

## ¿Con qué estrategias farmacológicas contamos para el tratamiento de la diabetes en el contexto de la fragilidad?

Laura Romera Liébana

Especialista MFyC, Unidad de Atención Domiciliaria Teladoc Health, Barcelona

Diego Murillo García

Especialista MFyC, Centro de Salud Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz

Ane Urbina Juez

Especialista MFyC, Centro de Salud Sopela, Bizkaia

### RESUMEN

Es habitual asumir que la fragilidad y la senectud van siempre de la mano en muchos de los pacientes que atendemos. Sin embargo, como médicos, nuestra labor es desvincular este binomio aparentemente indisoluble y crear conciencia sobre la potencial fragilidad en pacientes jóvenes, de la misma manera que se puede reconocer robustez en la senilidad.

La fragilidad es un fenómeno dinámico que puede manifestarse en ciertos momentos de la vida de una persona, como también puede retroceder hacia una mayor robustez y, finalmente, volver a avanzar hacia estados más frágiles, todo ello bajo circunstancias específicas.

El manejo de la diabetes mellitus (DM) en personas con fragilidad representa un reto para el profesional debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, los factores psicosociales involucrados, el coste económico y la diversidad actual en las opciones de tratamiento. Se deben tener en cuenta los principios de hiperglucemia, normoglucemia e hipoglucemia en el tratamiento farmacológico, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir los eventos adversos.

En personas mayores con DM y fragilidad, el metabolismo glucídico se ve afectado por el envejecimiento fisiológico, la disfunción mitocondrial y la resistencia a la insulina. La fragilidad puede cambiar la dinámica insulina/glucosa y favorecer una menor hiperglucemia. Algunos pacientes pueden experimentar una resolución espontánea de la hiperglucemia y normalización de los niveles de hemoglobina glicosilada debido a la desnutrición y pérdida de masa muscular.

Además, el riesgo de hipoglucemia es mayor en personas mayores con fragilidad y DM debido a potenciales interacciones de los fármacos antihiper-glucemiantes con otros medicamentos, a hospitalizaciones recurrentes y a la insuficiencia orgánica propia del envejecimiento. Este incremento en el riesgo de hipoglucemia, a su vez, puede provocar caídas, discapacidad y pérdida de calidad de vida. La hipoglucemia puede ser un predictor y consecuencia de la fragilidad.

El objetivo terapéutico planteado a los pacientes con fragilidad –máxime en aquellos donde se combine esta y la edad avanzada– debe ser: a) prevenir la discapacidad, b) evitar el riesgo de hipoglucemia y c) eludir el sobretreatmento. Se recomienda una terapia personalizada, la desintensificación de pautas complejas y la cautela al prescribir medicamentos en personas con fragilidad y deterioro cognitivo, procurando un equilibrio entre el control glucémico y la seguridad.

En definitiva, el manejo de la DM en personas con fragilidad, especialmente aquellas de edad avanzada, requiere un enfoque individualizado y consideraciones especiales debido a la relación bidireccional entre la DM y la fragilidad. Es necesario un enfoque holístico y personalizado basado en la evaluación geriátrica integral y la participación del paciente y cuidadores.

**Palabras clave:** fragilidad, diabetes mellitus tipo 2, envejecimiento, opciones de tratamiento.

**Keywords:** frailty, type 2 diabetes, aging, treatment choices.

## INTRODUCCIÓN

No podemos obviar que la fragilidad, síndrome complejo multisistémico que aumenta la vulnerabilidad al deterioro funcional y eventos adversos en salud<sup>1</sup>, suele asociarse a la edad avanzada, aunque esta no es condición *sine qua non* para que aparezca y se desarrolle. Otras entidades comórbidas como es el desorden metabólico generado por la DM –también relacionada con el envejecimiento– actúan como promotor de fragilidad y, por tanto, de la discapacidad y mortalidad<sup>2</sup>.

El manejo de la DM en personas con fragilidad establecida constituye un auténtico reto por los siguientes motivos<sup>3,4</sup>:

- La heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas.
- La diversidad de factores psicosociales involucrados en la relación bidireccional dm-fragilidad.
- El coste económico que supone la atención sanitaria de ambos trastornos.
- La disponibilidad de recursos.
- Las opciones de tratamiento en cada territorio, que pueden ser muy variables.

Por ello, un abordaje holístico, precoz y adaptado de la DM en función de la presencia y el grado de fragilidad ha de ser el paradigma conductor de su adecuado tratamiento.

## PRINCIPIOS GENERALES DE UNA TERAPIA ADECUADA EN PERSONAS CON DM Y FRAGILIDAD

En el tratamiento de la persona con fragilidad y DM (PFDM), sea cual sea su edad cronológica, debe priorizarse esencialmente la premisa de *primum non nocere*, esto es, el sentido de no maleficencia. Así, la terapia integral ofrecida a estas personas (farmacológica y no farmacológica) ha de ser siempre individualizada. En el caso de ser una PFDM el cuidado se basará en la valoración geriátrica integral (VGI), una herramienta de evaluación multidimensional (dominios físico, cognitivo, psicológico, funcional y social) que implica a numerosos profesionales de la salud (médicos, enfermeras, psicoterapeutas, trabajadores sociales, fisioterapeutas, farmacéuticos y un largo etcétera). La toma de decisiones en la PFDM se debe compartir con el paciente y el/los cuidadores para mejorar su calidad de vida y su estado funcional<sup>4</sup>.

A la hora de afrontar un manejo personalizado de la DM en personas frágiles nos topamos con que la inmensa mayoría de estudios al respecto se centran únicamente en la edad como

parámetro, refiriéndose a la población mayor como aquella a partir de los 65 años, sin tener en cuenta la edad biológica en sí misma. A su vez, la investigación específica de DM en personas envejecidas también se ha visto abocada al edadismo, de manera que esta subpoblación suele estar infrarrepresentada en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)<sup>5</sup> y, sin embargo, es uno de los segmentos etarios más amplios en las sociedades occidentales.

Por este motivo, las evidencias en el tratamiento farmacológico de diabetes que aquí se aportan quedan restringidas a resultados parciales de ECAs o revisiones determinados por la edad avanzada de los pacientes más que por la fragilidad *per se*.

## Consideraciones especiales del metabolismo glucídico en personas con DM y fragilidad en edad avanzada

La aparición o progresión de la DM y la fragilidad en las personas mayores suele ser poliédrica, definida por la combinación de muchos factores: genética, otras comorbilidades asociadas con sus correspondientes tratamientos que pueden interactuar entre sí y predisponen a la aparición de diabetes, determinantes sociales y económicos relacionados con la edad y la nutrición, así como la inequidad en su abordaje clínico según las circunstancias políticas de cada país<sup>5,6</sup>.

## Principios de la hiperglucemia en las personas mayores con DM y fragilidad

El envejecimiento fisiológico es responsable de la alteración de la homeostasis de la glucosa: por un lado, produce una disminución de la fase inicial secretora de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, que se traduce en un incremento del 1-2% en miligramos de la glucemia en ayunas por cada década<sup>6</sup>; por otro lado, el paso del tiempo contribuye a la disfunción mitocondrial celular y a la aparición del estrés oxidativo que, a su vez puede conducir a la obesidad sarcopénica (sarcopenia y aumento relativo de la grasa visceral), aumentando la resistencia a la insulina (RI). Esta falta de sensibilidad a la hormona origina un aumento del 15% en los niveles de glucosa posprandial<sup>7</sup>. La frecuente falta de ejercicio físico o la disminución de su práctica por las limitaciones impuestas por la vejez, además de posibles trastornos nutricionales, son causas añadidas que promueven el aumento de la RI<sup>8</sup>. Se sabe que la RI aumenta con la edad, pero llama la atención que solo hasta los 85-90 años. Posteriormente se produce una mejora significativa en la respuesta de los tejidos a la insulina, comparable con personas de 20 a 30 años<sup>9</sup>. Un estudio epidemiológico demostró que la frecuencia de la aparición de DM en personas centenarias es casi un 50% menor que en personas de entre 65 a 84 años<sup>9,10</sup>.

Por su parte, la fragilidad se caracteriza por la pérdida de peso que puede aumentar también la sensibilidad a la insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa elevada en DM debido a la pérdida de grasa visceral, de manera que la aparición de la fragilidad puede revolucionar la dinámica metabólica insulina/glucosa y puede cambiarla a una dirección que favorezca una menor hiperglucemia<sup>11</sup>.

### Principios de la normoglucemia en las personas mayores con DM y fragilidad

Este punto arranca del hilo anterior, y se sustenta en el concepto inglés *burnt-out diabetes*, o “diabetes agotada”, en relación con la condición en que la diabetes asociada a la fragilidad por desnutrición proteico-energética y pérdida de masa muscular puede llevar a la resolución espontánea de la hiperglucemia y a la normalización de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)<sub>12</sub>. En un estudio de cohortes de dos años de seguimiento realizado en Estados Unidos en 23.618 pacientes con DM y enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a hemodiálisis<sup>13</sup>, un tercio de ellos presentaron niveles normales o bajos de HbA1c (< 6%), y aquellos que tenían una HbA1c < 5% tuvieron menor supervivencia; parece ser que esta mayor mortalidad en los pacientes con normoglucemia por “diabetes agotada” (comparada con los pacientes que se mantenían con hiperglucemia) se podía deber al componente de fragilidad en relación a la desnutrición, pérdida de masa muscular o sarcopenia que sufrían el 18-75% de ellos<sup>14</sup>. Por lo tanto, las enfermedades crónicas de “desgaste” de órgano, como la ERC, que conducen casi inexorablemente a la fragilidad, pueden alterar la historia natural de la DM de un curso progresivo a uno regresivo<sup>11</sup>. El estudio mencionado resaltó que los beneficios de reducir la glucemia disminuyen cuando se desarrolla fragilidad, lo que respalda la hipótesis de que la hiperglucemia tiende a disminuir con la presencia de fragilidad. En otro estudio de cohortes –con un seguimiento de 5,6 años– de una población con DM tipo 2 (DM2) y una edad promedio de 73,7 años, la metformina, en comparación con las sulfonilureas, se asoció con un 30% menos de riesgo de mortalidad en aquellos sin diagnóstico de fragilidad, mientras que no se relacionó significativamente con una disminución del riesgo de mortalidad en aquellos con marcadores relacionados con fragilidad. La razón de riesgo (RR) para el uso de metformina frente a sulfonilureas fue de 0,69 (IC del 95%: 0,60-0,79;  $p < 0,001$ ) en pacientes sin fragilidad y de 0,92 (IC del 95%: 0,90-1,31;  $p = 0,19$ ) en aquellos que tenían fragilidad, lo que sugiere que el efecto beneficioso de la metformina en la reducción de la hiperglucemia y la mortalidad se atenúa en PFDM<sup>15</sup>. Por otro lado, existe la hipótesis de que la fragilidad aumenta la resistencia a

la insulina y, por lo tanto, aumenta la hiperglucemia, pero no se ha confirmado en ECAs con tamaño muestral adecuado<sup>11,16</sup>. De hecho, parece que la resistencia a la insulina aumenta, en todo caso, en personas mayores frágiles solo cuando presentan obesidad abdominal, mientras que esta resistencia es la misma en personas mayores con fragilidad no obesas en comparación con personas mayores sanas<sup>17</sup>. Además, la fragilidad en algunos pacientes con diabetes se asocia con una fuerza muscular más débil en lugar de una menor masa muscular, y este fenómeno sería el responsable de una menor sensibilidad a la insulina<sup>18</sup>. Sería la cara de la otra moneda que se comenta al final del punto anterior.

### Principios de la hipoglucemia en las personas mayores con DM y fragilidad

Los adultos mayores con DM tienen un mayor riesgo de hipoglucemia por muchas razones: el uso de algunos fármacos antihiperglucemiantes muy potentes en contexto de objetivos glucémicos ambiciosos, aunque desajustados; las interacciones inadecuadas de tales fármacos hipoglucemiantes con otros medicamentos usados en enfermedades comórbidas; las hospitalizaciones recurrentes que revelan una fragilidad subyacente<sup>19</sup>; y la insuficiencia orgánica global progresiva (especialmente la renal y la cognitiva) propia del envejecimiento sistémico<sup>20</sup>.

Es más, los eventos de hipoglucemia ocurren frecuentemente en personas mayores con DM que no toman ningún medicamento hipoglucemiante<sup>21</sup>, fenómeno que podría estar relacionado con la desnutrición y el efecto de la fragilidad en estos pacientes.

Por añadidura, en el tratamiento de la DM2 en PFDM muchas hipoglucemias son asintomáticas debido al defecto disautonómico, de manera que no se manifiestan los síntomas de alarma adrenérgicos, o estos quedan enmascarados por otras enfermedades, como el deterioro cognitivo y la dificultad de algunos pacientes para comunicarse, aumentando la peligrosidad de las hipoglucemias, que pueden no ser detectadas a tiempo<sup>22</sup>.

Además, la fragilidad por sí misma se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia<sup>11</sup>, lo que conduce, a su vez, a una mayor probabilidad de caídas, discapacidad y pérdida de calidad de vida<sup>23</sup>.

Por otra parte, la hipoglucemia es un predictor del desarrollo de fragilidad de la misma manera que la fragilidad puede conducir a la hipoglucemia, perpetuando un círculo vicioso<sup>11</sup>. Así, el análisis del estudio ADVANCE mostró que, si bien la hipoglucemia grave contribuye a resultados adversos, esta no es la causa de tales efectos devastadores, sino que probablemente la hipoglucemia se comporte solo como un marcador de vulnerabilidad<sup>24</sup>.

### CRITERIOS RACIONALES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON FRAGILIDAD Y EDAD AVANZADA

En base a las distintas facetas de comportamiento glucémico en fragilidad descritas en los apartados anteriores, se pueden establecer un conjunto de premisas o **recomendaciones generales** a la hora de pautar **terapia farmacológica en el manejo de la DM en personas frágiles de edad avanzada**:

- En los adultos mayores con DM2 que por sus características se encuentren en un mayor riesgo de hipoglucemia, se prefieren aquellos fármacos con el **menor riesgo de hipoglucemia**<sup>25</sup>.
- El **sobret ratamiento** en diabetes es común en los adultos mayores y **debe evitarse**<sup>25</sup>.
- En caso de tener que **intensificar** la terapia antihiper glucemiantes por requerirse un objetivo glucémico particular se prefiere un **manejo farmacológico escalonado personalizado** en **colaboración** con el paciente y sus cuidadores<sup>26</sup>.
- Se recomienda la **desintensificación (o simplificación)** de pautas complejas para reducir el riesgo de hipoglucemia y polifarmacia, siempre que respete dentro de lo posible el objetivo individualizado de HbA1c consensuado con el paciente<sup>25</sup>.
- Se ha de ser especialmente **cauto** a la hora de pautar medicación antihiper glucemiantes en personas mayores con fragilidad y deterioro cognitivo, ya que la presencia de **demenia** en contexto de fragilidad incrementa el riesgo de hipoglucemias<sup>27</sup>.

Como se infiere de los últimos puntos, la mayor parte de las indicaciones farmacológicas en pacientes mayores con DM y frágiles giran en torno a la **evitación de las hipoglucemias**. No obstante, el control intensivo de la glucemia con regímenes que incluyen insulina y sulfonilureas en adultos mayores con condiciones médicas complejas o muy evolucionadas es muy común en la práctica clínica<sup>28</sup>.

Las guías de práctica clínica (GPC) coinciden en señalar el especial cuidado en la prescripción, el ajuste posológico y la monitorización farmacológica en este tipo de población<sup>5,25,29-32</sup>. La clave es siempre establecer objetivos metabólicos individualizados y ajustarlos periódicamente en función de la evolución del paciente, del grado de sarcopenia, de la descompensación de sus enfermedades crónicas coexistentes, de la aparición de nuevas patologías, de la disfunción cognitiva y del estado funcional en cada etapa vital.

Precisamente, del delicado y singular equilibrio entre la sensibilidad y la resistencia a la insulina en PFDM, sujetos al dinamismo tan cambiante corporal y fisiológico, surgen los extremos de dos fenotipos metabólicos<sup>33</sup>. Sus características ya se compartieron en el artículo inaugural de este suplemento y marcan dos tendencias diferenciales de tratamiento farmacológico (Tabla 1).

Más compleja es la valoración del equilibrio entre el coste de los nuevos medicamentos y el beneficio global que pueden suponer para este tipo de pacientes por la limitación en su esperanza de vida. Si bien se convierte al profesional médico en gestor de salud en todos los aspectos, no siempre se le otorga la libertad de prescripción de las novedades farmacológicas en aras de una racionalización de los recursos económicos de cada comunidad, aun con la evidencia de beneficios clínicos a corto, medio y largo plazo de esas nuevas incorporaciones de moléculas, todavía por explorar de manera sistemática en PFDM.

### EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS ACTUALES EN EL USO DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN PFDM Y FRAGILIDAD: UN RETO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Si bien existen aproximaciones más o menos claras sobre objetivos glucémicos en adultos mayores con fragilidad<sup>15,25,29,31,34,35</sup>, sigue faltando una GPC formal para saber cómo alcanzarlos desde un punto de vista farmacológico. Esto se debe a que la mayor parte de la evidencia hoy día deriva de subanálisis en las poblaciones ancianas con DM, con mayor o menor comorbilidad, sin tener en cuenta específicamente la fragilidad en el diseño como base de tales investigaciones.

Aquí se recogen las evidencias actuales, muy limitadas en lo que respecta a fragilidad, para una prescripción racional en el manejo farmacológico antihiper glucemiantes en personas mayores con DM2, según la farmacopea de la que disponemos a día de hoy en España (Tabla 2):

### CONCLUSIÓN

Muchos adultos mayores con DM2 que actualmente tienen criterios de fragilidad requirieron en su momento terapias farmacológicas más intensivas, cuando todavía gozaban de mejor salud; otros, también frágiles, son dados de alta desde el hospital con tratamientos como la insulina o sulfonilureas, ya que durante el ingreso prevalece –aspecto cuestionable– la exigencia de controlar estrictamente sus niveles glucémicos

**Tabla 1.** Conceptos generales en la terapia farmacológica según fenotipo metabólico en fragilidad con DM2.

Desnutrición anoréxica (tendencia a la hipoglucemia)	Obesidad sarcopénica (tendencia a la hiperglucemia)
<b>La metformina se puede considerar como tratamiento hipoglucemiante de primera línea en personas mayores con DM2, si <math>FG \geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	
Desintensificación progresiva de la terapia antihiper-glucemiante.	Intensificación progresiva de los antihiper-glucemiantes en caso de ser necesario.
Los hipoglucemiantes reductores de peso no son adecuados.	Los hipoglucemiantes reductores de peso pueden ser adecuados.
En pacientes seleccionados, la insulina puede ser segura en términos de hipoglucemia, siendo preferible de tipo basal en regímenes simplificados, por su efecto anabolizante.	Si se requiere, es preferible el tratamiento con hipoglucemiante/s oral/es no promotores de ganancia ponderal, en lugar de insulina basal para evitar su efecto anabolizante.
Nota: si se requiere la administración de análogos de insulina de acción rápida, debe administrarse después de las comidas según sea necesario dependiendo del control posprandial, para tener en cuenta la ingesta calórica variable e impredecible cuando se produce fragilidad.	
En caso de requerir ajustar HbA1c por no estar en objetivo, se deben evitar fármacos potencialmente generadores de hipoglucemias (sulfonilureas) y apostar por los estabilizadores de peso (iDPP-4).	En sujetos concretos con IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> que requieran ajuste de HbA1c y en quienes haya mala tolerancia o falta de respuesta a otros agentes, se puede considerar un arGLP-1 como terapia de segunda o tercera línea.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa de tipo 4; IMC: índice de masa corporal; arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

Fuente: Sinclair A *et al.*<sup>5,33</sup> y Strain *et al.*<sup>34</sup>

por procesos intercurrentes (infecciones, por ejemplo) que provocan niveles de glucosa en sangre atípicamente altos; esto provoca pautas de insulinización basal-plus o bolo-basal agresivas, cuando podrían plantearse otras opciones más conservadoras<sup>56</sup>. Sucede que, posteriormente, por inercia, tales pautas de insulinización más intensiva no se llegan a modificar en Atención Primaria, de manera que estos pacientes son “peligrosamente” sobretratados. En otras situaciones encontramos que, adultos con fragilidad de edad más avanzada, comienzan a recibir ayuda para tomar sus medicamentos, o son ingresados en centros sociosanitarios o residencias, de manera que la adherencia al tratamiento que antes podía ser deficiente, mejora repentinamente, lo que puede conllevar a la aparición de hipoglucemias<sup>57</sup>.

Es por eso que los profesionales sanitarios, y en especial los de Atención Primaria –responsables de cuidar a los pacientes frágiles y vulnerables en la comunidad– deben considerar a cada persona con DM de manera holística, individual, evitando el sobretratamiento y ajustando la terapia (farmacológica y no farmacológica), simplificándola a su funcionalidad física y mental.

La simplificación de las terapias en los pacientes más vulnerables, la reducción de dosis, e incluso la interrupción definitiva de algunos fármacos hipoglucemiantes no nos ha de causar temor, ya que es factible hacerlo sin deterioro del control glucémico y priorizando así la calidad de vida de la persona que no su mero control glucémico.

## ¿Con qué estrategias farmacológicas contamos para el tratamiento de la diabetes en el contexto de la fragilidad?

**Tabla 2.** Principales características de las moléculas comercializadas actualmente para el control glucémico en adultos de edad avanzada con algunos aspectos de fragilidad.

Familia farmacológica • Mecanismo de funcionamiento • Efecto sobre HbA1c	Ventajas	Desventajas	Precaución / Contraindicaciones
<p><b>Metformina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altera la energía de las células mitocondriales para inhibir la gluconeogénesis, se opone a la acción del glucagón y aumenta la sensibilidad a la insulina.</li> <li>- Reduce HbA1c → -2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo de hipoglucemia.</li> <li>• Terapia estándar bien establecida y generalmente bien tolerada.</li> <li>• Beneficio CV potencial demostrado en el estudio UKPDS<sup>6</sup>.</li> <li>• Fácilmente combinable con otras terapias antidiabéticas.</li> <li>• Bajo coste.</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del apetito.</li> <li>• Trastornos GI.</li> <li>• La pérdida de peso moderada observada en algunas personas puede ser indeseable en fragilidad.</li> <li>• Posible asociación con deficiencia de vitamina B12.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicado en ERC grave:</li> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir dosis a la mitad si FG &lt; 45 ml/min.</li> <li>- Retirar si FG &lt; 30ml/min.</li> </ul> <li>• Debe utilizarse con precaución en personas con insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, debido al mayor riesgo de acidosis láctica.</li> </ul>
<p><b>Secretagogos:</b></p> <p><b>Sulfonilureas (SU) y glinidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulan la secreción de insulina pancreática independientemente de la concentración de glucosa en sangre.</li> </ul> <p><b>SU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducen HbA1c → 1-2%.</li> </ul> <p><b>Glinidas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acción más rápida y corta que las SU.</li> <li>- Actúan preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial.</li> <li>- Reducen HbA1c → 0,5-1,5%.</li> </ul>	<p><b>SU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se pueden combinar con otras terapias antidiabéticas.</li> <li>• Disminuyen las complicaciones microvasculares de la DM2<sup>36</sup>.</li> <li>• Bajo coste.</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul> <p><b>Glinidas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repaglinida: apta en ERC G1-G3b.</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul>	<p><b>SU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• Alta potencia hipoglucemiante (más riesgo de hipoglucemia) si hay pérdida de peso por sarcopenia (por mayor sensibilidad a la insulina).</li> </ul> <p><b>Glinidas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderado riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• Mayor coste que SU.</li> </ul>	<p><b>SU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar la glibenclámid (gliburida) por mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con gliclazida y glimepirida<sup>37</sup>.</li> <li>• Hipoglucemias por SU &gt; glinidas.</li> <li>• Inducen ganancia de peso.</li> <li>• Se desaconsejan en pacientes con ERC o hepática, si administración simultánea con otros antidiabéticos orales o insulina, tras alta hospitalaria reciente en edad avanzada, si ingesta reducida y el uso de ≥ 5 fármacos (inducen más hipoglucemias)<sup>38</sup>.</li> <li><b>Glibenclámid:</b> contraindicada si FG &lt; 60 ml.</li> <li><b>Gliclazida y glipizida:</b> precaución si FG 45-60, contraindicada si FG &lt; 45.</li> <li><b>Glimepirida:</b> precaución si FG 60-30, contraindicada si FG &lt; 30<sup>40</sup>.</li> <li>• Se desaconsejan si alto RCV.</li> <li>• Múltiples interacciones medicamentosas: salicilatos, dicumarínicos, sulfonamidas, fibratos, alopurinol, metotrexato, diuréticos, betabloqueantes, corticoides.</li> </ul> <p><b>Glinidas (repaglinida):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por glinidas &lt; SU en mayores con patrones erráticos de comida<sup>39</sup>.</li> <li>• En ERC: precaución si FG &lt; 30 ml/min.</li> <li>• Inducen ganancia de peso.</li> <li>• Contraindicada su asociación con gemfibrozilo y otros medicamentos que activen o inhiban el citocromo P450.</li> <li>• En caso de administración: 15 min antes de las comidas.</li> </ul>

Familia farmacológica • Mecanismo de funcionamiento • Efecto sobre HbA1c	Ventajas	Desventajas	Precaución / Contraindicaciones
<p><b>Inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbosa):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloquean la hidrólisis de polisacáridos en glucosa y otros monosacáridos y reducen así la absorción de glucosa en el intestino sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.</li> <li>- Efecto más marcado en la glucosa posprandial.</li> <li>- Reducen HbA1c → 0,4-0,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy bajo riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• Se puede usar con ERC si FG &gt; 25 ml/min.</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia GI.</li> <li>• Dosificación compleja.</li> <li>• Poca potencia hipoglucemiante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicada en diálisis.</li> <li>• Puede alterar los niveles de digoxina y de acenocumarol.</li> </ul>
<p><b>Praglitazona:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta la expresión celular de transportadores transmembrana de glucosa, mejorando así la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa.</li> <li>- Reducen HbA1c → 0,5-1,5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• Reducción de la mortalidad por todas las causas<sup>41</sup>.</li> <li>• Potencial beneficio CV en prevención secundaria<sup>42</sup>.</li> <li>• Bien tolerada GI.</li> <li>• Actúa sobre la dislipemia (aumenta cHDL, disminuye TGC).</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retención hídrica: puede exacerbar la IC.</li> <li>• Se relaciona con aumento del riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caídas.</li> <li>- Fracturas si osteoporosis basal (por disminución de masa ósea).</li> <li>- Edema macular.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En ERC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución si FG &lt; 60 ml/min y uso concomitante con insulina.</li> <li>- Contraindicada si FG &lt; 30 ml/min.</li> </ul> </li> <li>• No iniciar si IC NYHA III y IV.</li> <li>• Debate en curso sobre el riesgo de cáncer de vejiga.</li> <li>• Aumento ponderal dosis dependiente (variable interindividuos)</li> </ul>
<p><b>iDDP-4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhiben la descomposición de GLP-1 endógeno (este estimula la secreción de insulina dependiendo de la glucosa e inhibe la secreción de glucagón).</li> <li>- Reducen HbA1c → 0,7%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy bajo riesgo de hipoglucemias → probado formalmente en adultos mayores<sup>43</sup>.</li> <li>• Efecto neutro sobre el peso.</li> <li>• Seguros en todas las etapas de ERC (incluso diálisis, salvo saxagliptina), a la dosis apropiada (linagliptina no requiere ajuste renal).</li> <li>• Escasos efectos secundarios (bien tolerados).</li> <li>• Administración por vía oral (también en solución oral).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poca potencia hipoglucemiante.</li> <li>• Efecto neutro (salvo saxagliptina) sobre eventos CV (muerte CV, IAM, ictus, hospitalización por IC), en comparación con iSGLT-2 y arGP-1<sup>44</sup>.</li> <li>• Relativamente caros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar saxagliptina en IC por riesgo aumentado de hospitalización por IC<sup>45*</sup>.</li> </ul>

## ¿Con qué estrategias farmacológicas contamos para el tratamiento de la diabetes en el contexto de la fragilidad?

Familia farmacológica - Mecanismo de funcionamiento - Efecto sobre HbA1c	Ventajas	Desventajas	Precaución / Contraindicaciones
<p><b>iSGLT-2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo renal, bloqueando la reabsorción de glucosa, lo que conduce a un aumento en la eliminación de glucosa en la orina y a una diuresis osmótica.</li> <li>- Reducen HbA1c → 0,7-1%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy bajo riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• Los CVOTs han demostrado mayor reducción en eventos CV mayores sobre todo en ancianos no frágiles en comparación con los jóvenes, con enfermedad CV aterosclerótica establecida<sup>46</sup>.</li> <li>• Disminuyen el riesgo de hospitalización por IC<sup>44</sup>, de primera elección en IC con FE reducida o preservada.</li> <li>• Reducen la progresión del daño renal en ERC<sup>40,47</sup>.</li> <li>• Resultados que muestran seguridad y eficacia en estudios sobre población mayor hasta 80 años.</li> <li>• Fácilmente combinable con otras terapias antidiabéticas.</li> <li>• A valorar individualmente si pautar en obesidad sarcopénica.</li> <li>• Administración por vía oral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden reducir peso (1,8-2 kg, a expensas especialmente de masa grasa), por lo que valorar inicio en caso de sarcopenia.</li> <li>• Efecto hipotensor (disminución media de la PAS de -4,5 mmHg) por diuresis osmótica (riesgo de deshidratación) → en fragilidad descartar la existencia de hipotensión ortostática.</li> <li>• Poliuria → potencial incremento de incontinencia urinaria.</li> <li>• Mayor frecuencia de ITUs y micosis genital respecto a otros antidiabéticos, aunque no más frecuente que en edades más jóvenes<sup>48</sup>.</li> <li>• Su efecto hipoglucemiante decae si FG &lt; 60 ml/min.</li> <li>• Poca frecuencia de cetoadicidosis normoglucémica (evitar en situaciones de ayuno prolongado, consumo elevado de OH, procesos intercurrentes, sospecha de insuficiencia o en LADA, en tal caso, reducir dosis de insulina).</li> <li>• No se observó un impacto notable de los iSGLT-2 en los marcadores del metabolismo óseo<sup>49</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usarlos con precaución: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar pautarlos en pacientes con fenotipo metabólico de desnutrición anoréxica. Uso individualizado.</li> <li>- Ajustar dosis si se combinan con diuréticos del asa (atención a la hipotensión ortostática)<sup>50,51</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Ajuste por ERC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Canagliflozina:</b> FG &gt; 60 ml/min → 100 mg/24 h (esta dosis para pacientes frágiles). FG 60-30 ml/min → 100 mg/24 h FG &lt; 30 ml/min → no iniciar, si prescrito mantener hasta TRS.</li> <li>- <b>Dapagliflozina:</b> FG ≥ 25 ml/min → 10 mg/24 h. FG &lt; 25 ml/min → no iniciar, si prescrito mantener hasta TRS.</li> <li>- <b>Empagliflozina:</b> FG &gt; 60 ml/min → 10-25 mg/24 h. FG 30-60 ml/min → 10 mg/24 h. FG &lt; 20 ml/min → no iniciar, si prescrito mantener hasta TRS.</li> <li>- <b>Ertugliflozina:</b> FG ≥ 45 ml/min → 5-15 mg/24 h. FG 30-45 ml/min → no iniciar, mantener si prescrito hasta 30 ml/min. FG &lt; 30 ml/min → no se recomienda.</li> </ul> </li> </ul>



<p><b>Familia farmacológica</b>  <b>. Mecanismo de funcionamiento</b>  <b>. Efecto sobre HbA1c</b></p>	<p><b>Ventajas</b></p>	<p><b>Desventajas</b></p>	<p><b>Precaución / Contraindicaciones</b></p>
<p><b>arGLP-1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulan la secreción de insulina al unirse al receptor GLP-1, y así inhiben la secreción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico, suprimiendo el apetito. Funcionan de manera dependiente de la glucosa.</li> <li>- Reducen HbA1c ~0,6-1,2%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo de hipoglucemias.</li> <li>• A valorar en obesidad sarcopénica.</li> <li>• CVOTs → beneficios CV en pacientes mayores (no específicamente frágiles) y jóvenes con enfermedad CV ateroesclerótica y con alto RCV.</li> <li>• Efecto nefroprotector.</li> <li>• Posibilidad de administración semanal si inyectable; en caso de uso inyectable, preferible LP semanal (mejor que las de uso diario, para evitar sobrecarga de polifarmacia).</li> <li>• Disponibilidad de formulación oral diaria.</li> <li>• A valorar individualmente si pautar en obesidad sarcopénica.</li> <li>• Propiedades neuroprotectoras en estudio<sup>32</sup>, a considerar en pacientes con DM2 y enfermedades neurodegenerativas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso que puede exacerbar la sarcopenia en fragilidad.</li> <li>• Intolerancia GI (náuseas frecuentes, vómitos, diarreas).</li> <li>• Reducción de apetito que desaconseja su uso en pacientes con hiporexia basal o caquexia.</li> <li>• Riesgo de hipoglucemia aumentada si se asocia a SU.</li> <li>• Precio elevado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitarlos en pacientes frágiles con pérdida de peso inexplicable.</li> <li>• Evitarlos en pacientes con caquexia y con fenotipo metabólico de desnutrición anoréxica o fragilidad moderada-avanzada.</li> <li>• Evitarlos si antecedentes de pancreatitis.</li> <li>• Usarlos con precaución, en general. Uso individualizado.</li> <li>• Si dificultad de desempeño instrumental en pauta inyectable, además de dependencia de cuidador, valorar individualmente si cambiar a formulación oral o suspender.</li> <li>• Valorar ERC para ajustar dosis o interrumpir (procurar la dosis mínima necesaria en caso de necesidad en fragilidad leve):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Dulaglutida</i>:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>FG ≥ 15ml/min → 0,75-1,5 mg/sem.</li> <li>FG &lt; 15ml/min → no iniciar o interrumpir.</li> </ul> </li> <li>- <i>Exenatida LP</i>:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>FG ≥ 30ml/min → 2 mg/sem.</li> <li>FG &lt; 30ml/min → no se recomienda.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <i>Liraglutida</i> (no tan recomendable por uso diario):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prediálisis → 1,2-1,8 mg/24 h.</li> <li>- Diálisis → no se recomienda.</li> </ul> </li> <li>- <i>Lixisenatida</i> (no tan recomendable por uso diario):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- FG ≥ 30ml/min → 20 µg/24 h.</li> <li>- FG &lt; 30ml/min → no se recomienda.</li> </ul> </li> <li>- <i>Semaglutida</i>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prediálisis → 0,5-1 mg/sem (sc). → 7-14 mg/24 h (oral).</li> <li>- Diálisis → no se recomienda.</li> </ul> </li> </ul>

## ¿Con qué estrategias farmacológicas contamos para el tratamiento de la diabetes en el contexto de la fragilidad?

Familia farmacológica • Mecanismo de funcionamiento • Efecto sobre HbA1c	Ventajas	Desventajas	Precaución / Contraindicaciones
<p><b>Insulina exógena:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se une a los receptores de insulina en el hígado para inhibir la gluconeogénesis y la lipogénesis, y se une a los receptores de insulina periféricos (músculo, tejido adiposo) para estimular la captación de glucosa.</li> <li>- Reduce HbA1c → -2%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso por anabolismo (detemir relacionada con un menor aumento de peso, de elección especialmente si la precisa y, además, presenta obesidad sarcopénica).</li> <li>• Económicamente barata (degludec requiere permiso específico por endocrinología, menos barata que otras basales).</li> <li>• Se puede administrar en cualquier estadio de ERC (requiere ajustes de dosis).</li> <li>• Fácilmente combinable con otras terapias antidiabéticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevado riesgo de hipoglucemias (cuanto perfil de acción más "basal" y "ultralento" del análogo, menos hipoglucemias): Más hipoglucemia &gt;&gt;&gt;&gt; Menos hipoglucemia Rápida &gt;&gt; NPH &gt;&gt; Glargina U100 &gt; Detemir &gt; Glargina U300 &gt; Degludec</li> <li>• Exige habilidades visuales, motoras, manuales y cognitivas para su adecuada administración y, en el caso de no tenerlas, de la administración de un cuidador/a.</li> <li>• Requiere de ajustes periódicos: comportamiento farmacodinámico a veces impredecible, por intravariabilidad individual, según estado clínico en cada momento.</li> <li>• Exige controles frecuentes por punción digital.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si inicio de insulina basal: dosis menor eficaz, a razón de 0,1 UI por kg de peso de la persona frágil.</li> <li>• Evitar combinar con secretagogos.</li> <li>• En ERC: a medida que avanzan los estadios, se suele requerir menos dosis de insulina exógena (por menor aclaramiento de la insulina endógena).</li> <li>• El ERC con fragilidad → el riesgo de hipoglucemia es el doble que en la población general<sup>53</sup>.</li> <li>- Si FG entre 15-60 ml/min → reducción del 25 % de la dosis de insulina basal.</li> <li>- Si FG &lt; 15 ml/min → reducción del 50 % de la dosis de insulina basal.</li> <li>• Evitar pautas bolo-basales o insulinas premezcladas. De requerir: insulina prandial → análogos de insulina rápida preferibles a la insulina regular (menor tasa de hipoglucemias).</li> </ul>

HbA1c: hemoglobina glicosilada; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; SU: sulfonilureas; min: minutos; RCV: alto riesgo cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; cHDL: colesterol de alta densidad; TGC: triglicéridos; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: escala de insuficiencia cardíaca basada en la New York Heart Association; IDPP-4: inhibidores de dipeptidil peptidasa tipo 4; IAM: infarto agudo de miocardio; CVOts: ensayos clínicos cardiovasculares; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; EE: fracción de eyección; PAS: presión arterial sistólica; ITUs: infecciones del tracto urinario; LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; OH: alcohol; TRS: terapia renal sustitutiva; arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; LP: liberación prolongada; sem: semana; sc: administración subcutánea, NPH: protamina neutra de Hagedorn, insulina isofánica de Hagedorn, creada por Hans Christian Hagedorn, de acción intermedia que requiere de administración dos veces al día; UI: unidad internacional.

\*Atendiendo a la ficha técnica de otros iDPP-4 cabe mencionar que, para alogliptina, la experiencia en IC congestiva (ICC) de clase funcional NYHA III y IV es limitada y se recomienda tener precaución con estos pacientes<sup>54</sup>, y para vildagliptina, no hay experiencia de su uso en ensayos clínicos en ICC de clase funcional NYHA IV (por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes)<sup>55</sup>.

Fuente: Elaboración propia, información extraída de American Diabetes Association (ADA) 2022 (25), LeRoith *et al.*<sup>29</sup>, Gómez-Peralta *et al.*<sup>33</sup>, Seidu *et al.*<sup>35</sup>, Strain *et al.*<sup>36</sup>, Gómez-Huelgas *et al.*<sup>57</sup>, Meneilly *et al.*<sup>58</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sezgin D, O'Donovan M, Cornally N, Liew A, O'Caioimh R. Defining frailty for healthcare practice and research: A qualitative systematic review with thematic analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* (2019) 92:16-26.
- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.
- Morley JE, Abbatecola AM, Woo J. Management of comorbidities in older persons with type 2 diabetes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18(8):639-45.
- Abd Ghafar MZA, O'Donovan M, Sezgin D, Moloney E, Rodríguez-Laso A, Liew A, O'Caioimh R. Frailty and diabetes in older adults: Overview of current controversies and challenges in clinical practice. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022 Aug 19;3:895313.
- Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Jul;13(6):497-502.
- Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jun;28(6):1498-9.
- Kalra S, Sharma SK. Diabetes in the Elderly. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):493-500.
- Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:261-7.
- Motta M, Bennati E, Capri M, Ferlito L, Malaguarnera M. Diabetes mellitus in the extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008 Feb;43(2):102-5.
- Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Fowler S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Oct;61(10):1075-81.
- Abdelhafiz AH, Koay L, Sinclair AJ. The effect of frailty should be considered in the management plan of older people with Type 2 diabetes. *Future Sci OA.* 2016 Feb 12;2(1):FSO102.
- Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control and burnt-out diabetes in ESRD. *Semin. Dial.* 2010;23:148-156.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care.* 2007;30:1049-1055.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequence. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;42:864-881.
- Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with Type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014;2:1031.
- Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty status and altered glucose-insulin dynamics. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012;67:1300-1306.
- Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ, Gaudreau P, Khalil A, Fulop T, Shatenstein B, Tessier D, Morais JA. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp. Gerontol.* 2009;44:740-744.
- Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1497-1499.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycaemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:1681-1686.
- Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014;174:251-258.
- Aung PP, Strachan MWJ, Frier BM, Butcher I, Deary IJ, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet. Med.* 2012;29:328-336.
- Sinclair AJ. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabet Med.* 2011;28:772-7.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:298-304.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1410-1418.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S195-S207.
- Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the aging patient: A review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* (2016) 315(10):1034-45.
- Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:2263-2272.
- Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of intensive glycemic management in older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1190-1194.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, Hirsch IB, McDonnell ME, Molitch ME, Murad MH, Sinclair AJ. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1520-1574.
- The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
- Gómez-Peralta F, Carrasco-Sánchez FJ, Pérez A, Escalada J, Álvarez-Guisasola F, Miranda-Fernández-Santos C, et al. Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 «Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano», *Revista Clínica Española.* 2022.

33. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Sep;34(9):1949-1967.
34. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. *Diabet Med.* 2018;35:838-45.
35. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, Neijens AMJ, Topsever P, Khunti K. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2022 Apr;16(2):223-244.
36. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.
37. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):616-31.
38. Caya D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 2007;24(10):851-63.
39. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2093-9.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
41. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1221-1238.
42. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
43. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2013 Aug 3;382(9890):409-416.
44. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Apr;150:8-16.
45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
46. Strain WD, Griffiths J. A systematic review and meta-analysis of the impact of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in biologically healthy older adults. *Br J Diabetes.* 2021 Jun;21(1): 30-35.
47. Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019 Apr;45(2):110-121.
48. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, Pomerantz A, Ben-Zvi I, Dankner R, Maor E. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults ( $\geq 75$  years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Jan 24;22(1):16.
49. Wang X, Zhang F, Zhang Y, Zhang J, Sheng Y, Wang W, Li Y. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, BMD, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2023 Sep 11. doi: 10.1007/s00198-023-06908-2. Epub ahead of print. PMID: 37695339.
50. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2118-2125.
51. Evans M, Morgan AR, Davies S, Beba H, Strain WD. The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing.* 2022 Oct 6;51(10):afac201.
52. 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;1832:527-41.
53. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121-7.
54. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. EXAMINE Investigators Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385:2067-76.
55. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H; VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2018 Jan;6(1):8-17.
56. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2021 May;12(5):1227-1247.
57. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, Miranda C, Ena J. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc).* 2018 Mar;218(2):74-88. English, Spanish.
58. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S283-S295.
59. Gracia-Ramos AE. Role of incretin-based therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2020 Mar;11(2):508-509.
60. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2018;32:444-50.