Cortisolspiegel, welcher sowohl bei Patienten mit frailty gemessen werden kann, als auch pathologische Glucosestoffwechsel fördert¹⁴.

Wie beeinflusst Diabetes mellitus frailty¹⁵:

- Die direkte negative Beeinflussung von diabetischen Stoffwechsellagen auf Skelettmuskulatur scheint ein Hauptverbindungsstück zwischen Diabetes mellitus und frailty zu sein.
- Chronisch erhöhte Glucoselevel scheinen den Sympathicus und die Hypothalamus – Nebennierenrindenachse zu aktivieren und folglich erhöhte Cortisolspiegel bewirken. Diese wiederum stellen einen pathophysiologischen Grundpfeiler für frailty dar.
- Ein weiteres Verbindungsstück zwischen Diabetes mellitus und Frailty stellt die NF K B vermittelte Aktivierung von Entzündungsmediatoren dar, die sowohl Glucoseintoleranz, als auch Muskelschwund induzieren können.

C.) Häufiges Vorliegen geriatrischer Syndromen und Problemstellungen¹⁶:

- Inkontinenz
- Obstipation
- Sturzneigung
- Chronische Wunden
- Malnutrition
- Depression
- Demenz
- Chronische Schmerzen
- Schlafstörungen

Vor allem diese unbehandelten, Diabetes assoziierten Komorbiditäten sind mit hohen Kosten für die Allgemeinheit verbunden, die nur durch Prophylaxe bzw. rechtzeitige Therapie positiv beeinflusst werden können.

D.) Veränderte Klinik beim geriatrischen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage:

Die atypischen Symptome beim geriatrischen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage führen in vielen Fällen zu einer verspäteten Diagnose – oft ist der Diabetes mellitus eine Zufallsdiagnose im Rahmen von Klinikaufenthalten, die durch bekannte Komorbiditäten verursacht wurden. Folgende Symptome können bei einem geriatrischen Patienten auf eine diabetische Stoffwechsellage hindeuten:

- Depression
- Apathie
- Mild cognitive impairment
- Immobilität
- Harninkontinenz
- Unerklärlicher Gewichtsverlust
- Infektionen
- Verzögerte Wundheilung
- Lange Erholungsphasen nach Schlaganfällen¹⁷

E.) Diabetes mellitus und Komorbiditäten:

Die Art und Schwere von möglichen Komorbiditäten gilt es beim geriatrischen Patienten zu erfassen; da diese nicht nur die Blutzuckereinstellung selbst beeinflussen¹⁸, sondern auch zur Definition der individuell angepassten Therapieziele herangezogen werden müssen¹⁹. (s.u.)

Weiters gilt es eventuelle Komorbiditäten, wie zum Beispiel: Nieren, Leber oder Herzinsuffizienz, Malnutrition, etc. zu berücksichtigen, um eine möglichst nebenwirkungsarme, medikamentöse Therapie zu beginnen. Auf die Kontraindikationen, die sich durch die Komorbiditäten für eine Medikation mit oralen Antidiabetika ergeben, wird an späterer Stelle eingegangen²⁰.

F.) Verstärkte Anfälligkeit für iatrogene Schäden bzw. Nebenwirkungen durch orale Antidiabetika²¹

Prinzipiell gelten für den geriatrischen Patienten die gleichen pharmakologischen Therapieoptionen wie beim jungen Typ II Diabetes Mellitus Patienten, obwohl einige limitierende Faktoren in der Therapie zu beachten sind:

So stellen Patienten mit Komorbiditäten, wie z.B.: frailty, Untergewicht, renale oder hepatische Insuffizienz oder Dehydratation kein ideales Patientengut von Metformin dar (siehe auch Kapitel über Biguanide). Auch steigt das Risiko von Hypoglykämien beim geriatrischen Patienten durch Verabreichung von Insulinsekretagoga um 36% im Vergleich zu jungen Typ II Diabetikern. Insgesamt besteht eine unzureichende Datenlage betreffend der Verwendung von Antidiabetika beim geriatrischen Patienten.²²

Vor allem fehlen auch Studiendaten zu multimorbiden geriatrischen Typ II Diabetes Mellitus Patienten mit bestehender Polymedikation, um weitere Schlüsse über Medikamenteninteraktionen zu erhalten.²³

G.) Beeinträchtigte Therapieadhärenz bei geriatrischen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage:

Nach einer schottischen Studie aus dem Jahr 2002 (Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type II diabetes) konnten nur 31%

mit Sulfonylharnstoff - Monotherapie und nur 34 % mit Metformin -Monotherapie eine adäquate Therapieadhärenz (das entspricht einer durch Apotheken abgegebenen Menge von über 90% der verschriebenen Menge) aufweisen. Ein deutlicher linearer Zusammenhang zwischen einer verschlechterten Therapieadhärenz und einer steigenden Co-Medikation konnte festgestellt werden. Mögliche Ursachen für eine reduzierte Therapieadhärenz beim geriatrischen Patienten sind:²⁴

- Mangel an Information und Verständnis betreffend der Wichtigkeit einer regelmäßigen d.h. täglichen Einnahme
- Missverständnisse bzw. Überforderung betreffend der Einnahmemodalitäten
- Therapieveränderungen
- Probleme beim Lesen der Beschriftung und Öffnen der Verpackung
- Nebenwirkungen
- Folgen eines hektischen Alltags

2.) Zielsetzung:

Um die spezielle Therapie des geriatrischen Typ II Diabetikers verstehen zu können, habe ich in meinem Eingangsstatement die pathophysiologischen Besonderheiten und damit auch therapierelevanten bzw. limitierenden Faktoren beim geriatrischen Patienten angeführt.

Der Therapie des geriatrischen Patienten möchte ich mich zuerst über die in Österreich gültigen guidelines der ÖDG nähern. Welche Unterschiede in der Zielsetzung gibt es im Vergleich für den geriatrischen Patienten und in welche Teilgruppen kann das diabetisch – geriatrische Kollektiv eingeteilt werden. Anschließend sollen die einzelnen Gruppen der oralen Antidiabetika (OAD) beschrieben werden, weiters ihre Einsetzbarkeit in einem geriatrischen Kollektiv beleuchtet und beurteilt werden. Außerdem soll ein Logarithmus zur Findung des individuell richtigen OAD`s zur Darstellung gebracht werden. Weiters soll die Frage nach dem Zeitpunkt einer Insulintherapie beim geriatrischen Typ II Diabetiker nach

heutigem Wissenstand geklärt werden. Schlussendlich möchte ich die weiteren möglichen Begleittherapien beim geriatrischen Patienten erwähnen und so auf die verschiedensten Facetten einer Glucosestoffwechselstörung hinweisen.

3.) Methodik:

Die wissenschaftliche Basis dieser Arbeit besteht aus einer Literatursuche in diversen Medien (Fachbücher, Fachzeitschriften, Internet).

Als eine bedeutende Hilfestellung erwiesen sich die themenspezifischen Fachbücher von Alan J. Sinclair: Diabetes in old Age, das in einer topaktuellen Ausgabe (2009) für mich verfügbar war und Ralph A. De Fronzo's ., International Textbook of Diabetes mellitus, Ausgabe 2004.

Mit Hilfe des Internets (Pubmed - Suchmaschine) konnten zu Beginn rezente, internationale Artikel zu den Themenschwerpunkten Geriatrie und orale Antidiabetika gefunden werden.

Weiters wurde nach aktuellen guidelines diverser Fachgesellschaften gesucht. Um eine europäische Sichtweise der Thematik zu erhalten, wurden österreichische Guidelines durch internationale Leitlinien ergänzt.

Österreichische Leitlinien:

- Leitlinien der ÖDG
- Arznei und Vernunft Typ II Diabetes mellitus (D.m.)
- Österreichischer Diabetesbericht 2004

Deutsche Guidelines:

- Evidenzbasierte Diabetesleitlinien der deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Praxis – Leitlinien der deutschen Diabetes Gesellschaft; aktualisierte Version 2009, herausgegeben im Auftrag der DDG

und europaweit gültige Guidelines:

- Clinical guidelines for Typ II Diabetes mellitus – European Diabetes working party for older people 2001 - 2004

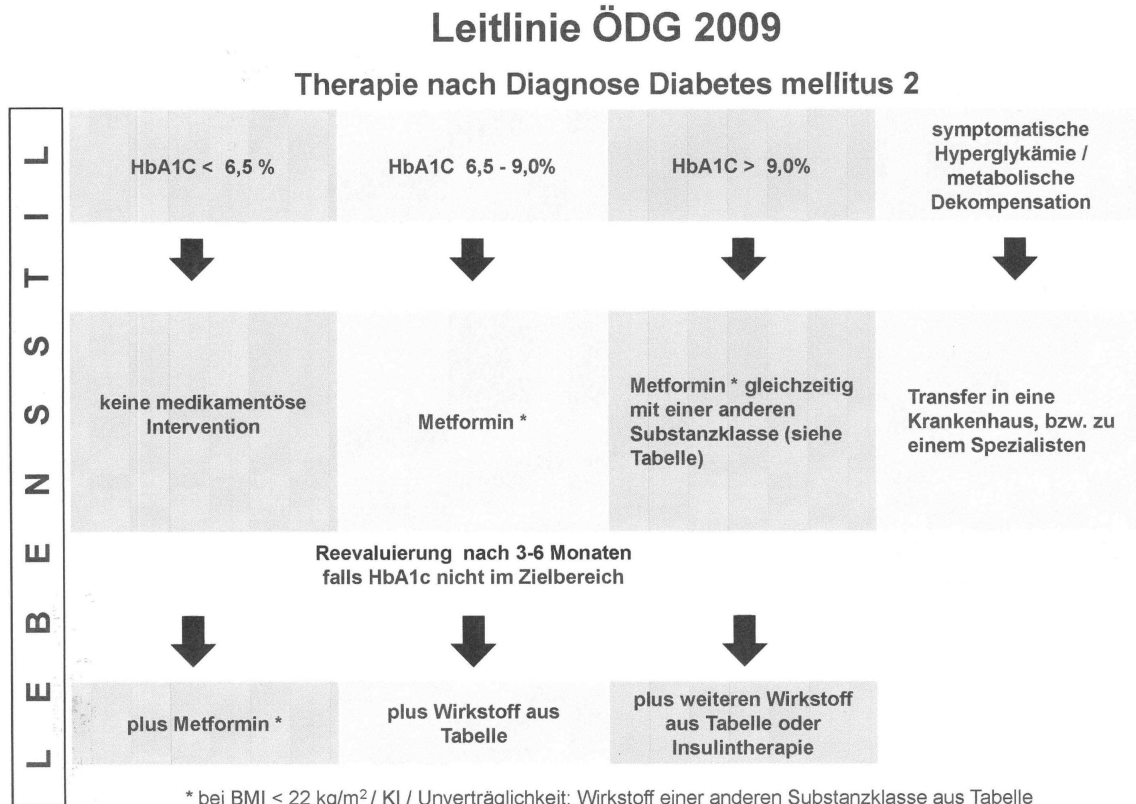
Außerdem wurden Erkenntnisse aus rezenten Artikeln aus aktuellen Fachzeitschriften wie zum Beispiel Geriatrie Praxis Österreich und Medical Tribune in die Arbeit integriert.

4.) Diskussion - Allgemeine Formulierung der Therapieziele anhand von Österreichischen, Deutschen und Europäischen Leitlinien:

A.) Leitlinien der österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG):

Mit den Leitlinien der ÖDG von 2009 wurde ein einfacher, klar formulierter Logarithmus betreffend der Behandlung von Typ II Diabetes mellitus Patienten veröffentlicht:

Abb. 1²⁵:



Es gilt jedoch auch, dass die Therapieziele der individuellen Situation angepasst werden müssen. Gründe hierfür sind zum Beispiel: Alter, Multimorbidität, geringe Lebenserwartung oder auch längere Diabetesdauer²⁶ und falls die Risiken der strikten Blutzuckerkontrolle größer sind, als der erwartete Nutzen²⁷.

B.) Therapieziele beim geriatrischen Typ II Diabetes mellitus Patienten²⁸:

Wie schon in den Leitlinien der österreichischen Diabetesgesellschaft erwähnt, sollten die Therapieziele beim geriatrischen Patienten individuell angepasst werden. Allgemeine Therapieziele beim geriatrischen Patientengut können wie folgt beschrieben werden:

- Keine Symptome aufgrund von Hyperglycämien
- Verhindern von unerwünschtem Gewichtsverlust
- Verhindern von Hypoglycämien und anderen Medikamentennebenwirkungen
- Untersuchen und Verhindern von Gefäßkomplikationen
- Erreichen einer normalen Lebenserwartung, wenn möglich
- Erhalten einer guten Lebensqualität
- Patientenschulung um Lebensgewohnheiten entsprechend der diabetischen Stoffwechsellage zu verändern
- Motivierung des Patienten zu selbständigen Blutzuckerkontrollen

Da jedoch das geriatrische Patientengut aufgrund ihres Alters, des funktionellen Status und Komorbiditäten äußerst divergent erscheint, wurde in einigen Leitlinien zur Definition der Therapieziele dieses in 3 Untergruppen unterteilt, welche sich nicht nur hinsichtlich Komorbiditäten und funktionellen Status unterscheiden, sondern auch veränderte Therapieziele vorweisen²⁹:

Tab II.³⁰

Patienten mit Diabetes mellitus + funktionell guten Status Sog. Go-Goes³¹:	Patienten mit metabolischen Syndrom + eingeschränkten funktionellen Status + Co/Polymorbidität Sog. Slow-Goes³²:	Patienten mit schlechten funktionellen Status und Multimorbidität Sog. No Goes³³:
<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankung ohne Reduktion der Selbsthilfekapazitäten • Selbstkontrolle und Schulungsfähigkeit vorhanden • Sog. gesunde, ältere Patienten³⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik des metabolischen Syndroms führend (übergewicht, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie) • Hohes Risiko für kardiale und zerebrovaskuläre Morbidität + Mortalität • Nur mehr partiell vorhandene Möglichkeiten zur Selbsthilfe, Selbstkontrolle und Erlernen von diabetisch spezifischen Inhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Deutliche Einschränkung der Selbstständigkeit • Vorhandensein von einen oder mehreren geriatrischen Syndromen (siehe auch 1C) • Fehlende Selbsthilfe, Selbstkontrolle und Schulungsfähigkeit • Vorhandensein einer Multimorbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeiden von mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen • Normale Lebenserwartung, wenn möglich • Leitliniengerechte Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie des metabolischen Syndroms • Förderung der Mobilität • Vermeiden von makrovaskulären Komplikationen • Lebensqualität erhalten bzw. verbessern³⁵ • Blutdruckkontrolle ist primär³⁶ • Insulin erwägen, um Medikamenteninteraktionen zu reduzieren³⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Besserung der geriatrischen Syndrome • Erhalten der Lebensqualität • Reduktion der Abhängigkeit von externer Pflege • Verhinderung diabetischer Komplikationen • Vermeidung unnötiger, medizintechnischer Interventionen • Begleitung im Sterbeprozess
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C < 7 % 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C 7-8% 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-wert < 8% • HbA1c-wert ist als Zielwert zweitrangig einzustufen³⁸

Im Gegensatz zur Deutschen Diabetesgesellschaft teilt die **European Diabetes Working Party for Older People (2001-2004)** das diabetisch, geriatrische Kollektiv in 2 Gruppen anhand des Ziel HbA1c-Wertes³⁹:

- Typ II Diabetes mellitus Patienten ohne andere Komorbiditäten => hier ist eine HbA1c zwischen **6,5% bis 7,5%** ausreichend
- Typ II Diabetes mellitus Patienten mit frailty sollte der HbA1c-wert zwischen **7,5% und 8,5%** liegen

5.) Diskussion der oralen Antidiabetikagruppen:

Nach Definition der Therapieziele für die einzelnen geriatrischen Subpopulationen soll nun auf die einzelnen Substanzgruppen oraler Antidiabetiker eingegangen werden, die derzeit verfügbar und auch einsetzbar sind. Derzeit können 7 in Wirkmechanismus, Potenz und Kosten unterscheidbare Substanzklassen verschrieben werden:

- Sulfonylharnstoffe
- Glinide
- Biguanide (Metformin)
- Thiazolidinedione (Glitazone)
- Alpha Glucosidase Inhibitoren
- DPP IV Inhibitoren
- GLP Analoga

A.) Sulfonylharnstoffe:

Sulfonylharnstoffe fördern hauptsächlich die Insulinsekretion aus den B-Zellen des Pankreas durch Hemmung ATP-empfindlicher Kalziumkanäle in der Plasmamembran⁴⁰. Folglich kommt es zu einem Einfluß von Ca⁺⁺ in die Zelle mit anschließender Insulinfreisetzung⁴¹. Neben diesen direkt auf die Bauchspeicheldrüse wirkenden Effekt, konnten in einigen Studien auch extrahepatische Wirkmechanismen nachgewiesen werden⁴². Das Resultat zeigt eine insgesamt Reduktion der HbA1c-werte um circa 1,5-1,8 %⁴³. Jedoch 10-15 % der Patienten zeigen keine Verbesserungen ihrer Langzeitblutzuckerwerte (HbA1c-wert) und gelten als sogenannte Primärversager⁴⁴. Jährlich kommen weitere 5-10 % der Patienten, die anfänglich eine Verbesserung des HbA1c-wertes unter Sulfonylharnstoffe gezeigt haben, als so genannte Sekundärversager hinzu, die nach mindestens 3-jähriger erfolgreicher Therapie mit Sulfonylharnstoffen keine adäquate Senkung des HbA1c-wertes vorweisen können⁴⁵.

Einer der wichtigsten Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe ist die Hypoglycämie – laut UKPDS erlitten 45 % jener Patienten, die in einem 6 Jahreszeitraum

Sulfonylharnstoffe eingenommen haben, zumindest ein einmaliges hypoglycämisches Zustandsbild⁴⁶. Prinzipiell gilt ein höheres Lebensalter an sich als der wichtigste Risikofaktor für Hypoglycämien⁴⁷.

Weitere Risikofaktoren für Hypoglycämien⁴⁸ sind:

- Verminderte Nahrungszufuhr
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Interaktion mit anderen Medikamenten, wie zum Beispiel ACE-hemmer, B-Blocker, Sulfonamide oder Cumarinderivate
- Vermehrte körperliche Aktivität
- Alkoholkonsum

Bei den erwähnten Risikofaktoren für Hypoglycämien nimmt die Nierenfunktionseinschränkung eine Sonderstellung ein. Renale Insuffizienz stellt eine Kontraindikation für Sulfonylharnstoffe dar – einzige Ausnahme stellt **Gliquidon** dar⁴⁹ - da die Kombination Sulfonylharnstoffe + renale Funktionseinschränkung zu prolongierten hypoglycämischen Zustandsbildern führen kann⁵⁰. Hypoglycämien sind beim geriatrischen Patientengut besonders gefürchtet, weil⁵¹:

- Geriatrische Patienten hypoglycämische Symptome oft nicht erkennen
- Die Hypoglycämiesymptome an sich mit zunehmendem Alter weniger charakteristisch ausfallen, als beim jungen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage

Unterschiede der hypoglycämischen Symptome, abhängig vom Alter des Patienten⁵²:

Tab. III:

Junge Patienten	Geriatrische Patienten
Tremor	Tremor
Palpitationen	Palpitationen
Schwitzen	Schwitzen
Schläfrigkeit	Schläfrigkeit
Verwirrtheit	Verwirrtheit
Hunger	Angst
Übelkeit	Schlechte Konzentration

Kopfschmerzen	Schwäche, Unsicherheit
Koordinationsstörung	Sehstörungen
Sprachstörung	Lallende Sprache

Als weitere Nebenwirkung bei einer Sulfonylharnstofftherapie muß die Hyperinsulinämie mit folglichem Gewichtszunahme erwähnt werden. Laut UKPDS Studie nahmen Patienten unter einer Sulfonylharnstoff – Therapiedauer von 9 Jahren - im Durchschnitt 4 kg Körpergewicht zu, während in der durch diätetischen Maßnahmen therapierten Patienten der Kontrollgruppe nur 2 kg Körpergewicht im gleichen Zeitraum zulegte und jene in der Metformin-Gruppe überhaupt ihr Gewicht halten konnten.⁵³

Wem kann bzw. sollte man eine Sulfonylharnstoff – Monotherapie zukommen lassen⁵⁴, ⁵⁵ und welche Punkte sollten vor der Verschreibung dieser Arzneimittelgruppe bedacht werden:

- Grundsätzlich konnte bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine Senkung der mikrovaskulären Komplikationen nachgewiesen werden.
- Geriatrische Typ II Diabetiker, die trotz Ernährungs- bzw. Bewegungstherapie nicht die definierten Zielwerte erreichen konnten, nicht übergewichtig sind oder Metformin nicht vertragen bzw. Kontraindikationen für dessen Einnahme vorliegen.
- Weiters sollte der Patient bezüglich Hypoglycämieerkennung und über die folgende Behandlung dieser Blutzuckerentgleisung aufgeklärt und geschult werden.
- Der Therapieverlauf sollte so geplant werden, dass neu aufgetretene Kontraindikationen (s.u.) rechtzeitig erkannt werden.

Welche Kontraindikationen gegen die Verabreichung von Sulfonylharnstoffen sind zu berücksichtigen⁵⁶:

Tab. IV:

Typ I D.m.	Gravidität
Stillzeit	Akute Stoffwechsellage
Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)
Sulfonamidallergie	Adipositas

Weiters gilt es vor allem beim geriatrischen Patientengut auf die zahlreichen Wechselwirkungen der Sulfonylharnstoffe mit einer bereits vor bestehenden Comedikation zu achten⁵⁷:

Tab. V:

Wirkverstärkung von Sulfonylharnstoffe:	Wirkreduktion von Sulfonylharnstoffe:
B-Blocker	B-Sympathomimetika
Alkohol	Kortikoide
Salicylate	Schilddrüsenhormone
Cumarine	Östrogene
Sulfonamide	Diuretika
	Phenytoin

B.) Glinide:

Die Glinide sind eine Sulfonylharnstoff ähnliche Substanzgruppe, die über eine Schließung von ATP – sensitiven K⁺ Kanälen eine Öffnung von Ca⁺⁺ Kanälen bewirkt – dies führt weiters zu einer Insulinsekretion. Der Unterschied zu Sulfonylharnstoffe ist aus pharmakologischer Sicht eine andere Bindungsstelle am ATP-sensitiven K⁺ Kanal. Somit entfalten Glinide schnell ihre Wirkung und haben eine kurze Halbwertszeit und eignen sich daher hervorragend für die Einnahme zu den Mahlzeiten zur Senkung postprandialer Blutzuckerwerte⁵⁸. Insgesamt ist eine HbA1c Senkung zwischen 1,0 und 1,5 % zu erwarten⁵⁹. Wie bei den Sulfonylharnstoffen ist auch bei den Gliniden die Gewichtszunahme und das Hypoglycämierisiko als wichtigste Nebenwirkung anzuführen⁶⁰. Jedoch gibt es Hinweise für eine reduzierte Hypoglycämieeigung – eine Eigenschaft die Glinide besonders interessant für die Geriatrie machen würde. Die derzeitige Studienlage ist nicht ausreichend um den therapeutischen Wert dieser Substanzgruppe im geriatrischen Setting richtig einzuschätzen⁶¹.

C.) Biguanide:

In der Gruppe der Biguanide konnte sich nur Metformin behaupten – Phenformin und Buformin wurden aufgrund einer erhöhten Laktatazidosegefahr vom Markt

genommen⁶². Metformin wird nicht hepatisch metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden⁶³. Durch folgende, unterschiedliche Wirkmechanismen kann eine günstige Beeinflussung des Blutzuckerspiegels , als auch des metabolischen Syndroms herbeigeführt werden⁶⁴:

- Förderung der Glucosutilisation in der Muskelzelle
- Hemmung der Kohlenhydrataufnahme durch den Darm
- Hemmung der hepatischen Gluconeogenese
- Gewichtsverlust
- Moderate Hemmung der VLDL Synthese mit folgender Reduktion des Triglyceridspiegels ⁶⁵
- Leichte Erhöhung der HDL-Produktion⁶⁶

Allgemein kann man sich eine Reduktion des HnA1c-wertes zwischen 1,0 bis 1,5 % erwarten⁶⁷. Metformin kann als Monotherapie, aber auch erfolgreich nach primären oder sekundären Sulfonylharnstoffversagen in Kombination mit diesen eingesetzt werden⁶⁸.Als Nebenwirkungen von Metformin können folgende Symptome angesehen werden⁶⁹:

- Gastrointestinale Beschwerden wie zum Beispiel: Übelkeit, Durchfall
- Anorexie
- Metallischer Geschmack
- Malabsorption von Vit B12
- Laktatazidose

Gestartet sollte mit der niedrigsten Dosierung werden (d.h. 500 mg/d). Ein stufenweises Auftitrieren bis zur maximalen Tagesdosis von 2g kann das Auftreten von Nebenwirkungen reduzieren⁷⁰.

Zur Laktatazidose ist grundsätzlich zu vermerken, dass es eine äußerst seltene Arzneimittelnebenwirkung ist (9 Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr) und v.a. **ältere Menschen mit Leber oder Nierenfunktionsstörungen** gefährdet sind. Alkohol, Tetrazykline und Diuretika können eine Akkumulation von Laktat begünstigen.

Das Gleiche gilt auch für hypoxische Zustandsbilder, Infekte, Neoplasien und andere katabole Stoffwechsellagen, die leider hauptsächlich beim alten Patienten gefunden werden können⁷¹.

Daher erscheint es logisch, dass aufgrund dessen Metformin bei einem > 80 jährigen nicht **neu** begonnen werden sollten. Beim > 70 jährigen Patienten empfiehlt es sich, regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter unter einer Metformintherapie durchführen zu lassen⁷². Sollten unter laufender Metformintherapie Laktatazidose begünstigende Situationen, wie zum Beispiel Infekte, Sepsis, Hypoxämie , Dehydratation eingetreten sein - so empfiehlt sich ein Absetzen von Metformin⁷³.

Um keine Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter zu riskieren, sollte weiters 2 Tage vor und nach einer Gabe von Röntgenkontrastmittel im Rahmen von Röntgenuntersuchungen, Metformin pausiert werden. Das gleiche gilt auch für Eingriffe in Allgemeinanästhesie⁷⁴.

Wer sollte nun eine Metformintherapie erhalten:

Hier erscheinen vor allem ältere Patienten, die die Kriterien für ein metabolisches Syndrom erfüllen (unter Berücksichtigung der oben erwähnten Altersgrenzen für eine Metformin - Neueinstellung), besonders von einer Metformintherapie zu profitieren. Besonders günstig ist die Tatsache, dass das Körpergewicht unter einer Metforminbehandlung konstant und in manchen Studien sogar abnimmt⁷⁵. Außerdem bewirkt Metformin eine Reduktion der VLDL-Werte, bei gleichzeitigem Anstieg von HDL. Dies stellt einen durchaus erwünschten Nebeneffekt beim Patienten mit metabolischen Syndrom dar⁷⁶.

Kontraindikationen für eine Metformintherapie sind⁷⁷:

- Gravidität
- Leberfunktionsstörungen
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 1,2 mg/dl)
- Katabole Stoffwechsellage
- Hypoxische Zustandsbilder
- Infekte
- Neoplasien
- Kontrastmittelapplikationen
- Prä und postoperative Zustandsbilder

D.) Thiazolidindione (TZDs, Glitazone):

Seit 23.09.2010 ist nur mehr ein Glitazon in Österreich erhältlich⁷⁸, da sich gezeigt hat, dass es unter einer Therapie mit Rosiglitazon zu einem signifikant erhöhten Risiko für nichttödliche Herzinfarkte kam⁷⁹ - dies gilt nicht für das derzeitige einzige Glitazon am Markt: Pioglitazon. Diese Substanz wirkt über den PPAR- γ Rezeptor. Ihr Hauptangriffspunkt ist die Fettzelle, deren Proteinsynthese so manipuliert wird, dass diese vermehrt Triglyceride speichert und vermindert insulinresistenzsteigernde Produkte (wie zum Beispiel freie Fettsäuren, TNF α) abgeben kann⁸⁰. Pioglitazon wird schnell enteral resorbiert und in wirksame Metaboliten verwandelt, die eine Halbwertszeit zwischen 16 bis 23 Stunden aufweisen⁸¹. Neben einer HbA1c-Senkung von circa 0,7 bis 1,5 %⁸², weist Pioglitazon eine Atheroprotektion auf, die durch kein anderes orales Antidiabetikum in dieser Form erreicht werden kann⁸³.

Unerwünschte Nebenwirkungen der Glitazone sind:

- Verminderte Effektivität bei untergewichtigen Patienten⁸⁴
- Negative Beeinflussung der Knochendichte mit Folge einer sekundären Osteoporose⁸⁵
- Gewichtszunahme und Ödeme durch vermehrte Flüssigkeitsretention⁸⁶
- Erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz bei vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu Placebo, jedoch keine erhöhte Herzinsuffizienz Mortalität⁸⁷
- Hepatotoxizität⁸⁸
- Signifikant erhöhtes Risiko für Myokardischämien unter Rosiglitazone⁸⁹

Thiazolidindione können als Monotherapie bei Typ II Diabetes mellitus Patienten eingesetzt werden, bei denen eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation auf Metformin vorliegt. Weiters können PPAR- γ Agonisten als Kombinationstherapie versucht werden, wenn eine Maximaldosis an Metformin oder Sulfonylharnstoffe keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht⁹⁰. Vor allem übergewichtige und Patienten mit Hyperinsulinismus scheinen mehr von einer Therapie mit Glitazonen zu profitieren, als jene, die eine Insulininsuffizienz haben.

Kontraindikationen für Thiazolidindione sind⁹¹:

- Leberfunktionsstörungen
- Ab NYHA I
- Schwangerschaft

- Kombinationstherapie mit Insulin

Insgesamt zeigt sich ein divergentes Bild, wenn man die Attraktivität einer Glitazontherapie beim geriatrischen Patienten bewerten soll:

Für die Therapie mit Glitazonen spricht⁹²:

- Geringe Hypoglycämieraten
- Einmaldosis pro Tag

Gegen die Therapie mit Glitazonen spricht:

- Die Kontraindikation ab NYHA I (s.o.)
- Die negative Beeinflussung der Knochendichte (s.o.)
- Geringere Wirkung bei Untergewichtigen⁹³
- Kostenfaktor⁹⁴

E.) Alpha Glucosidase Inhibitoren (AGI):

Alpha Glucosidase Inhibitoren (Arcabose, Miglitol, Voglibose)⁹⁵ haben die Möglichkeit reversibel, die Alpha Glucosidase im Dünndarm zu hemmen und somit die Spaltung von Poly-, Oligo und Disacchariden in Monosaccharide zu verhindern⁹⁶. Somit eignet sich die Substanz hervorragend zum Senken postprandialer Blutzuckerwerte⁹⁷. Eine HbA1c Senkung zwischen 0,5 und 0,7 % kann erwartet werden⁹⁸. Die häufigsten Nebenwirkungen von Alpha Glucosidase Inhibitoren sind⁹⁹:

- Blähungen
- Bauchschmerzen
- Durchfälle

Eine Laktoseintoleranz kann jedoch aufgrund der hohen Spezifität von Alpha Glucosidase Inhibitoren nicht erreicht werden. Die oben erwähnten Nebenwirkungen führen beim älteren Typ II Diabetes mellitus Patienten oft zu einer mangelnden Therapiecompliance und folglichem Abbruch der Therapie¹⁰⁰. Um die unerwünschten Nebeneffekte möglichst gering zu halten, empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung von Alpha Glucosidase Inhibitoren¹⁰¹. Eingenommen sollen die AGI's prinzipiell nur zu den Mahlzeiten, da diese bei leeren Magen nicht ihre Wirkung (Hemmung der Kohlenhydratresorption) entfalten können¹⁰².

F.) DPP IV Inhibitoren:

Die DPP IV Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hemmen DPP IV und verhindern somit den verfrühten Abbau von GLP – 1 in biologisch inaktiven Vorstufen¹⁰³. Sie fördern einerseits Insulinsekretion durch die B-Zellen, andererseits reduzieren sie die postprandiale Glukagonsekretion¹⁰⁴. Eine allgemeine HbA1c – Reduktion von 0,6 – 0,7% kann erwartet werden¹⁰⁵. Weiters verhalten sich DPP IV Inhibitoren gewichtsneutral¹⁰⁶. Als Nebenwirkungen von DPP IV Inhibitoren können ein erhöhtes Infektionsrisiko (Nasopharyngitis und Harnwegsinfekte) und Kopfschmerzen angeführt werden¹⁰⁷. Eindeutige Vorteile dieser Substanzgruppe sind:

- Gewichtsneutralität
- Einmalgabe
- Geringe Hypoglycämierisiko

Folglich sind DPP IV Inhibitoren eine attraktive Therapieoption für Diabetiker, die nur milde Blutzuckererhöhungen aufweisen¹⁰⁸. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gilt für Sitagliptin folgendes:

- 50 mg Sitagliptin bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 50 ml/min
- 25 mg Sitagliptin bei einer GFR von < 30 ml/min

Das auf der Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft präsentierte Linagliptin verspricht eine Sonderstellung innerhalb der DPP IV Inhibitoren einzunehmen. Aufgrund der geringen renalen Filtration von Linagliptin (etwa 5%) wird wohl eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht nötig sein¹⁰⁹.

G.) GLP – Analoga:

Exenatide ist die synthetisierte Form von GLP – 1, jedoch mit einer längeren Halbwertszeit und einer stärkeren Potenz als das körpereigene GLP – 1. Außerdem ist es resistent gegen den Abbau durch DPP IV¹¹⁰. Exenatide ist eine Dreifachwirkung zu Eigen¹¹¹:

- Förderung der Insulinsekretion durch B-Zellen
- Reduktion der postprandialen Glucagonsekretion aus den α -Zellen
- Verzögerte Magenentleerung
- Gewichtsverlust¹¹²

Somit bewirkt Exenatide vor allem eine postprandiale Blutzuckerverbesserung, kann aber in zweiter Linie zu einer Optimierung des Nüchternblutzuckers führen¹¹³. Eine allgemeine HbA1c – Verbesserung von 0,8 – 0,9 % kann durch Exenatide erreicht werden¹¹⁴.

Mit folgenden Nebenwirkungen muß gerechnet werden¹¹⁵:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhoe
- Kopfschmerz
- Hypoglycämien in Kombination mit Sulfonylharnstoffen

Als Kontraindikationen gelten¹¹⁶:

- Eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR < 30 ml/min
- Gastroparese

H.) „Qual der Wahl“ – Finden des adäquaten oralen Antidiabetikums beim geriatrischen Patienten:

Prinzipiell müssen bei Einstellung eines geriatrischen Typ II Diabetes mellitus Patienten auf ein orales Antidiabetikum (OAD) multiple Faktoren berücksichtigt werden. Wie unterschiedlich diese sein können, soll die folgende Tabelle veranschaulichen¹¹⁷:

Tab. VI:

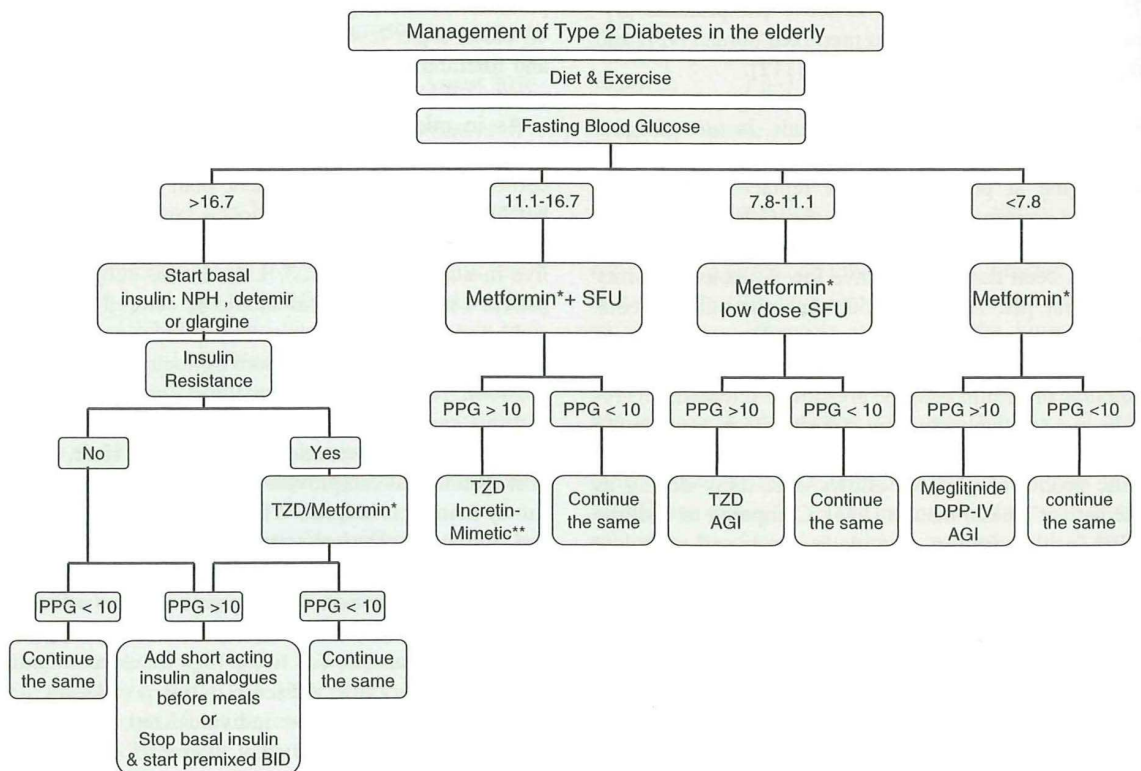
Klinischer (Nieren-, Leber- und Herzfunktion) bzw. funktioneller Status	Geschicklichkeit des Patienten
Comorbiditäten	Mögliche Nebenwirkungen
Body mass Index	Kosten der Therapie
Therapieziel	HbA1c-wert
Betreuung des Patienten	Blutzuckerprofil

Weiters sollten die postprandialen Blutzuckerwerte gemessen werden und in die Therapieentscheidung eingebunden werden, da diese zunehmend an Bedeutung gewinnen. Ursachen dafür sind¹¹⁸:

- Patienten mit isoliert, erhöhten, postprandialen Werten haben ein durchwegs erhöhtes Risiko an atherosklerotischen Herzerkrankungen zu leiden.
- Leichte Verfügbarkeit von postprandialen Glucosewerten durch Patientenbestimmung

Der folgende Logarithmus berücksichtigt sowohl Nüchternblutzucker, als auch postprandiale Blutzuckerwerte, um eine ideale Einstellung des Glucosehaushaltes mit OAD zu erreichen:

Abb. 2¹¹⁹:



6.) Schlusswort:

Welche Bedeutung die Antidiabetika in der heutigen Schulmedizin innehalten, kann am besten durch die Zahlen des österreichischen Diabetesberichts von 2004 gezeigt werden¹²⁰:

Im Jahr 2003 wurden 2.869.000 Mal Medikamente der Indikationsgruppe 32 (Antidiabetika) verordnet – dies entspricht 2,8 % aller Heilmittelverordnungen des Jahres 2005, wobei privat erworbene oder im Krankenhaus verabreichte Heilmittel nicht inkludiert sind. Im Allgemeinen teilt sich die Indikationsgruppe 32 im Jahr 2003 in folgende Untergruppen auf:

- Sulfonylharnstoffe 42,4%
- Insulinpräparate 27,8 %
- Biguanide 26,3 %
- Andere Diabetika 3,5 %

Insgesamt stieg die Anzahl der Verordnungen für Antidiabetika im Vergleich 1993 zu 2003 um 173 %¹²¹.

Somit wurden im Jahr 2003 insgesamt 67,293.422 Euro für die Indikationsgruppe 32 von Seiten des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger aufgewendet – das sind 3,3 % der Kosten für alle verordnete Heilmittel und entspricht einer Steigerung von 131 % zum Vergleichsjahr 1993¹²².

Die Gesamtkosten von 67,293.422 Euro setzt sich aus folgenden Teilbeträgen zusammen¹²³:

- Insulinpräparate 52,4%
- Biguanide 12,9 %
- Sulfonylharnstoffe 28,9 %
- Andere Antidiabetika 5,8 %

Inbesondere die Zunahme der Verordnungen und damit folglich der Kosten verdeutlicht bestens den aktuellen Trend in der Diabetologie und reflektiert die Tatsache einer steigenden Prävalenz an Glucosestoffwechselstörungen in der Allgemeinbevölkerung (siehe Einleitung).

Orale Antidiabetika konnten in verschiedenen Studien wie UKPDS (Metforminmonotherapie) und PROACTIVE (Pioglitazone) dokumentieren, dass eine adäquate medikamentöse Blutzuckereinstellung einen günstigen Einfluß auf das kardiovaskuläre Risiko, als auch auf das Gesamtüberleben der Patienten darstellt¹²⁴, da sich bei einer Verminderung des HbA1c-wertes um 1 % das Risiko eines Todes durch Diabetes mellitus um 21%, eines Myokardinfarktes um 14 Prozent und der mikrovaskulären Komplikationen um 37 % reduzieren¹²⁵.

Diese Ergebnisse der UKPD bzw. PROACTIVE – Studie bilden derzeit das weithin anerkannte wissenschaftliche Fundament und die Rechtfertigung gegenüber dem Patienten und der öffentlichen Hand, eine medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika bei Typ II Diabetes mellitus - Patienten einzuleiten und - falls notwendig – zu forcieren (durch Kombinations- oder Trippeltherapien), falls die gegebenen Therapieziele nicht erreicht werden können. Da für jeden Arzt als moralische Leitlinie der Satz „primum non nocere“ gilt, sollten speziell beim geriatrischen Patienten die in Tabelle VI bereits angeführten Parameter berücksichtigt werden.

Wann soll nun eine Insulintherapie beim geriatrischen Patienten begonnen werden: Die Beantwortung dieser Frage fällt, wenn man die Statistik bemüht, äußerst unterschiedlich aus:

So werden in Frankreich nur 6,5% aller Patienten > 64 a mit Glucosestoffwechselstörungen mit Insulin therapiert. Im deutlichen Gegensatz erhalten in Großbritannien zwischen 25 – 47 % der geriatrischen Patienten mit Typ II Diabetes mellitus Insulin¹²⁶. Sicherlich können einige Erklärungen für diesen unterschiedlichen Einsatz an Insulin in den verschiedenen, strukturellen Gegebenheiten der nationalen Gesundheitswesen gefunden werden. Faktum ist, dass es noch zu wenig fundiertes Wissen über das Wie und Wann einer möglichen Initialisierung einer Insulintherapie beim geriatrischen Patienten gibt, sodass eine auf Leitlinien beruhende Beantwortung nicht möglich ist¹²⁷.

Jedoch können folgende Punkte richtungweisend für den Beginn einer Insulintherapie sein¹²⁸:

- Das fehlende Erreichen der Zielwerte beim geriatrischen Patienten unter oralen Antidiabetika (siehe auch unter Therapieziele beim geriatrischen Typ II Diabetes mellitus Patienten).
- Kontrolle von Symptomen, die aufgrund von Hypoglycämien aufgetreten sind – unabhängig von Zielwerten:
 - Durst
 - Nykturie
 - Haut-, Vaginal, oder Penisinfektionen
 - Müdigkeit
 - Gewichtsverlust
 - Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Komorbiditäten, die die Gabe von oralen Antidiabetika einschränkt – wie zum Beispiel:
 - Herzinsuffizienz
 - Niereninsuffizienz
 - Osteoporose etc.

Am Ende meiner Arbeit angelangt, möchte ich **dringend** darauf hinweisen, dass die Gabe von oralen Antidiabetika in ein Therapiekonzept eingebettet werden sollte, das folgende Lösungsansätze beinhalten sollte:

Tab VII¹²⁹:

Ernährung bzw. Ausgleich von Malnutrition	Körperliches Training
Nikotinkarenz	Antihypertensive Therapie
Lipidmanagement	Therapie des diabetischen Fußsyndroms
Erfassen von Lokomotionsstörung	Depressionsbehandlung
Strategien gegen Harn- und Stuhlinkontinenz bzw. Obstipation	Betreuung kognitiver Störungen

Nur so kann der Multimorbidität des geriatrischen Patienten mit Glucosestoffwechselstörungen am besten Rechnung getragen werden und entspricht einer ganzheitlichen Auslegung der Schulmedizin, die ein umfassendes Therapiekonzept anbieten kann.

-
- ¹ Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 24
- ² Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 24
- ³ Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 24
- ⁴ Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 26
- ⁵ Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 26
- ⁶ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S3
- ⁷ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S4-6
- ⁸ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S4-6
- ⁹ Prim. Dr. Andreas Kirchgatterer, Geriatrie, Geriatrie Praxis Österreich, Heft 2/2010, Medizin Medien Austria, S 26
- ¹⁰ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S7
- ¹¹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 184
- ¹² Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 186-187
- ¹³ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 186-187
- ¹⁴ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 186-187
- ¹⁵ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 186-187
- ¹⁶ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 32-34
- ¹⁷ Ralph A. De Fronzo et al., International Textbook of Diabetes mellitus, 3rd Edition, 2004, John Wiley & Sons Ltd., S 1581
- ¹⁸ Ralph A. De Fronzo et al., International Textbook of Diabetes mellitus, 3rd Edition, 2004, John Wiley & Sons Ltd., S 1550
- ¹⁹ C.Hader et al, im Auftrag der DDG, Supplement Praxis Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft/Die Praxis Leitlinien der DDG – aktualisierte Version 2009, Thieme, S182
- ²⁰ C.Hader et al, im Auftrag der DDG, Supplement Praxis Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft/Die Praxis Leitlinien der DDG – aktualisierte Version 2009, Thieme, S178
- ²¹ C.Hader et al, Hrsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 32-34
- ²² Neumiller JJ et al, Pharmacologic management of the older patient with typ II diabetes mellitus, Am J Geriatr. Pharmacotherapy; 2009 Dec; 7(6): 324-42
- ²³ Holstein A., et al; Oral diabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions; Expert Opin Drug Metab. Toxicol.; März 2009; 5(3): 225-41
- ²⁴ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 333-335
- ²⁵ Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas C. Wascher, Koordinator Ausschuß Leitlinie, et al, Leitlinien für die Praxis – Kurzfassung; überarbeitete & erweiterte Ausgabe 2009, Wien Klin Wochenschr 2009; 121/21–22 [Suppl 5], S 13-15
- ²⁶ Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas C. Wascher, Koordinator Ausschuß Leitlinie, et al, Leitlinien für die Praxis – Kurzfassung; überarbeitete & erweiterte Ausgabe 2009, Wien Klin Wochenschr 2009; 121/21–22 [Suppl 5], S 13-15
- ²⁷ Univ. Prof. Rom Andrej Zeyfang, Bethesda Krankenhaus Stuttgart, Vortrag: „Welche glycemischen Zielwerte sind für die geriatrischen Patienten anzustreben?“, Diabeteskongreß, 12. – 15. Mai, 2010 Stuttgart
- ²⁸ Ralph A. De Fronzo et al., International Textbook of Diabetes mellitus, 3rd Edition, 2004, John Wiley & Sons Ltd., S 1589, Table 7
- ²⁹ M.Kellerer, T. Danne im Auftrag der DDG, Diabetologie und Stoffwechsel, Supplement Praxis Leitlinien der deutschen Gesellschaft, S 182
- ³⁰ M.Kellerer, T. Danne im Auftrag der DDG, Diabetologie und Stoffwechsel, Supplement Praxis Leitlinien der deutschen Gesellschaft, S 182
- ³¹ Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³² Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³³ Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6

-
- ³⁴Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³⁵Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³⁶ Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³⁷ ³⁷Univ. Prof. Dr. Andrej Zeyfang, Diabetes Therapie im Alter, Medical Tribune, 42. Jahrgang, N34, 25.08.10, S6
- ³⁸ Univ. Prof. Rom Andrej Zeyfang, Bethesda Krankenhaus Stuttgart, Vortrag: „Welche glycaemischen Zielwerte sind für die geriatrischen Patienten anzustreben?“, Diabeteskongreß, 12. – 15. Mai, 2010 Stuttgart
- ³⁹ Alan J. Sinclair, Clinical Guidelines for Type II Diabetes mellitus; European Diabetes Working Party for Older People, 2001 -2004, S 59
- ⁴⁰ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 44
- ⁴¹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 246
- ⁴² Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 246
- ⁴³ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ⁴⁴ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 247
- ⁴⁵ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 247
- ⁴⁶ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 247
- ⁴⁷ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 44
- ⁴⁸ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 44
- ⁴⁹ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 44
- ⁵⁰ Ralph A. De Fronzo et al., International Textbook of Diabetes mellitus, 3rd Edition, 2004, John Wiley & Sons Ltd., S 1585
- ⁵¹ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 48
- ⁵² Ralph A. De Fronzo et al., International Textbook of Diabetes mellitus, 3rd Edition, 2004, John Wiley & Sons Ltd., S 1084
- ⁵³ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 248
- ⁵⁴ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im Diabetes/Stoffwechsel, 13/2004, S 44
- ⁵⁵ C. Hader et al. Hsg.: M. Kellerer, T. Danne im Auftrag der DDG, Diabetes mellitus im Alter, Diabetologie und Stoffwechsel, Oktober 2009, S 178
- ⁵⁶ Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 496
- ⁵⁷ Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 497
- ⁵⁸ Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 499
- ⁵⁹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ⁶⁰ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252
- ⁶¹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252
- ⁶² Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 497
- ⁶³ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 248
- ⁶⁴ Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 497
- ⁶⁵ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 248
- ⁶⁶ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 248
- ⁶⁷ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ⁶⁸ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 248
- ⁶⁹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249
- ⁷⁰ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249
- ⁷¹ Thomas Karow, Ruth Lang, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2000, S 498
- ⁷² Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249

-
- ⁷³ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249
- ⁷⁴ Thomas Karow, Ruth Lang, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2000, S 498
- ⁷⁵ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 45
- ⁷⁶ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 45
- ⁷⁷ Thomas Karow, Ruth Lang, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2000, S 498
- ⁷⁸ Dr. Hardo Fischer, *Medical Tribune*, 42. Jahrgang, Nr. 40, 06.10.10, S 13
- ⁷⁹ Univ. Doz. Dr. Bernhard Föger, *Geschick die Vorteile nützen*, *Medical Tribune Kolloquium 5/10*, Verlagsbeilage zur *Medical Tribune* Nr 43, 27. Oktober 2010, S 20
- ⁸⁰ K. Akories et al., *Repetitorium, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009, S 258 - 259
- ⁸¹ K. Akories et al., *Repetitorium, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009, S 258 - 259
- ⁸² Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ⁸³ Univ. Doz. Dr. Bernhard Föger, *Geschick die Vorteile nützen*, *Medical Tribune Kolloquium 5/10*, Verlagsbeilage zur *Medical Tribune* Nr 43, 27. Oktober 2010, S 20
- ⁸⁴ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 250 - 251
- ⁸⁵ Stefan Gesenhues et al., *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*, 6. Auflage, Urban & Fischer, 2010, S 319
- ⁸⁶ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 45
- ⁸⁷ Univ. Doz. Dr. Bernhard Föger, *Geschick die Vorteile nützen*, *Medical Tribune Kolloquium 5/10*, Verlagsbeilage zur *Medical Tribune* Nr 43, 27. Oktober 2010, S 20
- ⁸⁸ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 45
- ⁸⁹ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 250 - 251
- ⁹⁰ K. Akories et al., *Repetitorium, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009, S 258 - 259
- ⁹¹ K. Akories et al., *Repetitorium, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009, S 258 - 259
- ⁹² Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 251
- ⁹³ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 251
- ⁹⁴ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 251
- ⁹⁵ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249 - 250
- ⁹⁶ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 46
- ⁹⁷ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249 - 250
- ⁹⁸ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ⁹⁹ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 46
- ¹⁰⁰ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 46
- ¹⁰¹ C.Hader et al, Hsg: W.A. Scherbaum, W. Kiess, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*, Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), publiziert im *Diabetes/Stoffwechsel*, 13/2004, S 46
- ¹⁰² Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 249 - 250
- ¹⁰³ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253
- ¹⁰⁴ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ¹⁰⁵ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ¹⁰⁶ Univ. Prof. Dr. Richard Pratley, *GLP -1 Analoga oder DPP-4 Hemmer?*, *Medical Tribune Kolloquium 5/10*, Verlagsbeilage zur *Medical Tribune* Nr 43, 27. Oktober 2010, S 18
- ¹⁰⁷ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253
- ¹⁰⁸ Alan J. Sinclair, *Diabetes in old age*, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253

-
- ¹⁰⁹ Media Briefing der Firma Boehring Ingelheim im Rahmen der 70 th Scientific Session der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, 07/10 veröffentlicht unter „Sicher auch bei Niereninsuffizienz“, Medical Tribune Kolloquium 5/10, Verlagsbeilage zur Medical Tribune Nr 43, 27. Oktober 2010, S 21
- ¹¹⁰ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253
- ¹¹¹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ¹¹² ¹¹² Univ. Prof. Dr. Richard Pratley, GLP -1 Analoga oder DPP-4 Hemmer?, Medical Tribune Kolloquium 5/10, Verlagsbeilage zur Medical Tribune Nr 43, 27. Oktober 2010, S 18
- ¹¹³ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253
- ¹¹⁴ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ¹¹⁵ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 252 - 253
- ¹¹⁶ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 254
- ¹¹⁷ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 257 - 259
- ¹¹⁸ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 257 - 259
- ¹¹⁹ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 258, Tabelle 17.2
- ¹²⁰ Univ. Prof. Rieder Anita et al., Österreichische Diabetesbericht 2004 – Daten/Fakten/Strategien S 102
- ¹²¹ Univ. Prof. Rieder Anita et al., Österreichische Diabetesbericht 2004 – Daten/Fakten/Strategien S 102
- ¹²² Univ. Prof. Rieder Anita et al., Österreichische Diabetesbericht 2004 – Daten/Fakten/Strategien S 260
- ¹²³ Univ. Prof. Rieder Anita et al., Österreichische Diabetesbericht 2004 – Daten/Fakten/Strategien S 261
- ¹²⁴ Univ. Prof. Dr. Ludvik, Bernhard, Diabetestherapie und Patientenüberleben – Das Erreichte nicht schlecht machen, Medical Tribune 42. Jahrgang/ Nr 27, 07.07 2010, S.9
- ¹²⁵ Media Briefing der Firma Boehring Ingelheim im Rahmen der 70 th Scientific Session der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, 07/10 veröffentlicht unter „Sicher auch bei Niereninsuffizienz“, Medical Tribune Kolloquium 5/10, Verlagsbeilage zur Medical Tribune Nr 43, 27. Oktober 2010, S 21
- ¹²⁶ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 265 - 267
- ¹²⁷ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 265 - 267
- ¹²⁸ Alan J. Sinclair, Diabetes in old age, 3rd Edition, Wiley & Sons Ltd, 2009, S 265 - 267
- ¹²⁹ C.Hader et al, im Auftrag der DDG, Supplement Praxis Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft/Die Praxis Leitlinien der DDG – aktualisierte Version 2009, Thieme, S179 - 180