

# Specifika diabetu ve stáří

**MUDr. Markéta Kubíčková**

III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Diabetes mellitus (DM) představuje významný celosvětový problém, zejména proto, že jeho výskyt neustále narůstá. Je to dáno jednak prodlužující se průměrnou délkou života, ale také převládajícím životním stylem, který je charakterizován nízkou fyzickou aktivitou a vysokoenergetickou stravou. V současné době je v ČR již celkem přes 900 tisíc pacientů s diabetem a z toho více než třetina jsou pacienti patřící do geriatrické kategorie (1). Narůstá i výskyt diabetických komplikací. Jedná se na jedné straně o změny mikrovaskulární, pro diabetes mellitus specifické (retino, neuro, nefropatie), na straně druhé jsou diabetici více ohroženi chorobami kardiovaskulárními (ischemickou chorobou srdeční, aterosklerózou končetinových tepen a cévním onemocněním mozku), srdečním selháním a náhlou srdeční smrtí (2, 3, 4). Situaci komplikují navíc často přítomné kognitivní poruchy a deprese (5, 6). Navíc výpadky paměti a zhoršení zraku zhoršují výsledky léčby DM. Obecně existují dvě kategorie geriatrických pacientů, a to nemocní, kteří jsou zdatní, bez závažných komorbidit, a nemocní křehcí, s výrazným omezením soběstačnosti. Léčba obou těchto skupin pacientů se zásadně liší (9). Zatímco zdatní pacienti mohou být léčeni stejně jako pacienti mladšího a středního věku, pacienti křehcí vyžadují vysoce individuální přístup preferující zejména bezpečnost léčby s volnějšími cíli (7, 8).

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, geriatric, komplikace, křehký pacient, léčebné cíle.

## Specifics of diabetes in old age

Diabetes mellitus (DM) is a major global problem, especially as its incidence continues to increase. This is due both to the increasing life expectancy and also to the prevailing lifestyle, which is characterized by low physical activity and high-energy diets. Currently, there are over 900,000 patients with diabetes in the Czech Republic, and more than one third of these patients are in the geriatric category (1). The incidence of diabetic complications is also increasing. These are, on one hand, microvascular changes specific to diabetes mellitus (retino, neuro, nephropathy), on the other hand, diabetics are more at risk of cardiovascular diseases (ischemic heart disease, atherosclerosis of extremity arteries and cerebral vascular disease), heart failure and sudden cardiac death (2, 3, 4). In addition, often present cognitive disorders and depression complicate the situation (5, 6). In addition, memory loss and visual impairment worsen the results of DM treatment. Generally, there are two categories of geriatric patients, namely patients who are proficient, without severe comorbidities, and those who are fragile, with a significant reduction in self-sufficiency. The treatment of these two groups of patients is fundamentally different (9). While proficient patients can be treated in the same way as younger and middle-aged patients, fragile patients require a highly individualized approach favoring in particular the safety of treatment with looser goals (7, 8).

**Key words:** diabetes mellitus, geriatrics, complications, frailty, treatment goal.

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických poruch, které jsou charakterizovány hyperglykemií. Tato je způsobena buď nedostatečnou sekrecí inzulínu slinivkou, nižším

efektem inzulínu v periferních tkáních a nebo kombinací obou poruch.

Chronická hyperglykemie vede k rozvoji mikrovaskulárního poškození, a to retinopatie, neuropatie a nefropatie, ale také přispívá spolu

s dyslipidemií, hypertenzí a kouřením k rozvoji změn makrovaskulárních. Diabetici mají zvýšené kardiovaskulární riziko (2, 3, 4).

Geriatrická populace je heterogenní. Panují kontroverze o věkové hranici, ale nejčastěji je

geriatrický pacient (senior) definován jako člověk starší 65 let (1).

### **Z diabetologického hlediska členíme geriatrickou populaci takto (1):**

- Pacienti jinak zdraví, bez komplikací diabetu s dobrou životní prognózou – tedy soběstační, v dobrém funkčním stavu.
- Pacienti s komorbiditami s horší životní prognózou, z geriatrického hlediska křehcí s omezenou soběstačností.
- Pacienti nesoběstační vyžadující dlouhodobou péči.
- Pacienti s kognitivním deficitem.

Zvláštní skupinu pacientů tvoří nemocní s krátkou životní prognózou.

## **Diagnostika**

Bez ohledu na věk platí pro klasifikaci diabetes mellitus stejná diagnostická kritéria.

### **Diabetes mellitus může být diagnostikován pomocí stanovení glykemie v žilní plazmě třemi různými způsoby (1, 10, 11):**

- přítomností klasických příznaků diabetu + náhodné glykemie  $\geq 11,1$  mmol/l,
- glykemií nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l,
- glykemií ve 120. minutě oGTT  $\geq 11,1$  mmol/l.

## **Epidemiologie**

Populace světa stárne, lidé starší 60let tvoří 15 %. Odhaduje se, že 20 % starších lidí má diabetes mellitus a stejné procento má diabetes ještě nediodagnostikovaný (12).

V ČR je dle dostupných údajů z roku 2017 více než 900 tisíc diabetiků, z toho více než třetina je starší 65 let (1, 13).

## **Patofyziologie DM ve vyšším věku**

Patofyziologie DM 2. typu je vícefaktoriální. Roli hraje genetický podklad, s věkem klesající sekrece inzulínu a inzulínová rezistence. Podkladem inzulínorezistence je často ve vyšším věku centrální obezita, způsobená nízkou fyzickou aktivitou a nevhodnou stravou. Diskutuje se ale i o řadě dalších faktorů, jako je např. arginin vasopresin a jeho C-terminální fragment (Copeptin), který mění citlivost na inzulín ovlivněním glykogenolýzy v játrech a sekrece glukagonu (14, 15), o vlivu vitamínu D (deficience vitamínu D je spojována s inzulínorezistencí,

obezitou a osteoporózou) (16, 17, 18), hypomagnezémii (asociována se špatnou metabolickou kontrolou a s vyšším rizikem vývoje pozdních mikrovaskulárních komplikací – retinopatie, nefropatie a syndromu diabetické nohy) (19, 20). Bohužel se dosud nepodařilo prokázat, že by ovlivnění hladin mikronutrientů či arginin-vasopresinu mělo vliv na rozvoj a kontrolu DM 2. typu ve stáří.

## **Symptomy**

Příznaky rozvinutého diabetu jsou ve stáří poněkud odlišné oproti jedincům mladšího věku. Je to dáno sníženým pocitem žízně a vyšším renálním prahem pro glukózu (21). Proto typické osmotické příznaky, jako je polyurie, polydypsie a žížeň, u starších jedinců obvykle při hyperglykémii chybí. Mnohem častěji je přítomna únava, hypotenze, inkontinence, zhoršení kognitivních funkcí, deprese a demence. Nezřídka mohou být první příznaky při manifestaci diabetu způsobeny již přítomnými komplikacemi – neuropatií (bolest, parestezie končetin), nefropatií, recidivujícími urogenitálními infekty či kožními problémy.

## **Komplikace**

Starší diabetici mají podobné spektrum mikro- i makrovaskulárních komplikací jako mladší pacienti, ale jejich kardiiovaskulární riziko je vyšší. Z důvodu akcelerované aterosklerózy je u starších osob s DM často přítomna ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody a srdeční selhání (23).

Mortalita starších diabetiků je vyšší než je tomu u vrstevníků bez diabetu. Diabetici jsou obvykle polymorbidní a jsou u nich obvykle častěji přítomné kognitivní poruchy, Alzheimerova demence, deprese, inkontinence, sarkopenie, poruchy rovnováhy, pády (22).

Zhusta jsou i přítomny poruchy smyslové, zejména poruchy zraku. Tyto jsou způsobené nejenom diabetickou retinopatií, ale i kataraktou, glaukomem, hypertenzní angiopatií. Tato onemocnění jsou u diabetiků vyššího věku častější oproti osobám bez diabetu (24, 25). Omezení až ztráta zraku významně zhoršuje kvalitu života, limituje léčbu a zásadně zvyšuje riziko komplikací.

## **Léčba DM ve stáří**

Základem terapie jsou tak jako u mladších pacientů režimová opatření, která zahrnují výživové poradenství, motivaci k pravidelné fyzické

aktivitě (optimální je chůze), optimalizaci metabolické kontroly a prevenci komplikací.

Součástí léčby starších diabetiků je kromě korekce hyperglykemie také terapie dyslipidemie, arteriální hypertenze a léčba komorbidit.

## **Fyzická aktivita u geriatrických pacientů**

Pravidelná fyzická aktivita přispívá k zlepšení glykemické kontroly i k celkové zdatnosti pacienta i ve vyšším věku, což bylo pozorováno například v rámci projektu DPP (Diabetes Prevention Program) (26). Nejstarší skupina pacientů v tomto programu (osoby 60 let při náboru) nejvíce profitovala stran kompenzace glykemie při pravidelné pohybové aktivitě (cvičení 150 minut týdně) a dietě s omezením tuků (low fat diet) – ve srovnání s mladšími účastníky. Tato data ukazují, že i starší člověk může příznivě reagovat na vhodnou úpravu životního stylu (26, 27).

Na základě těchto výsledků je doporučeno motivovat starší nemocné k pravidelné fyzické aktivitě (ideálně každodenní) v maximální intenzitě, kterou jim umožní aktuální zdravotní stav. U křehkých nemocných je samozřejmě nutno brát ohled na možné poruchy rovnováhy spojené s rizikem pádu, na stupeň srdečního selhání, riziko úrazu nebo vzniku syndromu diabetické nohy při přítomné diabetické neuropatii apod. (Je žádoucí vhodná obuv, opora, doprovod). Nemocní se závratěmi nebo nízkou svalovou silou by měli cvičit pod vedením zkušeného fyzioterapeuta (27, 28).

Cvičení působí blahodárně na řadu poruch, zejména zvyšuje svalovou sílu, snižuje kardiiovaskulární riziko, pravidelný přiměřený trénink snižuje riziko závratí a pádů a snižuje výskyt deprese (29, 30).

U starších nemocných je doporučován silový trénink v kombinaci s aerobním cvičením (31).

## **Podpora výživy ve stáří**

Ve stáří jsou častěji přítomny poruchy výživy. K jejich vzniku přispívají změny chuťových vjemů ve vyšším věku, defektní chrup, zažívací obtíže, nižší chuť k jídlu, nezřídka i bohatá farmakoterapie. Významnou roli hraje i snížená schopnost obstarání potravin a vaření, neúmyslně vynechaná (zapomenutá) jídla při kognitivních poruchách. Proto dietní doporučení musí být velmi individuální, s ohledem na stav a životní podmínky konkrétního nemocného. Edukace zaměřená na dietu musí být rovněž individua-

lizovaná, konkrétní, srozumitelná a doporučení musí být pro pacienta snadno realizovatelná. V některých případech může být vhodná doplňková enterální výživa ve formě sippingu nebo podávání výživových doplňků (bílkovin, sacharidů, vitaminů) (32).

## Farmakoterapie DM ve stáří

Léčba DM vychází ze společných doporučených postupů z roku 2018 dle ADA/EASD.

Měla by být dostatečně efektivní, ale zejména bezpečná. Preferovány jsou lékové skupiny s nízkým rizikem hypoglykemií. Snahou je vyhnout se polypragmazií.

## Metformin

Lékem první volby je i u starších pacientů metformin. Jedná se o lék ze skupiny biguanidů, jehož hlavním mechanismem účinku je potlačení glukoneogeneze v játrech (35) a zvýšení periferní inzulínové senzitivity v kosterních svalech. Metformin dále zvyšuje tvorbu endogenního GLP1 (36, 37), nezvyšuje syntézu ani sekreci inzulínu (35). Z mechanismu účinku vyplývá jeho větší vliv na zlepšení glykemie na lačno, menší vliv na glykémii postprandiální. Riziko hypoglykemie je velmi nízké. Je vhodný u starších pacientů, pokud není přítomna kontraindikace.

## Kontraindikace metforminu

Nejobávanější komplikace s vysokou mortalitou je metforminem indukovaná laktátová acidóza (33), která vzniká při nerespektování kontraindikací, kterými jsou: pokročilá stadia chronického onemocnění ledvin (CKD 4 a 5), selhání jater, nestabilní srdeční selhání, sepse, alkoholismus, aplikace i.v. jodové kontrastní látky, větší chirurgické zákroky (35).

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, s GFR nad 60 ml/min. není nutná redukce dávky metforminu. Při poklesu GFR pod 60 ml/min snižujeme dávku na polovinu. Metformin je kontraindikován při GFR pod 30 ml/min (33).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky při terapii metforminem patří gastrointestinální – dyspepsie, průjmky, meteorismus. Metformin interferuje se vstřebáváním vit. B12 a může být příčinou deficitu vit. B12, který může vyvolat periferní neuropatii a anemii (34) a vede k zhoršení kognitivní dysfunkce u starší populace (34).

Počáteční dávka metforminu je 500 mg 1x denně, s jídlem, a postupně pozvolně navyšování

dle tolerance až do maximální dávky 2000 mg / den v průběhu několika týdnů. Další zvyšování dávky nad 2000 mg nemá již vliv na zlepšení glykemie, ale má větší potenciál nežádoucích účinků.

Opatrnou titrací lze předejít rozvoji vedlejších nežádoucích účinků. Ze stejného důvodu se preferují lékové formy s postupným uvolňováním (XR formy).

## DPP4 inhibitory – gliptiny

Gliptiny patří mezi oblíbená antidiabetika u geriatrických pacientů, zejména pro jejich bezpečnost a výbornou snášenlivost s minimem nežádoucích účinků. Mohou být použity v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem nebo inzulímem. Jsou váhově neutrální, nezpůsobují hypoglykemie (38). Randomizovanými klinickými studiemi byla potvrzena jejich kardiiovaskulární bezpečnost.

Studie TECOS (sitagliptin), EXAMIN (alogliptin), CAROLINA (linagliptin).

## GLP 1 agonisté

Exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid.

Patří mezi účinná moderní antidiabetika s výborným bezpečnostním profilem, co se hypoglykemií týká. Kromě zlepšení glykemií také způsobují snížení chuti k jídlu, zpomalují vyprazdňování žaludku a vedou k váhovému úbytku, což je výhodné u obézních zdatných pacientů. Dle analýzy dat z randomizovaných studií je u starších osob zejména dobře tolerovaný liraglutid. Je zde ale nutná redukce dávky při renálním onemocnění. Vhodná je pomalejší titrace (2–4 týdny) s menším množstvím nežádoucích účinků (39). GLP-1 analoga mají navíc neuroprotektivní efekt a měla by být zvažována u osob s neurodegenerativními chorobami (42). Naproti tomu u křehkých pacientů, kde pokles hmotnosti představuje riziko, tato léková skupina vhodná není.

## Inhibitory Na-glu transporteru typu 2 – glifloziny

Empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin patří mezi nejnovější antidiabetika, jejichž mechanismem účinku je inhibice zpětné resorpce glukózy v tubulech ledvin. Tím je způsobena glukosurie, pokles glykemie a zlepšení kompenzace diabetu, ale také pokles arteriálního TK a váhový úbytek. Jako léková skupina jsou preferována u nemocných s DM 2. typu, kteří mají zvýšené

riziko srdečního selhání. Dle velkých kardiiovaskulárních studií (EMPAREG-OUTCOME – empagliflozin, CANVAS – canagliflozin, DECLARE – dapagliflozin) byl prokázán jejich kardiiovaskulární benefit.

Dlouhodobá bezpečnost (výskyt dehydratace, genitálních a močových infekcí, pádů) je u starších diabetiků dle randomizovaných studií podobná jako u pacientů mladších. U pacientů starších 75 let se jejich použití dle SPC nedoporučuje (40, 41).

## Inzulín

Inzulínová léčba je často u starších pacientů odkládána pro obavy z hypoglykemie. Aplikace inzulínu, výpočet a úprava dávky inzulínu vyžaduje určité schopnosti a může být ve vyšším věku pro nemocného obtížná (43). Proto jsou preferovány u geriatrických nemocných jednodušší inzulínové režimy s fixní dávkou inzulínu (44). Výhodné je použití dlouze působícího inzulínového analoga – podávaného 1x denně, nejlépe ráno. K aplikaci pak lze využít členy rodiny a nebo personál agentury domácí péče. Nejnižší riziko hypoglykemií je při použití tzv. bazálních inzulínových analogů druhé generace – koncentrovaného glarginu 300 µl/ml a nebo inzulínu degludec (50).

Oblíbená je kombinace perorálního antidiabetika ze skupiny DPP4 inhibitorů (gliptiny) a dlouze působícího inzul. analoga podávaného 1x denně (s nebo bez metforminu).

Při nutnosti intenzifikace inzulínové léčby lze použít premixované inzuliny podávané 2x denně.

## Deriváty sulfonylurey

V současnosti je odklon od používání derivátů sulfonylurey u starších pacientů pro vysoké riziko hypoglykemie (45).

Výskyt hypoglykemií je častou komplikací používám derivátů sulfonylurey a je neřídka důvodem hospitalizace ve stáří (46) zejména u pacientů nad 75 let (47). Proto je nutno tuto lékovou skupinu užívat s opatrností a po eventuelním výskytu hypoglykemií pátrat při každé návštěvě.

V terapii je snaha vyhnout se hlavně dlouze působícím preparátům (glibenclamid, glyburid). S opatrností lze použít nízkou dávku krátce působícího glimepiridu (1–3 mg/den) nebo glipizidu (2,5 mg před hlavním jídlem) (45).

## Nejčastější příčiny vzniku léky indukované hypoglykemie ve vyšším věku:

- Vynechání jídla

- Zvýšená fyzická aktivita, cvičení
- Zvýšený příjem alkoholu
- Zhoršení renálních funkcí
- Kardiální dekompenzace
- Gastrointestinální choroby – dyspepsie, zvracení, průjem
- Současná terapie salicyláty, sulfonamidy, warfarinem
- Po návratu z hospitalizace (48)

## Glinidy – krátce působící sekretagoga

Repaglinid, nateglinid – zvyšují sekreci inzulínu, podobně jako deriváty sulfonylurey, ale jejich efekt je krátkodobý. Proto je riziko hypoglykemie při jejich užívání nižší. U starších pacientů je možno tyto léky s opatrností použít. Dávkují se 1–3x denně půl hodiny před jídlem (49).

## Thiazolidindiony

Pioglitazon – jediný zástupce dostupný v ČR je lék, který významně snižuje inzulínovou rezistenci, která je často přítomna u diabetiků 2. typu, kteří současně trpí obezitou. Bohužel vede k retenci tekutin, otokům a nežádá k manifestaci srdečního selhání, proto není u starších diabetiků doporučen (1).

## Monitoring léčby ve vyšším věku

Monitoring glykemií je nezbytný pro dosažení stanovených cílů léčby i z hlediska bezpeč-

nosti léčby, zejména z důvodu prevence a časné diagnostiky hypo- i hyperglykemií (1).

Základem je selfmonitoring glykemií glukometrem v domácím prostředí – buď pacientem samotným, nebo s pomocí rodiny či personálem home care. Tento je doplňován stanovením glykovaného hemoglobinu v 3–6měsíčních intervalech.

Cíle léčby jsou u starších nemocných stanovovány přísně individuálně s ohledem na komorbiditu a celkový zdravotní stav. Léčba by měla být nejen efektivní, ale zejména bezpečná. Nasazování a titrace léčby musí být šetrná a pozvolná. Cíle léčby jsou volnější než u pacientů mladých (1, 51).

## Screening komplikací

Diabetici jsou ohroženi vznikem mikrovaskulárních komplikací – retino, nefro a neuropatie.

Jejich přítomnost ovlivňuje a komplikuje terapii.

Kontroly očního pozadí v arteficiální mydriaze doporučujeme 1x ročně, kontroly mikroalbuminurie 2x ročně. Kontroly renálních funkcí minimálně 1x ročně, při již přítomné nefropatii častěji, většinou každé 3 měsíce (1).

Kontroly nohou by měly být součástí každé diabetologické kontroly. Při přítomné diabetické neuropatii doporučujeme preventivní diabetickou obuv a doporučujeme každodenní kontroly nohou pacientem samotným a nebo členem rodiny. Přítomnost autonomní neuropatie signalizuje zvýšené kardiovaskulární riziko (1).

## Geriatrické syndromy a diabetes

Často přítomné geriatrické syndromy zahrnují kognitivní poruchy, deprese, inkontinenci, zvýšené riziko pádů a chronickou bolest. Tyto vedou k nižší adhezenci k terapii, k častějšímu výskytu hypoglykemií a zhoršení glykemické kontroly.

Starší pacienti jsou často ve vyšším riziku polypragmatie, spojeným s rizikem lékových interakcí a zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. Polypragmatie vede i k zvýšené zátěži pacienta, je provázená větším výskytem chyb při užívání léků. (zapomenuté nebo zdvojené dávky léků).

## Závěr

Prodlužující se průměrná délka života a sedavý životní styl zvyšují a dále budou zvyšovat prevalenci diabetu u starších osob. Významné procento DM ve vyšším věku uniká časné diagnóze, zejména proto, že symptomy bývají obvykle nespecifické. Na druhou stranu senioři bývají často polymorbidní a riziko vzniku komplikací je u nich zvýšené. Proto má význam včasná diagnostika, která je možná prostřednictvím systematického screeningu poruch metabolismu glukózy a jejich adekvátní intervence. Vyšší věk automaticky není důvodem k laxní léčbě a nedostatečné kompenzaci DM. Efektivní léčbou lze mnohdy zabránit zhoršení stavu a ztrátě soběstačnosti nemocných.

## LITERATURA

1. Svačina Š, Jurašková B, Karen I. Diabetes mellitus. Léčba u starších pacientů v ČR. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství, Praha 2014, novelizace 2019
2. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 2342
3. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008; 26: 77–82.
4. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. Int J Diabetes Mellitus. 2010; 2: 61–63.
5. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301(15):1565
6. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern Med 2013; 173: 1300.
7. American Diabetes Association. 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41: S119.
8. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes, Global Guideline <https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20Guideline%20for%20Older%20People.pdf> (Accessed on February 24, 2014).
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of

- hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015; 58:429.
10. American Diabetes Association, Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018, Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13–27.
11. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 1): S62–67.
12. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>.
13. Zdravotnictví ČR:Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007-2016. <https://www.uzis.cz>
14. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Copeptin, insulin resistance and risk of incident diabetes in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3332–3339.
15. Enhörner S, Struck J, Wirfält E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96: E1065–1072.
16. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012: 634195
17. Li YX, Zhou L. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2015; 61: 35–38.

18. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: Link between osteoporosis, obesity, and diabetes? Int J Mol Sci. 2014; 15: 6569–6591.
19. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: A review. Biol Trace Elem Res. 2010; 134: 119–129.
20. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16: 1000–1003.
21. Chau D, Edelman SV. Clinical management of diabetes in the elderly. Clin Diabetes. 2001; 19: 172–175.
22. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. PLoS One. 2014; 9: e98630.
23. Altabas V. Diabetes, endothelial dysfunction, and vascular repair: What should a diabetologist keep his eye on? Int J Endocrinol. 2015; 2015: 848272.
24. Becker C, Schneider C, Aballéa S, et al. Cataract in patients with diabetes mellitus – incidence rates in UK and risk factors. Eye (Lond)2018; 32: 1028
25. Horwitz A, Petrovski BÉ, Torp-Pedersen C, Kolko M. Danish Nationwide Data Reveal a Link between Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, and Glaucoma. J Diabetes Res 2016; 2016: 2684674.
26. Wing RR, Hamman RF, Bray GA, et al. Achieving weight

- and activity goals among diabetes prevention program lifestyle participants. *Obes Res* 2004; 12: 1426.
27. Christmas C, Andersen RA. Exercise and older patients: guidelines for the clinician. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 318.
28. Karani R, McLaughlin MA, Cassel CK. Exercise in the healthy older adult. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10: 269.
29. Morey MC, Pieper CF, Crowley GM, et al. Exercise adherence and 10-year mortality in chronically ill older adults. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1929.
30. Heath JM, Stuart MR. Prescribing exercise for frail elders. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 218.
31. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769.
32. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med*. 2002; 34(2): 252.
33. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Predisposing factors and outcome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30: 78–83.
34. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J*. 2010; 103: 265–267.
35. Goodarzi, M.O., Bryer-Ash, M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 654–665
36. Bailey, C.J., Turner, R.C. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334: 574–579
37. Mannucci, E., Ognibene, A., Cremasco, F., Bardini, G., Menicucci, A., Pierazzo, E. et al, Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001; 24: 489–499
38. Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 1647–1656.
39. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥65 and <65 years of age: A pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9: 423–433
40. Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, Iwasaki M, Seino Y. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: Considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 795–800
41. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2014; 5: 854–859.
42. Duarte AI, Candeias E, Correia SC, Santos RX, Carvalho C, Cardoso S, et al. Crosstalk between diabetes and brain: Glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832: 527–541
43. Benroubi M. Fear, guilt feelings and misconceptions: Barriers to effective insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(Suppl 1): S97–99.
44. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, et al. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1023.
45. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11.
46. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1116.
47. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002.
48. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681.
49. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1918.
50. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale JF. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1564.
51. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429.