

## **28. OBRAVNAVA STAREJŠIH BOLNIKOV S SLADKORNO BOLEZNIJO**

Gregor Veninšek

Starejši bolniki s sladkorno boleznijo imajo krajše pričakovano preživetje, večjo pogostost nezmožnosti in praviloma več sočasnih bolezni. Ogroženost za geriatrične sindrome in neželene učinke zdravljenja je med njimi bistveno večja kot pri vrstnikih brez sladkorne bolezni. Populacija bolnikov je heterogena, čemur je potrebno prilagoditi cilje in prioritete obravnave. Le-ta mora biti individualizirana ter temeljiti na potrebah, vrednotah in prioritetah posameznika, ki mora biti ustrezno opolnomočen, tako da lahko aktivno soodloča pri določanju ciljev in sodeluje pri načrtovanju in izvajanju obravnave.

### **PRIPOROČILA**

1. Obravnava starejšega bolnika s sladkorno boleznijo mora temeljiti na geriatrični oceni, ki poleg dejavnikov tveganja za mikrovaskularne, makrovaskularne in nevropatske zaplete ter ocene prizadetosti tarčnih organov vključuje oceno pričakovanega preživetja, prehranjenosti, tveganja za padce, avtonomije v instrumentalnih in osnovnih dnevnihih aktivnostih, presejanje na depresijo in prisotnost kognitivnega upada (1). (E\*, I)
2. Za izvedbo geriatrične ocene naj se uporabljajo standardizirana orodja (Mini-Cog, Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, Geriatrična lestvica depresije, Kazalnik Barthelove, Kazalnik Lawtonove, Mini prehranska ocena, moč stiska roke, hitrost hoje na 4 metre, čas 5 ponovitev vstani/sedi brez pomoči rok, funkcionalni doseg iztegnjene roke, test vstani in pojdi na razdalji treh metrov z merjenjem časa – TUG). (E, I)
3. Prehranska obravnava mora biti individualizirana (2). (A, I)
4. Optimizacija telesne mase oziroma sestave s spremembo življenjskega sloga (prehrana in telesna dejavnost) ugodno vpliva na urejenost glikemije, lipidov ter zmanjša potrebo po farmakološkem zdravljenju (3). (A, I)
5. Priporočila za telesno dejavnost so za starejše bolnike brez funkcionalnih omejitev enaka kot za mlajše (1, 4). (E\*, I)
6. Uporaba nizkega odmerka acetilsalicilne kisline je priporočljiva le pri znani srčno-žilni bolezni in odsotnosti kontraindikacij (5-7). (A, I)

7. Ciljna urejenost glikemije, krvnega tlaka in lipidov je odvisna od pričakovanega preživetja, tveganja za zaplete zdravljenja in bremena, ki ga zdravljenje in sledenje navodilom predstavljata za posameznika (glejte *Tabelo 1*) (4). Obravnava mora temeljiti na soodločanju in aktivnem sodelovanju opolnomočenega bolnika v procesu določanja ciljev, načrta in izvajanja obravnave. (E\*, I)
8. Pri osebah s kognitivno okvaro je potrebno preprečevati hipoglikemije z izbiro antihyperglikemične terapije in višjimi ciljnim vrednostmi HbA1c (10). (E, I)
9. Test risanja ure lahko napove, kateri posamezniki bodo imeli težave pri pravilni uporabi insulina (11). (C, I)
10. Starejši bolnik z novoodkrto sladkorno boleznijo mora imeti pregled očesnega ozadja. Posamezniki z visokim tveganjem (sladkorna bolezen tipa 1, HbA1c 8,0% ali več, krvni tlak > 140/90 mmHg, znana retinopatija, glavkom ali katarakta, naj bi imeli pregled očesnega ozadja vsako leto. Posamezniki z nizkim tveganjem lahko imajo pregled očesnega ozadja na dve leti (12). (E\*, I)
11. Starejši bolnik s sladkorno boleznijo mora imeti vsaj enkrat letno pregledana stopala. (E, I)
12. Presejanje na depresijo je potrebno izvesti ob začetku obravnave in ob nepojasnjeni spremembi kliničnega stanja (12). (E\*, I)
13. Ob vsakem pregledu je bolnika potrebno vprašati o padcih. V primeru padcev je potrebno iskati vzroke, ki jih je moč preprečiti. Bolniku, ki pada, je potrebno ponuditi vadbo za povečanje moči in ravnotežja (12). (E\*, I)
14. S celovito geriatrično obravnavo lahko zmanjšamo delež bolnikov z ortostatsko hipotenzijo (13). (A, I)

15. **Tabela 1:** Ciljna urejenost glikemije, krvnega tlaka in lipidov glede na klinične značilnosti bolnika in pričakovano preživetje.

Klinične značilnosti bolnika	Osnova	HbA1c (% oz. mmol/mol)	Glukoza na tešče (mmol/l)	Glukoza pred spanjem (mmol/l)	Krvni tlak (mmHg)	Lipidi
Malo sočasnih bolezni, kognitivna in funkcionalna neokrnjenost.	Dolgo pričakovano preživetje.	< 7,5 oz. 58	5,0-7,2	5,0-8,3	< 140/90	Statin v primeru prenašanja in odsotnosti kontraindikacij, upoštevajoč posameznikove prioritete (8).
Tri ali več sočasnih kroničnih bolezni ali odvisnost v vsaj treh instrumentalnih dnevnih aktivnostih ali blag do zmeren kognitivni upad.	Skrajšano pričakovano preživetje, visoko tveganje za hipoglikemijo, tveganje za padce.	< 8 oz. 64	5,0-8,3	5,6-10,0	< 140/90	Statin v primeru prenašanja in odsotnosti kontraindikacij, razmislek o koristi primarne preventive.
Dolgotrajna oskrba ali končna okvara organa ali zmeren do hud kognitivni upad ali odvisnost v vsaj dveh osnovnih dnevnih aktivnostih.	Pomembno krajše pričakovano preživetje, vprašljiva korist zdravljenja.	< 8,5 oz. 70	5,6-10,0	6,1-11,1	< 150/90	Razmislek o koristi statina (predvsem v smislu sekundarne preventive).
Starejši od 75 let.	Večje tveganje za zaplete terapije, pomanjkljivi dokazi.	< 7,5 oz. 58	5,0-7,2	5,0-8,3	< 150/90	Statin v primeru prenašanja in odsotnosti kontraindikacij, razmislek o koristi primarne preventive, upoštevajoč posameznikove prioritete (8).
Starejši od 85 let.	Visoko tveganje za padce, zaplete zdravljenja, odsotnost dokazov.	< 8 oz. 64	5,0-8,3	5,6-10,0	< 150/90	Razmislek o koristi statina (predvsem v smislu sekundarne preventive).

Prerejeno in dopolnjeno na podlagi (2, 4, 9).

## UTEMELJITEV

Sladkorna bolezen je pri približno dveh tretjinah oseb odkrita v starostnem obdobju med 40. in 65. letom in pri dobri petini po 65. letu (14). Povprečno trajanje bolezni je pri starejših od 65 let približno 10 let (15). Med starejšimi od 65 let jih je zdravljenih z dieto manj kot 15% (16). Vsako leto obiščejo starejši od 65 let urgenco zaradi hiperglikemičnih zapletov 13-krat oziroma 2,5-krat redkeje od oseb v starosti pod 45 let oziroma tistih, ki so v starostni skupini med 45 in 65 let (17). S starostjo se večja tveganje za razvoj hude hipoglikemije. Starejši od 75 let potrebujejo nujno medicinsko obravnavo zaradi hipoglikemije skoraj 3-krat pogosteje kot osebe v starostnem obdobju med 45. in 64. letom (18). S starostjo narašča število bolnikov s sladkorno boleznijo, ki so že utrpeli možgansko kap ali pa imajo bolno srce. V starostni skupini med 65. in 74. letom je takih približno 43%, pri starejših od 75 let pa delež poraste nad 55% (19). Zgodovinsko gledano je incidenca končne ledvične odpovedi v upadu, po starostnih skupinah pa narašča do 65. leta in nato ostaja stabilna (20). Po podatkih iz ZDA se število amputacij zaradi sladkorne bolezni zmanjšuje in je primerljivo v vseh starostnih skupinah (21). Prevalenca okvarjenega vida zaradi sladkorne bolezni se s staranjem poveča na 20% do 45. leta, kasneje pa se s starostjo ne spreminja več (22). Visok holesterol ima dve tretjini posameznikov med 45. in 74. letom, nato delež nekoliko upade (23). Visok krvni tlak ima  $\frac{3}{4}$  starejših od 65 let (24). Velik delež starejših oseb s sladkorno boleznijo je neustrezno prehranjenih, tudi tistih s prekomerno telesno maso. Neustrezna prehranjenost starejših oseb s sladkorno boleznijo je pogost razlog za "dobro" urejenost glikemije in je povezana z daljšo ležalno dobo, večjo smrtnostjo in izgubo avtonomije (25, 26).

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki so starejši od 65 let, utrpijo poleg makrovaskularnih, mikrovaskularnih in nevropatskih tudi druge zaplete, ki pomembno vplivajo na samo obravnavo, na kakovost življenja in preživetje. Sladkorna bolezen pomembno poveča tveganje za padce in poveča frekvenco padcev (27, 28). Pri sladkorni bolezni je tveganje za zlom kolka pri moških večje za 20% in pri ženskah za 11% (29). Sladkorna bolezen pri starejših poveča tveganje za depresijo in kognitivni upad za okoli 30% (30). Preživetje starejših bolnikov s sladkorno boleznijo in depresijo je krajše (31). Kognitivni upad negativno vpliva na urejenost sladkorne bolezni in na sposobnost samooskrbe (11, 32).

Dve tretjini bolnikov s sladkorno boleznijo starih med 65 in 74 let ter 4/5 starejših od 74 let navaja gibalno omejenost (33). Med bolniki s sladkorno boleznijo, ki so starejši od 60 let, jih potrebuje pomoč v instrumentalnih dnevni aktivnostih približno 15% in pomoč v osnovnih dnevni aktivnostih okoli 10% (34, 35).

Ključni vzrok za smrtnost bolnikov s sladkorno boleznijo so srčno-žilne (36). Pričakovano preživetje bolnikov s sladkorno boleznijo je odvisno od njihove starosti, pridruženih bolezni, kadilskega statusa, spola, krvnega tlaka, urejenosti glikemije in krvnih maščob. Ženska, nekadilka, stara 65 let, s sistoličnim krvnim tlakom 120 mmHg, HbA1c 6,0%, razmerjem holesterol:HDL holesterol 4 in trajanjem sladkorne bolezni eno leto lahko pričakuje še nekoliko manj kot 20 let življenja (37). Enako star moški, kadilec, s sistoličnim tlakom 180 mmHg, HbA1c 10%, razmerjem holesterol:HDL 8 in trajanjem sladkorne bolezni 7 let pa si lahko obeta še 7 let življenja (37). Razlika med pričakovanim preživetjem moškega starega 65 let, nekadilca, s trajanjem sladkorne bolezni 7 let, s suboptimalno urejeno glikemijo, krvnim tlakom ter maščobami in moškim, ki ima idealno urejene vse navedene dejavnike tveganja, pa je okoli 3 leta (37). Povprečno pričakovano preživetje starejšega posameznika s sladkorno boleznijo, ki je starejši od 50 let, je krajše okoli 8 let (38). Pričakovanega preživetja bolnikov s sladkorno boleznijo ne opredeljujejo samo običajne determinante kot so starost, spol, trajanje bolezni, kadilski status, urejenost glikemije, krvne maščobe in krvni tlak, temveč tudi druge sočasne bolezni (komorbidnosti) in funkcionalno stanje. Nezmožnost že v eni od osnovnih dnevnih aktivnosti zmanjša pričakovano preživetje za 4 leta (39).

### **Telesna dejavnost in prehrana**

Priporočila o telesni dejavnosti temeljijo na raziskavi Look AHEAD3. V prospektivno, randomizirano raziskavo je bilo vključenih 5145 pretežkih ali debelih bolnikov s sladkorno boleznijo. Intenzivna sprememba življenjskega sloga je bila sestavljena iz kalorične restrikcije in telesne aktivnosti. Kontrolna skupina je bila deležna samo edukacije in podpore pri zdravljenju sladkorne bolezni. Spremembe so bile očitne že po enem letu in so vztrajale ves čas raziskave. Posamezniki v intervencijski skupini so imeli značilno nižjo telesno maso, manjši obseg trebuha, nižji HbA1c, višji LDL holesterol in višji HDL holesterol. Pri posameznikih v intervencijski skupini je bila manjša poraba antihiperglikemičnih zdravil, zdravil za nižanje krvnega tlaka in lipidov. Raziskava je bila predčasno prekinjena po medianem sledenju bolnikov 9,6 let zaradi odsotnosti razlike v primarnem izidu (smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, ne-fatalni miokardni infarkt, ne-fatalna kap ali hospitalizacija zaradi angine pectoris).

### **Aspirin**

V meta-analizi 7 RCT je bilo vključenih 11618 oseb s sladkorno boleznijo. Povprečna starost vključenih je bila več kot 60 let. Zdravljenje z aspirinom ni imelo značilnega vpliva na zmanjšanje celokupne ali srčno-žilne smrtnosti, na zmanjšanje pojavnosti kapi, miokardnega infarkta, niti ni bilo povezano z večjim številom krvavitev (6).

## **Glikemija**

Priporočila za nadzor glikemije temeljijo na raziskavah ACCORD, ADVANCE in VADT, ki so podrobneje predstavljene spodaj. Raziskava ACCORD je jasno pokazala, da je nižanje HbA1c pod 6,5% škodljivo, raziskavi ADVANCE in VADT pa nista potrdili vpliva na preživetje ob HbA1c 6,5% oziroma 6,9% (40-42).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo ACCORD je bilo vključenih 10251 bolnikov s povprečno starostjo 62 let. V skupini z intenzivnim nadzorom je bil cilj HbA1c pod 6,0%, v kontrolni skupini med 7,0% in 7,9%. V poteku raziskave je bil povprečni HbA1c v skupini z intenzivnim nadzorom 6,4% in v kontrolni skupini 7,5%. Raziskava je bila predčasno prekinjena po 3,5 letih zaradi povečane smrtnosti v skupini z intenzivnim nadzorom glikemije (40).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo ADVANCE je bilo vključenih 11140 bolnikov s povprečno starostjo 66 let. V skupini z intenzivnim nadzorom je bil cilj HbA1c 6,5% ali manj, v kontrolni skupini skladno z lokalnimi smernicami. Ob koncu sledenja je bil povprečni HbA1c 6,5% oziroma 7,3%. Mediano sledenje je trajalo 5 let. V skupini z intenzivnim nadzorom glikemije je bilo 14% manj mikrovaskularnih zapletov, predvsem na račun zmanjšanja pojavnosti ali progressa diabetične nefropatije. Tveganje za makrovaskularne zaplete in smrt je bilo v obeh skupinah primerljivo. V skupini z intenzivnim nadzorom glikemije je bilo 7% več hospitalizacij. Del hospitalizacij je bil na račun hudih hipoglikemij, ki so bile 1,5-krat pogostejše v skupini z intenzivnim zdravljenjem (41).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo VADT je bilo vključenih 1791 bolnikov s povprečno starostjo 60 let. Mediano sledenje je trajalo 5,6 let. Doseženi mediani HbA1c je bil 6,9% oz. 8,4% (intenzivna oz. standardna terapija). Med skupinama ni bilo razlike v smrtnosti, makrovaskularnih ali mikrovaskularnih zapletih, z izjemo mikroalbuminurije. V skupini z intenzivnim nadzorom je bilo 1,5-krat več (11.0% oz. 7.2%,  $p=0.006$ ) hude dispneje in 2,8-krat več (8,5% oz. 3,1%,  $p<0.001$ ) hudih hipoglikemij (42).

## **Krvni tlak**

Podpore za priporočila za nadzor krvnega tlaka temeljijo na raziskavah ACCORD, ADVANCE, ONTARGET, HYVET in JATOS. Rezultati raziskav potrjujejo, da je zdravljenje visokega krvnega tlaka varno in koristno tudi pri starejših, kadar je vrednost sistolnega krvnega tlaka v izhodišču višja od 150 mmHg (46). Pri nekoliko mlajših so vrednosti sistolnega krvnega tlaka pod 130 mmHg lahko povezane z resnimi neželenimi učinki ali celo večjo srčno-žilno obolevnostjo (43, 45). Pri mlajših starejših ima nižanje krvnega tlaka pod

140/80 ugoden učinek na srčno-žilno obolevnost in umrljivost, pri starih pa je pri vrednosti krvnega tlaka med 132/74 mmHg in 147/78 mmHg tveganje za neugodne izide enako (44, 47).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo ACCORD je bilo vključenih 4733 bolnikov s povprečno starostjo 62 let. V skupini z intenzivnim nadzorom je bil ciljni sistolni krvni tlak < 120 mmHg, v kontrolni skupini < 140 mmHg. Po enem letu je bil povprečni sistolni krvni tlak 119 mmHg oziroma 134 mmHg. Razlika je vztrajala ves čas raziskave. Povprečno trajanje sledenja je bilo 4,7 let. V skupini z intenzivnim nadzorom je bilo 2,6-krat več resnih neželenih učinkov, ki so bili pripisani antihipertenzivni terapiji. Med skupinama ni bilo razlike v sestavljenem primarnem izidu (možganska kap, miokardni infarkt ali smrt zaradi srčno-žilne bolezni) (43).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo ADVANCE je bilo vključenih 11140 bolnikov s povprečno starostjo 66 let. V skupini z intervencijo so prejeli kombinacijo perindopрила in indapamida. Povprečno sledenje je trajalo 4,3 leta. Ob začetku raziskave je bil povprečni krvni tlak v obeh skupinah 145/81 mmHg. V skupini, ki je prejela kombinacijo perindopрила in indapamida, je bil sistolni tlak v nadaljevanju raziskave v povprečju nižji za 5,6 mmHg in diastolični za 2.2 mmHg. V skupini, ki je prejela perindopril in indapamid, je bilo 9% manj makro ali mikrovaskularnih zapletov. Celokupna smrtnost je bila manjša za 14%, predvsem na račun zmanjšanja srčno-žilne umrljivosti (44).

V prospektivno, randomizirano, multicentrično raziskavo ONTARGET je bilo vključenih 25620 bolnikov s povprečno starostjo 66 let. Za nižanje krvnega tlaka so prejeli ramipril, telmisartan ali kombinacijo obeh zdravil. Cilj intervencije je bilo znižanje sistoličnega krvnega tlaka < 130 mmHg pri posameznikih s kronično ledvično boleznijo in pod 140 mmHg pri vseh ostalih. Bolniki so bili razdeljeni v 4 skupine glede na izhodiščno vrednost krvnega tlaka. Povprečno sledenje je trajalo 56 mesecev. Nižja kot je bila dosežena vrednost krvnega tlaka, manj je bilo kapi, vendar je pri vrednostih < 130 mmHg začela naraščati smrtnost zaradi srčno-žilnih dogodkov. Pri bolnikih, ki so imeli izhodiščni krvni tlak večji od 150 mmHg, je bilo manj srčnega popuščanja (45).

V prospektivno, randomizirano, kontrolirano, multicentrično raziskavo HYVET je bilo vključenih 3845 bolnikov s povprečno starostjo 84 let. V intervencijski skupini so za znižanje prejeli indapamid ali placebo in dodatno perindopril ali placebo. Cilj intervencije je bilo znižanje sistoličnega tlaka < 150 mmHg in diastoličnega < 80 mmHg. Mediano sledenje je trajalo 1,8 let (največ 6,5 let). V skupini z aktivno obravnavo je bil sistolični krvni tlak < 150 mmHg od konca

1. leta naprej. Registrirali so 21% manjšo smrtnost, 64% manj srčnega popuščanja in 34% manj srčno-žilnih dogodkov (46).

V prospektivno, randomizirano raziskavo JATOS je bilo vključenih 4418 bolnikov s povprečno starostjo približno 73,5 let. V prvi skupini je bil cilj sistolični krvni tlak pod 140 mmHg, v drugi pa med 140 in 160 mmHg. Povprečni doseženi krvni tlak je bil v prvi skupini 132/74 in v drugi 147/78. Po dveh letih sledenja med skupinama ni bilo razlik v smrtnosti ali doseganju primarnega izida, ki je bil opredeljen kot kombinacija prizadetosti možganskega, srčnega ali perifernega žilja in prizadetosti ledvic (47).

### **Lipidi**

Priporočila za obravnavo lipidov v sklopu primarne preventive pri starejših so večinoma pomanjkljiva in omejena ter večinoma priporočajo individualiziran pristop (48). V meta-analizi osmih randomiziranih raziskav primarne preventive s povprečnim trajanjem sledenja 3,5 let, v katere je bilo vključenih skupno 24674 oseb s povprečno starostjo 73 let, so pri zdravljenih s statini ugotovili približno 40% manj miokardnih infarktov in približno četrtno manj kapi, vendar ni bilo učinka na preživetje (49). V meta-analizo 10 randomiziranih raziskav s povprečnim trajanjem sledenja 4,1 leta, je bilo vključenih 70388 oseb s povprečno starostjo 63 let, med katerimi je bilo 23% bolnikov s sladkorno boleznijo. V podskupini starejših od 65 let ni bilo statistično značilnega znižanja zapletov na srčnem ali možganskem žilju, prav tako ni bilo učinka na preživetje pri zdravljenih s statini (50).

Po smernicah NICE je priporočljiva primarna preventiva s statini pri bolnikih s sladkorno boleznijo in 10-letnim tveganjem za srčno-žilne zaplete > 10%, ocenjene s QRISK-29. ADA smernice iz leta 2015 povzemajo priporočila iz smernic ACC/AHA iz leta 2013 (4). Po smernicah ACC/AHA naj bi prejeli statin mlajši od 75 let, ki imajo sladkorno bolezen in LDL holesterol 1,8-4,9 mmol/l, za starejše od 75 let pa se, zaradi odsotnosti nedvoumnih podpor o koristi, priporoča razmislek o primarni preventive (51).

Učinkovitost preventive s statini je majhna v skupini z visokim tveganjem za smrt, ki ni posledica srčno-žilne bolezni (52).

Kombinacija statina s fibratom ali niacinom ni priporočljiva (53). Zaenkrat ni podpore za zdravljenje hipertrigliceridemije s kombinacijo statin-fibrat pri bolnikih s sladkorno boleznijo in trigliceridi na tešče >2,3 mmol/l (2).

### **Ortostatska hipotenzija**

Med starejšimi osebami s sladkorno boleznijo je tretjina takih z ortostatsko hipotenzijo (54). Ortostatska hipotenzija ni odvisna od periferne nevropatije, vrste ali števila antihipertenzivnih zdravil, ki jih posameznik prejema, je pa

značilno bolj pogosta pri osebah, s periferno arterijsko boleznijo (54). V prospektivni, randomizirani raziskavi 1000 bolnikov starejših od 75 let, razdeljenih v dve skupini, so v skupini, ki je bila deležna letne geriatrične ocene, v treh letih sledenja ugotavljali zmanjšanje (35% na 28%), v kontrolni pa zvečanje pogostosti ortostatske hipotenzije (33% na 41%) (13). Zmanjšanje pogostosti ortostatske hipotenzije so raziskovalci pripisali celoviti obravnavi, ki je temeljila na geriatrični oceni, in le v manjši meri na zgolj spremenjeni antihipertenzivni terapiji.

## LITERATURA

1. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation. Dosegljivo 15.11.2015 s spletne strani: <https://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>.
2. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1777-803.
3. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145-54.
4. American Diabetes Association. (10) Older adults. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl): s67-s9.
5. Sirois C, Couture J, Grégoire JP. Acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular diseases in older patients with diabetes: do the benefits overcome the risks? *Ther Adv Drug Saf*. 2012; 3: 21-6.
6. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 211-8.
7. Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, Odén A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18: 1143-9.
8. Wilmot KA, Khan A, Krishnan S, Eapen DJ, Sperling L. Statins in the elderly: a patient-focused approach. *Clin Cardiol*. 2015; 38: 56-61.
9. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE. Dosegljivo 19.11.2015 s spletne strani: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-recommendations>.
10. Meneilly GS, Knip A, Tessier D. Diabetes in the Elderly. *Can J Diabetes*. 2013; 37 (Suppl): s184-s90.
11. Trimble L, Sundberg S, Markham L. Value of the clock drawing test to predict problems with insulin skills in older adults. *Can J Diabetes*. 2005, 29: 102-4.
12. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61: 2020-6.
13. Lampela P, Lavikainen P, Huupponen R, Leskinen E, Hartikainen S. Comprehensive geriatric assessment decreases prevalence of orthostatic hypotension in older persons. *Scand. J. Public Health*. 2013; 41: 351-8.
14. CDC - Distribution of Age at Diagnosis - Age at Diagnosis - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.htm>.

15. CDC - Median Duration by Age of Diabetes - Duration of Diabetes - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 15.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/duration/fig4.htm>.
16. CDC - Percentage Using any Diabetes Medication by Age - Treating Diabetes - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 15.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/meduse/fig4.htm>.
17. CDC - Rate per 1,000 Diabetic Population by Age - Hyperglycemic Crisis - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hyperglycemia/fig5byage.htm>.
18. CDC - Rate per 1,000 Diabetic Population by Age - Hypoglycemia - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hypoglycemia/fig5byage.htm>.
19. CDC - Percentage with Heart Disease or Stroke by Age - Cardiovascular Disease - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/cvd/fig4.htm>.
20. CDC - Incidence per 100,000 Diabetic Population by Age - End-Stage Renal Disease - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/esrd/fig6.htm>.
21. CDC - Rate per 1,000 Diabetic Population by Age - Lower Extremity Amputation - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/lea/fig4.htm>.
22. CDC - Percentage of Adults with Diabetes by Age - Visual Impairment - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/visual/fig3.htm>.
23. CDC - High Blood Cholesterol By Age- Self-Reported Risk Factors - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: [http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/table8\\_2a.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/table8_2a.htm).
24. CDC - Hypertension By Age - Self-Reported Risk Factors - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: [http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/table8\\_1a.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/table8_1a.htm).
25. Vischer UM, Perrenoud L, Genet C, Ardigo S, Registe-Rameau Y, Herrmann FR. The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010; 27: 918-24
26. Sanz Paris A, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Martín Á, Matia P; Study VIDA group. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 592-9.
27. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60: 1157-62.
28. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older Women With Diabetes Have a Higher Risk of Falls A prospective study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1749-54
29. Lipscombe LL, Jamal SA, Boot, GL, Hawker GA. The Risk of Hip Fractures in Older Individuals With Diabetes A population-based study. *Diabetes Care.* 2007; 30: 835-41.
30. Chau PH, Woo J, Lee CH, Cheung WL, Chen J, Chan WM, et al. Older people with diabetes have higher risk of depression, cognitive and functional impairments: implications for diabetes services. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15: 751-5.
31. Bogner HR, Morales KH, Post EP, Bruce ML. Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (prospect). *Diabetes Care.* 2007; 30: 3005-10.

32. Munshi M, Capelson NP, Grande L, Lin S, Hayes M, Milberg W, et al. Cognitive Dysfunction Is Associated With Poor Diabetes Control in Older Adults. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1794-9.
33. CDC - Percentage of Any Mobility Limitation, by Age - Limitations in Mobility - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: [http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mobility/health\\_status/fig3.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mobility/health_status/fig3.htm).
34. CDC - Percentage by Age - Instrumental Activities of Daily Living - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/activities/fiADLByAge.htm>.
35. CDC - Percentage by Age - Activities of Daily Living - Data & Trends - Diabetes DDT. Dosegljivo 14.11.2015 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/activities/fADLByAge.htm>.
36. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48: 937-42.
37. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2009; 30: 834-9.
38. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1145-51.
39. Majer IM, Nusselder WJ, Mackenbach JP, Klijs B, van Baal PH. Mortality Risk Associated With Disability: A Population-Based Record Linkage Study. *Am J Public Health*. 2011; 101: e9-e15.
40. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
41. ADVANCE Collaborative Group et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
43. ACCORD Study Group et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-85.
44. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007; 370: 829-40.
45. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; 27: 1360-9.
46. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.
47. Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, Ishii M. Comparison of strict- and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS. *Hypertens Res*. 2010; 33: 1124-8.
48. Jansen J, McKinn S, Bonner C, Irwig L, Doust J, Glasziou P, et al. Systematic review of clinical practice guidelines recommendations about primary cardiovascular disease prevention for older adults. *BMC Fam Pract*. 2015; 16: 104.
49. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 2090-9.
50. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with

cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338: b2376.

51. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

52. Kim CA, Kim DH. Statins Provide Less Benefit in Populations with High Noncardiovascular Mortality Risk: Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63: 1413-9.

53. Standards of Medical Care in Diabetes—2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl): s4.

54. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, Bauduceau B, Verny C, Chamontin B, Le Floch JP, Gerodiab Study Group. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2014; 63: 176-82.