

CONSENSO

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

Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly or frail individuals

2022 update of the 2018 consensus document Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly

Fernando Gómez-Peralta^a, Francisco Javier Carrasco-Sánchez^b, Antonio Pérez^c, Javier Escalada^d, Fernando Álvarez-Guisasola^e, Carlos Miranda-Fernández-Santos^f, José Javier Mediavilla-Bravo^g, Ricardo Gómez-Huelgas^{h*}

^a Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia, Segovia. Sociedad Española de Diabetes (SED), España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona. Sociedad Española de Diabetes (SED), España

^d Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Centro de Salud Ribera del Órbigo, León. Grupo de trabajo de diabetes, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), España

^f Centro de Salud Buenavista Toledo, Toledo. Área Cardiovascular y Diabetes de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), España

^g Centro de Salud Burgos Rural, Burgos. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). CIBER de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), España

*Autor de correspondencia: ricardogomezhueltas@hotmail.com (R. Gómez-Huelgas).

Resumen

La diabetes mellitus (DM) está estrechamente asociada al envejecimiento, siendo una de las enfermedades crónicas más comunes en individuos de edad avanzada. La gran heterogeneidad de la población de edad avanzada con DM tipo 2 (DM2) supone un reto importante para los profesionales de la salud. La elección del régimen terapéutico debe ser individualizada, considerando el estado funcional, la fragilidad y la presencia de comorbilidades, así como las preferencias del paciente y sus cuidadores. El objetivo principal debe ser mantener o mejorar el estado funcional y la calidad de vida, teniendo en cuenta el balance entre los beneficios y los posibles riesgos de los tratamientos e intentando evitar al máximo los episodios de hipoglucemia. Por todo ello, es indispensable disponer de información actualizada y basada en la evidencia científica en esta población que facilite la toma de decisiones.

En 2012 se publicó un artículo de consenso sobre la DM2 en el anciano y en 2018 su posterior actualización. La nueva evidencia sobre la protección cardiovascular y renal de determinados grupos terapéuticos, así como la utilidad de nuevas tecnologías en el manejo de la DM2, entre otros aspectos, hace necesaria una actualización de este documento. En esta actualización se aborda el manejo de la población de edad avanzada o frágil con DM2 teniendo en cuenta la reciente evidencia científica.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 2;

Edad avanzada;

Fragilidad;

Tratamiento antidiabético;

Tecnología aplicada a la diabetes

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is closely associated with aging, being one of the most common chronic diseases in older people. The population with type 2 DM (DM2) is highly heterogeneous, representing an important challenge for healthcare professionals. The therapeutic choice should be individualized, considering the functional status, frailty, the occurrence of comorbidities, and the preferences of patients and their caregivers. The main goal is to maintain or improve the functional status and quality of life, balancing the benefits and risks of treatments and avoiding hypoglycemia episodes. Taken together, it is of capital importance to have updated information based on scientific evidence in this population to facilitate decision making.

A consensus document on the treatment of DM2 in the elderly was published in 2012, followed by an update in 2018. New evidence on the cardiovascular and renal protection of specific therapeutic groups and on the usefulness of new technologies for DM2 management, among other aspects, warrant an update of the present document. In this updated document, we focus on the management of DM2 in frail or elderly individuals, considering the most recent scientific evidence.

Keywords

Type 2 diabetes mellitus;

Elderly;

Frailty;

Antidiabetic treatment;

Technology applied to diabetes

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más comunes en individuos de edad avanzada¹. En Europa, se ha estimado que la prevalencia de la DM2 en personas mayores de 65 años fue del 20,1% en 2019 y se prevé que alcance el 20,5% en 2045². La población mayor de 65 años en España suponía un 19,6% en 2020, de las cuales presentaban DM un 16,7% de personas entre 65 y 74 años y un 19,3% de personas mayores de 75 años^{3,4}.

La población de edad avanzada con DM2 es muy heterogénea a nivel clínico, cognitivo y funcional, requiriendo objetivos y regímenes terapéuticos individualizados⁵. Este reto es aún mayor debido a que esta población presenta un mayor riesgo de muerte prematura, deterioro cognitivo, depresión, caídas y fracturas, además de otras comorbilidades como la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares o la enfermedad renal crónica⁶. Otro de los problemas asociados al envejecimiento es la polifarmacia, que añade una carga importante para las personas y los sistemas sanitarios, e incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas e hipoglucemias⁷.

La elección del régimen terapéutico debe ser individualizada⁸, a partir de una evaluación integral y periódica del estado funcional, la fragilidad y la presencia de comorbilidades⁹, buscando mantener o mejorar la calidad de vida y teniendo en cuenta el balance entre los beneficios y los posibles riesgos de los tratamientos¹⁰⁻¹². La optimización de este proceso también requiere el esfuerzo colaborativo de equipos multidisciplinares y la participación activa de pacientes y cuidadores¹³.

Por todo ello, es indispensable disponer de información actualizada y basada en la evidencia científica que facilite la toma de decisiones en esta población. Sin embargo, los sujetos de edad avanzada son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos, lo que determina que las guías se basen mayoritariamente en la opinión de los expertos y en la extrapolación de datos de poblaciones más jóvenes⁵.

En 2013 se publicó un artículo de consenso de diferentes sociedades científicas españolas sobre la DM2 en el anciano¹⁴, y, en 2018, su posterior actualización¹⁵ incluyendo nuevos grupos terapéuticos. Tras el requerimiento de organismos internacionales de llevar a cabo ensayos de seguridad cardiovascular con los nuevos agentes para el tratamiento de la DM¹⁶, se ha generado nueva evidencia sobre la protección cardiovascular y renal de algunos grupos terapéuticos como los agonistas del receptor del *glucagon-like peptide-1* (arGLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), así como sobre la utilidad de la telemedicina en esta población, entre otros aspectos, que hacen recomendable la actualización de este consenso.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DIANA PARA ESTAS RECOMENDACIONES: PERSONAS DE EDAD AVANZADA O FRÁGILES CON DM2

De acuerdo con el aumento de la esperanza de vida en nuestra población, señalamos como edad de referencia aquella superior a los 75 años. No obstante, la edad cronológica no puede ser el único criterio para definir una población vulnerable y que, por tanto, precisa un manejo diferenciado, sino que también se debe dirigir a aquellos que cumplan criterios de fragilidad o con esperanza de vida reducida (<5 años). Existe evidencia científica suficiente para aconsejar el uso de escalas de despistaje de fragilidad en personas mayores de 70 años¹⁷.

En nuestro documento de consenso previo se utilizaban los criterios de fragilidad de Fried¹⁸ (anexo, tabla suplementaria 1). Sin embargo, la experiencia posterior señala que algunos de los criterios de esta escala son complejos o difíciles de generalizar en la práctica clínica. En aras de facilitar la integración de la valoración de la fragilidad en la práctica clínica general, en este documento se propone por su sencillez el test de cribado FRAIL (anexo, tabla suplementaria 2)¹⁹. Por supuesto, sería aceptable cualquier otra definición de fragilidad consensuada internacionalmente y recomendada por las autoridades sanitarias²⁰.

Para la detección de la sarcopenia se aconseja seguir las recomendaciones del Grupo Europeo de la Sarcopenia en personas de edad avanzada (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP) que sugieren el uso del cuestionario SARC-F (anexo, tabla suplementaria 3) para el cribado y las evaluaciones de fuerza de prensión y el *chair stand test* para el diagnóstico²¹.

La esperanza de vida reducida es un criterio difícil de definir, pese a que existen circunstancias clínicamente definidas que limitan la expectativa de vida, independientemente de la evaluación de la fragilidad en el momento de la evaluación^{9,22}.

Por tanto, definimos la población diana de estas recomendaciones como aquellas personas con DM2 que presenten alguna de las siguientes circunstancias:

- Edad mayor de 75 años
- Fragilidad definida por 3 o más criterios de la escala FRAIL
- Esperanza de vida <5 años

COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES COMUNES EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA O FRÁGILES CON DM2

La fragilidad se caracteriza por síntomas como la astenia, la pérdida involuntaria de peso, la debilidad muscular y la hipoactividad física¹⁸, y es el principal factor de riesgo de discapacidad, dependencia y mortalidad en edades avanzadas y, particularmente, en aquellas con DM2^{23,24}. La detección temprana de la fragilidad y la sarcopenia es clave en la implementación de intervenciones encaminadas a mejorar la nutrición y a promover la actividad física aeróbica y de resistencia²⁵⁻²⁷ que mejoren la autonomía del paciente²⁸. Por otra parte, el deterioro cognitivo y la depresión son más prevalentes en personas de edad avanzada con DM2, complicando el manejo de la enfermedad y disminuyendo la calidad de vida^{9,29}.

Por todo ello, los objetivos del control glucémico deberían adaptarse al estado funcional y cognitivo, y a la presencia de comorbilidades de la persona de edad avanzada con DM.

HIPOGLUCEMIA EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA O FRÁGILES CON DM2

El aumento del uso de insulinoterapia, la presencia de comorbilidades o la polifarmacia hacen a este segmento de la población especialmente vulnerable a los episodios de hipoglucemia³⁰⁻³². El plan de tratamiento debe, por tanto, minimizar su riesgo evitando, en la medida de lo posible, fármacos como los secretagogos (sulfonilureas, glinidas) o la insulina (especialmente las insulinas rápidas)^{9,15,33}.

Ya que el deterioro cognitivo y la demencia son a la vez causa y consecuencia del desarrollo de hipoglucemias³⁴, es recomendable evaluar de manera rutinaria en estas personas tanto la presencia de hipoglucemia como el posible deterioro cognitivo⁹. Es importante remarcar que el estudio ACCORD-MIND no mostró un beneficio en la cognición con una estrategia de control glucémico intensivo³⁵. Pese a esto, un estudio reciente ha mostrado que la aplicación de objetivos glucémicos estrictos era más frecuente en personas institucionalizadas con deterioro cognitivo severo que en aquellas con deterioro cognitivo leve, lo que indica un fenómeno de sobretratamiento en esta población³⁶.

ABORDAJE GENERAL DEL TRATAMIENTO

Existen cuatro premisas generales en el tratamiento de la persona de edad avanzada o frágil con DM2:

1. El tratamiento y los objetivos terapéuticos deberán ser establecidos de manera individual teniendo en cuenta las comorbilidades, el estado funcional y cognitivo, la expectativa de vida, los trastornos afectivos y el apoyo social, siempre garantizando la no discriminación por

la edad del individuo. Estas características se evaluarán de manera periódica y con los cambios en el tratamiento.

2. Es fundamental para una toma de decisiones compartida respetar los deseos, expectativas y capacidades del paciente y/o cuidador, así como discutir las opciones terapéuticas disponibles.
3. Los principales objetivos del tratamiento son preservar la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida de la persona de edad avanzada o frágil con DM2, considerando el balance entre los beneficios y los riesgos del tratamiento.
4. El plan terapéutico debe contemplar el estado evolutivo de la diabetes, las contraindicaciones, los efectos secundarios y las interacciones entre fármacos antidiabéticos.

OBJETIVOS GLUCÉMICOS

La carga implícita y, fundamentalmente, el riesgo de hipoglucemia del tratamiento antidiabético condiciona también el rango glucémico aceptable, que debemos diferenciar del objetivo que queremos alcanzar. En general, los objetivos glucémicos para personas con buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y buena expectativa de vida son similares a los de los adultos jóvenes con DM (HbA1c: <7-7,5%)^{9,37}. En este caso, se deben hacer evaluaciones periódicas de las capacidades del individuo para seguir de manera segura el plan de tratamiento³⁸.

En personas frágiles, es razonable buscar objetivos menos estrictos, como mantener una HbA1c <8,5%^{15,39}, tratando de evitar tanto las hipoglucemias como las hiperglucemias sintomáticas (habitualmente, glucemias >200 mg/dL). En este grupo, deben evitarse los tratamientos con mayor riesgo de hipoglucemia si el paciente se mantiene en el objetivo glucémico establecido. En situación de cuidados paliativos, la prioridad es preservar la calidad de vida y la dignidad, reduciendo la carga y los efectos asociados al tratamiento^{9,15}. Para ello, es necesario simplificar la terapia y adaptarla al objetivo de no poner en riesgo su seguridad clínica, principalmente tratando de evitar las hiperglucemias sintomáticas y las hipoglucemias, así como minimizar el número de controles de glucemia capilar (tabla 1).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Es importante individualizar el plan de alimentación considerando las necesidades, preferencias, así como aspectos culturales y particulares de la persona con DM2 como la disgeusia o la presencia de enfermedades periodontales^{40,41}. Se recomienda un consumo diario de proteína de 0,8 g/kg, tratando

de evitar un aporte excesivo de carne roja por el riesgo de enfermedad renal que puede suponer⁴². Otras conductas que se han de promover en esta población son el abandono de hábitos nocivos como el consumo excesivo de alcohol o el hábito tabáquico⁴³.

Se debe recomendar la realización de actividad física que incluya ejercicios aeróbicos, de resistencia, flexibilidad y balance, por sus beneficios en el control glucémico, la autonomía y la calidad de vida^{42,44}. El estudio multinacional MID-Frail, que incluyó 964 participantes mayores de 70 años, demostró la efectividad de un programa de educación nutricional y de ejercicio estructurado en la mejora de la capacidad funcional de personas frágiles y prefrágiles con DM2⁴⁵, apoyando estas recomendaciones. La combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia se ha mostrado más efectiva que la realización de estas actividades por separado en la mejora del estado funcional y los niveles glucémicos en la población general⁴⁶ y en el grupo de edad avanzada con DM2²⁷.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: PARTICULARIDADES EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA O FRÁGILES CON DM2

Metformina

Este fármaco presenta un riesgo bajo de hipoglucemia y puede ofrecer beneficios en sujetos con enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca estable⁴⁷. Se ha observado una asociación entre niveles circulantes elevados de metformina y la acidosis láctica, aunque esta complicación es poco frecuente⁴⁸. Un estudio sistemático evidenció que el uso de metformina es seguro cuando el filtrado glomerular es ≥ 30 mL/min/1,73 m²⁴⁹. Sin embargo, es importante monitorizar la función renal, ya que su uso está contraindicado en individuos con insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular < 30 mL/min/1,73 m²) y reducir la dosis si el filtrado glomerular es < 45 mL/min/1,73 m²⁵⁰⁻⁵².

La metformina puede causar intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B12, requiriéndose la interrupción o reducción de la dosis en un porcentaje no desdeñable de sujetos^{53,54}. La persona de edad avanzada o frágil tiene una mayor prevalencia de factores que contraindican o limitan la tolerancia a metformina^{48,55}. Por ello, es importante vigilar la aparición de estos efectos adversos y asegurar que existe una buena tolerancia a la metformina, así como monitorizar periódicamente los niveles de vitamina B12. Asimismo, la metformina puede inducir pérdida ponderal en algunas personas, lo que sería indeseable en sujetos frágiles de bajo peso.

Sulfonilureas

Pueden disminuir complicaciones microvasculares asociadas a la DM2⁵⁶ pero presentan riesgo de inducir hipoglucemia grave y aumento de peso¹⁵, por lo que no son recomendables en pacientes frágiles o de edad avanzada. Las sulfonilureas con una duración más corta, como la glimepirida⁵⁷ o la gliclazida^{58,59}, presentan un menor riesgo de hipoglucemia, mientras que la glibenclamida está contraindicada en personas de edad avanzada por su mayor riesgo de hipoglucemia^{60,61}. Los estudios realizados no han demostrado beneficios cardiovasculares en sujetos de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular establecida⁶².

Meglitinidas (glinidas)

Presentan un menor riesgo de hipoglucemias⁶³, especialmente en la persona de edad avanzada o frágil con patrones erráticos de comidas⁶⁴.

La repaglinida puede utilizarse en personas con insuficiencia renal moderada o avanzada⁶⁵. La utilización combinada con gemfibrozilo u otros medicamentos inhibidores del citocromo P450 está contraindicada y, cuando el uso concomitante sea necesario, se debe reducir la dosis y monitorizar la glucemia⁶⁶.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Se ha apuntado su potencial utilidad en poblaciones de edad avanzada^{67,68}, ya que no producen efectos sistémicos ni hipoglucemia. Sin embargo, presentan una eficacia discreta, requieren ser administrados tres veces al día, y están asociados a frecuentes efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea y molestias abdominales), lo que limita significativamente la adherencia cuando el tratamiento es prolongado. También pueden alterar los niveles de digoxina y de acenocumarol y están contraindicados en presencia de cirrosis y de insuficiencia renal avanzada³⁸.

Tiazolidinedionas

La pioglitazona no incrementa el riesgo de hipoglucemia y mejora el perfil lipídico, pudiendo contribuir en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares⁶⁹, con disminución de la mortalidad por todas las causas⁷⁰. También se ha observado que mejora histológicamente la esteatohepatitis no alcohólica en sujetos con prediabetes o DM2⁷¹ y puede usarse en cualquier grado de función renal. Sin embargo, el empleo de pioglitazona está limitado en la persona de edad

avanzada o frágil por sus frecuentes efectos adversos: incremento de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca⁷², mayor riesgo de fracturas⁷³ y posibilidad de acelerar el deterioro cognitivo⁷⁴. Por tanto, si se utilizan, se debe prestar particular atención a aquellos individuos con riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis, caídas o fracturas y/o edema macular^{75,76}. El efecto del uso crónico de la pioglitazona en el incremento del riesgo de cáncer vesical es controvertido^{77,78}.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4)

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) son una opción eficaz y segura a largo plazo en personas de edad avanzada o frágiles con DM2^{79,80}. No inducen hipoglucemias⁸¹ ni ganancia de peso, la tolerancia digestiva es buena y no presentan interacciones medicamentosas significativas^{15,82}. La eficacia y seguridad de vildagliptina⁸³⁻⁸⁵, sitagliptina^{86,87}, saxagliptina⁸⁸⁻⁹⁰, linagliptina⁹¹⁻⁹³ y alogliptina⁹⁴ se ha demostrado en personas de edad avanzada. En un estudio reciente en personas de edad avanzada institucionalizadas, el control glucémico con linagliptina fue no inferior al obtenido con la insulina glargina, con un menor riesgo de hipoglucemias⁹⁵.

Los iDPP-4 han mostrado seguridad cardiovascular⁹⁶ en sujetos con DM2 de alto riesgo cardiovascular^{62,97-100}. En el estudio SAVOR-TIMI, saxagliptina se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca frente a placebo, por lo que su uso debe evitarse en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca⁹⁹.

Estos agentes pueden emplearse en cualquier estadio de la insuficiencia renal crónica sin riesgo de hipoglucemia, aunque requieren un ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal moderada o grave, a excepción de linagliptina (anexo, tabla suplementaria 4).

Agonistas del receptor del glucagon-like peptide-1 (arGLP-1)

Estos agentes han demostrado mejora del control glucémico junto con reducciones de presión arterial y peso¹⁰¹, sin aumento del riesgo de hipoglucemias cuando se administran en monoterapia^{102,103}. Una revisión sistemática¹⁰⁴ evaluó siete ensayos aleatorizados que incluían un total de 56.004 participantes tratados con arGLP-1^{37,105-110}, objetivando una reducción de los eventos cardiovasculares y la mortalidad, sin incremento del riesgo de hipoglucemia severa, pancreatitis o cáncer de páncreas¹⁰⁴. También se ha observado que el tratamiento con arGLP-1 reduce la albuminuria, sugiriendo un efecto nefroprotector¹¹¹ y han demostrado tener un potencial efecto neuroprotector en varios estudios preclínicos en diversas condiciones neurodegenerativas¹¹².

Existen estudios específicos con arGLP-1 en personas de edad avanzada. En un ensayo aleatorizado fase II en sujetos ≥ 70 años (edad media, 74 años) con DM2, lixisenatida fue superior a placebo en el control glucémico y la reducción del peso corporal, con un perfil de seguridad similar al de la población más joven¹¹³. En un análisis combinado de los ensayos SUSTAIN 1-5, semaglutida presentó un perfil de eficacia y seguridad comparable en sujetos ≥ 65 años (edad media, 69 años) y adultos más jóvenes, con mayor incidencia de eventos gastrointestinales en los individuos de mayor edad¹¹⁴. En un análisis exploratorio del estudio LEADER, liraglutida redujo el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo en el subgrupo de sujetos ≥ 75 años (edad media, 78 años)¹¹⁵. El efecto cardiovascular global de esta clase también se ha demostrado en pacientes > 65 años, con una reducción de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular e infarto de miocardio en un metaanálisis reciente¹¹⁶.

Este grupo de fármacos puede administrarse con precaución en personas de edad avanzada, evitando su uso en sujetos con fragilidad y bajo peso debido a la hiporexia y la pérdida ponderal que inducen³³. Al ser administrados por vía subcutánea (excepto semaglutida oral), es importante que el paciente o cuidador presente suficientes habilidades motoras, visuales y cognitivas para su administración⁹. Pese a su elevado coste y los problemas de tolerabilidad digestiva⁴⁸, la ausencia de riesgo en insuficiencia renal y la posibilidad de administración semanal u oral los convierten en opciones muy interesantes en la población de edad avanzada con tolerancia adecuada¹⁰¹, especialmente cuando la pérdida o mantenimiento del peso sea un objetivo prioritario.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

Una de las ventajas de estos agentes es que se administran de manera oral, lo que resulta beneficioso en la población de edad avanzada. La posible pérdida ponderal inducida por estos fármacos debe ser tomada en cuenta en ancianos frágiles de bajo peso¹¹⁷⁻¹¹⁹. No producen hipoglucemias cuando son administrados en monoterapia o en combinación con metformina mientras que presentan riesgo de aparición de hipoglucemias durante el tratamiento concomitante con sulfonilureas o insulina¹²⁰.

Pese a que su capacidad hipoglucemiante depende de la función renal, los ensayos CREDENCE y DAPA-CKD mostraron los beneficios de canagliflozina y dapagliflozina en desenlaces renales en sujetos con enfermedad renal crónica^{121,122} y las guías actuales de la ADA los recomiendan para la prevención de la enfermedad renal crónica en individuos con DM2¹⁰³. También han mostrado beneficios cardiovasculares en sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de alto riesgo vascular, disminuyendo la mortalidad cardiovascular y los ingresos por insuficiencia cardíaca y

mostrando un efecto nefroprotector mediante la preservación del filtrado glomerular^{118,119,123,124}, aunque canagliflozina no se asoció con una disminución en la incidencia global de infarto de miocardio^{125,126}. Este beneficio cardiorrenal fue más potente en la población de edad avanzada respecto a los sujetos más jóvenes en un análisis por subgrupos. Entre los ensayos clínicos incluidos en el análisis sistemático con iSGLT-2, solo se identificó un mayor riesgo de fracturas y amputaciones en el estudio CANVAS con canagliflozina¹¹⁸ mientras que no se encontró en otros estudios como el CREDENCE¹²¹. Por tanto, canagliflozina debería prescribirse con precaución en las personas con DM2 y alto riesgo de amputación¹²⁷, que según los datos reportados¹²⁵ son aquellas con HbA1c >8%, enfermedad vascular periférica y neuropatía o amputación previa.

Pese a que existe cierta evidencia de que los iSGLT-2 pueden ser alternativas ventajosas en personas de edad avanzada sanas, no hay evidencia que apoye su uso en personas frágiles de edad avanzada⁴². En este segmento poblacional, se ha descrito una mayor incidencia de micosis genital (sobre todo en mujeres), de infecciones del tracto urinario^{118,128-132} y de gangrena de Fournier¹³³. Estudios específicos en esta población también mostraron una mayor incidencia de depleción de volumen y de eventos adversos renales con dapagliflozina¹²⁸, canagliflozina^{129,130} y ertugliflozina¹³⁴. En dos análisis exploratorios también se observaron perfiles de eficacia y seguridad similares entre adultos ≥ 65 años y sujetos más jóvenes, excepto por la mayor incidencia de depleción de volumen e infección micótica en sujetos ≥ 65 años^{134,135}. Los iSGLT-2 redujeron desenlaces de fallo cardíaco en pacientes >65 y ≤ 65 años de manera similar en un meta-análisis¹³⁶. Sin embargo, otro meta-análisis mostró que estos agentes reducían las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en personas ≥ 65 años con DM2 y alto riesgo cardiovascular, no siendo este efecto evidente en la población <65 años¹¹⁶. Comparado con los iDPP-4, los iSGLT-2 mostraron una reducción significativa en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en sujetos ≥ 65 años¹³⁷⁻¹³⁹. Debido a que la insuficiencia cardíaca es la enfermedad cardiovascular más frecuente en personas de edad avanzada con DM2, es importante considerar en la elección terapéutica que todos los iSGLT-2 reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con independencia de la existencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular o de insuficiencia cardíaca¹⁴⁰⁻¹⁴². En el caso de la dapagliflozina, la experiencia terapéutica en pacientes mayores de 75 años es limitada por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

En la tabla 2 se muestran los principales resultados cardiovasculares de los estudios con iDPP-4, arGLP-1 y iSGLT-2.

Insulina

Es conveniente individualizar la terapia con insulina mediante una titulación progresiva, teniendo en cuenta que los niveles de HbA1c no son un predictor fiable del riesgo de hipoglucemia^{143–145}. El plan terapéutico también debe considerar las habilidades motoras y cognitivas del paciente o cuidador⁹. Se recomienda mantener el tratamiento con metformina para reducir la dosis requerida de insulina¹⁴⁶.

Insulina basal

En la población vulnerable, se debe evitar la combinación de insulina basal y secretagogos orales (sulfonilureas y meglitinidas) debido al riesgo de hipoglucemias y, en situaciones en las que se consideren necesarios para evitar un deterioro del control glucémico, valorar su sustitución por otras opciones más seguras (iDPP-4, iSGLT-2, arGLP-1)⁹.

En personas de edad avanzada o frágiles son preferibles los análogos de insulina basal debido a su menor riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina humana NPH¹⁴⁷, a pesar de que no han demostrado superioridad en el control glucémico y de su mayor coste^{148–150}. Los análogos basales de segunda generación (glargina U300 y degludec) podrían ser una opción atractiva en personas de edad avanzada dependientes o institucionalizadas¹⁵¹, gracias a su menor tasa de hipoglucemias, principalmente nocturnas, y a su mayor flexibilidad en el horario de administración^{152–154}. Las insulinas basales se consideran efectivas y seguras en pacientes con enfermedad renal crónica¹⁵⁵.

Se debe evaluar de manera periódica que los pacientes o cuidadores sean capaces de administrar el tratamiento de manera segura y monitorizar la glucemia de manera regular^{38,156}.

Insulina rápida

Los análogos de insulina rápida, como la insulina lispro, glulisina, aspart y faster aspart son una opción preferible cuando se requiere insulina prandial¹⁵⁷. El uso de insulinas prandiales debería limitarse en la medida de lo posible en pacientes de edad avanzada^{147,158}.

La pauta basal-bolos, cuando resulte indicada, puede proporcionar un control glucémico adecuado en personas de edad avanzada con DM2 muy evolucionada y mal controlada^{159,160}. Asimismo, las pautas con insulinas premezcladas estarían reservadas, en el mejor de los casos, a personas de edad avanzada con horarios de ingesta y actividad física regulares, debido a su perfil farmacocinético poco flexible¹⁶¹.

Terapias combinadas

En casos en los que la combinación de fármacos antidiabéticos sea una necesidad, la utilización de agentes con diferentes mecanismos de acción puede ser una opción atractiva³⁸, debiéndose tener también en cuenta otros factores como la preferencia del paciente o la presencia de comorbilidades⁴⁸. En situaciones de enfermedad cardiovascular o renal se recomienda la adición de agentes de los grupos terapéuticos arGLP-1 o iSGLT-2⁴⁸.

Por otra parte, la combinación de insulina basal con antidiabéticos orales (salvo las sulfonilureas y las meglitinidas) es una estrategia efectiva en muchos casos ya que reduce los requerimientos de insulina y el riesgo de hipoglucemia^{146,162}. Entre el arsenal terapéutico, los iDPP-4 presentan un riesgo bajo de hipoglucemia y existe amplia experiencia en personas de edad avanzada o con fragilidad, siendo particularmente atractivos en esta población¹⁶³.

Pese a que la terapia combinada de insulina basal y arGLP-1 tiene una gran eficacia en el control glucémico y limita el incremento de peso y la hipoglucemia en comparación con regímenes insulínicos intensivos¹⁶⁴, se tienen que tener en cuenta su coste, posibles problemas de tolerabilidad y su limitada experiencia en personas de edad avanzada o frágiles⁴⁸. En un estudio prospectivo observacional en personas de edad avanzada con DM2, la combinación de arGLP-1 e iSGLT-2 dio lugar a mejoras superiores en cuanto al control glucémico, la reducción del peso y la tensión arterial que cada uno de los agentes por separado¹⁶⁵.

Algoritmos de intensificación y desintensificación

Como norma general, es recomendable iniciar el tratamiento con antidiabéticos a dosis bajas y aumentar la dosis progresivamente, monitorizando la respuesta para minimizar eventos adversos como la hipoglucemia³³. En la población de edad avanzada se consideró tradicionalmente que, debido al tiempo observado en estudios previos para trasladar la mejoría metabólica a cambios clínicos, el tratamiento con fármacos antidiabéticos requería un período de 5 a 10 años para observar beneficios en la prevención de complicaciones^{9,166}. Sin embargo, nuevos fármacos como los arGLP-1 y, sobre todo, los iSGLT-2 han mostrado retrasar eventos cardiovasculares en pocas semanas de uso, en parte por mecanismos independientes del control glucémico, dando lugar a un cambio de paradigma¹⁶⁷ (tabla 2). Estos resultados indican que el tratamiento antidiabético con estas clases farmacológicas puede ser valorado de forma preferente y en individuos con esperanza de vida inferior a la previamente recomendada. De manera general, pueden beneficiarse de la disminución

del riesgo de hipoglucemias, el enlentecimiento de la pérdida de función renal y la reducción del riesgo cardiovascular asociados a estos fármacos, sin notables diferencias en las poblaciones más añosas incluidas en los ensayos realizados⁹. De forma más específica, los arGLP-1 estarían especialmente indicados en casos de obesidad, enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado hasta 15 mL/min/1,73 m²) (fig. 1), mientras que los iSGLT2 son especialmente interesantes en personas cuya prioridad sea la prevención de eventos de insuficiencia cardíaca o renal. En la población de edad avanzada o frágil, pueden considerarse estos tratamientos cuando la expectativa de vida y la ausencia de contraindicación específica lo permitan, incluso de forma independiente de los objetivos generales de control glucémico, valorando sus posibles efectos adversos.

En la figura 1 se propone una estrategia para el inicio e intensificación del tratamiento hipoglucemiante y la terapia con pautas complejas de insulina. El primer paso es valorar la fragilidad en toda persona con DM2 mayor de 70 años. Dependiendo de esta valoración, podemos diferenciar personas que cumplen los criterios de fragilidad de aquellas sin fragilidad o prefrágiles, pero mayores de 75 años. Esta valoración permitirá descartar la presencia de otros criterios de desintensificación (como la esperanza de vida reducida por circunstancias clínicamente definidas), confirmar una HbA1c por encima del objetivo individualizado (tabla 1) y la presencia de comorbilidad cardiorrenal.

En general, se plantea metformina como primera opción y los iDPP-4 como alternativa o en combinación. En casos de enfermedad cardiovascular establecida sin fragilidad y esperanza de vida >5 años, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica deberían valorarse específicamente los iSGLT-2 como alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a metformina y como primera opción de intensificación en combinación. Lo mismo aplicaría para los arGLP-1, indicados en casos de obesidad, enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado >15 mL/min/1,73 m²) (fig. 1).

En el caso de los arGLP-1, las condiciones de reembolso en España y otros países limitan su uso a personas con obesidad (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m²). Adicionalmente, estos fármacos se convierten en una opción muy segura en comparación con la insulina en personas de edad avanzada con adecuada tolerancia, pero con insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular >15 mL/min/1,73 m²). En cualquier caso, deben considerarse las contraindicaciones y riesgos particulares descritos previamente para estos fármacos.

El siguiente escalón terapéutico en personas con y sin fragilidad es la insulina. Se recomienda una dosis inicial más baja (0,1-0,2 UI/kg)¹⁵ que en adultos con DM2, preferentemente como inyección única diaria. Los ajustes de la dosis se realizarán de manera individualizada y gradual, prestando

especial atención a situaciones como la presencia de fragilidad, bajo peso o insuficiencia renal¹⁵. La adición de insulina rápida debe contemplarse como último recurso debido a su complejidad y al considerable incremento del riesgo de hipoglucemia respecto al tratamiento exclusivo con insulina lenta¹⁴⁷. En caso de iniciar el tratamiento con insulina rápida, es recomendable administrarla en la comida principal inicialmente (pauta basal-plus)¹⁶⁷ y seguir añadiéndola en las otras comidas, hasta alcanzar una pauta completa basa-bolos, sólo en caso necesario. En la tabla suplementaria 4 (anexo) se muestran las indicaciones y posología de los tratamientos farmacológicos para la DM2 en sujetos con insuficiencia renal.

Dado que el sobretratamiento en personas de edad avanzada con DM2, fragilidad y multimorbilidad es frecuente¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, en ocasiones es conveniente desintensificar o simplificar la terapia antidiabética de manera segura con el objetivo final de disminuir el riesgo de hipoglucemias, la polifarmacia y la carga de cuidados (fig. 2)^{143,171}. La tabla 3 describe los criterios de desintensificación de la terapia antidiabética en personas de edad avanzada con DM2. La limitada evidencia disponible sugiere que los beneficios de la desintensificación superan a los daños, pero se requiere investigación adicional sobre los métodos de desintensificación más apropiados y beneficiosos en los diferentes escenarios terapéuticos.

La desintensificación de las pautas de insulina complejas en personas con DM2 de edad avanzada o frágiles puede realizarse simplificando la pauta, cambiando de una pauta basal-bolos o con dos o más premezclas a una pauta basal con o sin fármacos no insulínicos. En sujetos con demostrada insulinopenia (péptido C indetectable o historia de cetoacidosis o descompensación grave tras la reducción o retirada de insulina), y en aquellos con diabetes de larga evolución y tratamiento con pautas complejas de insulina por demostrada ineficacia de otras pautas, la desintensificación debería realizarse reduciendo paulatinamente las dosis de insulina con el objetivo de evitar tanto las hipoglucemias como las hiperglucemias graves, y establecer estrategias de monitorización y dosificación lo más simples posibles.

Debe evitarse en cualquier caso la «sobrebasaización», situación que puede sospecharse en pacientes que reciben dosis de insulina basal superior a 0,5 UI/kg, cuando existe una diferencia elevada en los controles glucémicos a la hora de acostarse respecto a los controles basales o post-preprandiales, en casos de hipoglucemia (tanto sintomática como no percibida) o en situaciones de alta variabilidad glucémica⁴⁸. En esa situación, es conveniente valorar asociar a la insulina basal algún fármaco no insulínico o añadir alguna dosis de insulina rápida para mejorar el componente prandial del control glucémico y evitar un alto riesgo de hipoglucemia por una dosis excesiva de insulina basal.

TECNOLOGÍAS Y TELEMEDICINA EN EL MANEJO DE PERSONAS DE EDAD AVANZADA O FRÁGILES CON DM2

A pesar de los indudables beneficios que la telemedicina puede aportar en el manejo de la DM2¹⁷², la evidencia es limitada en personas de edad avanzada o frágiles. Por otra parte, no todos los individuos de edad avanzada tienen destreza en el manejo de nuevas tecnologías y una proporción considerable de ellos presenta deterioro cognitivo¹⁷³.

Entre los avances más significativos en la tecnología aplicada a la DM se encuentran: (1) dispositivos de administración de insulina, como plumas inteligentes o bombas de insulina y sistemas híbridos, y (2) sistemas para la monitorización continua/*Flash* de la glucosa (MCFG)^{172,174}. La combinación de ambos permite además establecer diversos contactos con el paciente, tanto directos (paciente-médico) como múltiples (paciente-cuidador-médico, paciente-médico/sanitario de la institución-médico especialista de referencia, entre otras).

Se han desarrollado recientemente plumas inteligentes o dispositivos que se adhieren a las plumas convencionales convirtiéndolas en inteligentes, permitiendo tener un registro de la dosis administrada y del momento de la administración mediante su conexión por *bluetooth* o *NFC*¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Esta información puede ser compartida automáticamente con el familiar cuidador, o con los profesionales sanitarios, para un manejo más preciso del tratamiento. Algunos disponen de sistemas de alarma que podrían ser útiles en personas de edad avanzada con deterioro cognitivo, y podrían evitar omisiones o errores en la administración de la insulina¹⁷⁴. Sin embargo, se requieren estudios para evaluar su potencial aplicación en la población de edad avanzada.

La utilización de las bombas de insulina en la población con DM2 de edad avanzada tiene una evidencia muy escasa. Las principales limitaciones en esta población son la obtención y mantenimiento de las diferentes partes de la bomba, el incremento del riesgo de cetoacidosis diabética, así como la existencia de limitaciones clínicas (deterioro cognitivo, o problemas de visión o audición) que dificulten el manejo de esta tecnología¹⁷⁴.

La evidencia en esta población es más amplia en el caso de la MCFG. En dos estudios en individuos mayores de 60 años, el uso de esta tecnología se asoció a una reducción de la HbA1c independiente de la edad¹⁷⁸, del tiempo en hipoglucemia y de la incidencia de hipoglucemias graves, y a un aumento del tiempo en rango de buen control^{179,180}. La MCFG también permitió detectar hipoglucemias nocturnas y redujo el número de visitas de enfermería^{181,182}. Un estudio de viabilidad reportó que el sistema *FreeStyle Libre* se aceptó bien en personas de edad avanzada con DM, sin interferir en sus actividades cotidianas, y facilitó la monitorización de la glucosa por parte de los cuidadores¹⁸³.

También se ha reportado en los usuarios de MCFG un mayor estado de bienestar, menor miedo a la hipoglucemia y menor ansiedad asociada a la DM^{184,185}.

En general, una de las mayores ventajas de esta tecnología en personas de edad avanzada es la detección de episodios de hipoglucemia que podrían pasar desapercibidos en las visitas de seguimiento, facilitando la adaptación de los regímenes terapéuticos de manera segura, particularmente en aquellos individuos con deterioro en el reconocimiento de la hipoglucemia¹⁸⁶. Entre los obstáculos principales para la aplicación de la MCFG en la persona de edad avanzada o frágil está la carga que supone la interpretación de la gran cantidad de datos generados, especialmente para profesionales de instituciones sin experiencia previa en estos sistemas. El hecho de poder compartir en tiempo real la información con un servicio especializado podría disminuir esta carga y mejorar el manejo de casos de alta variabilidad glucémica.

Por todo ello, la posibilidad de integrar la MCFG y los dispositivos de almacenamiento automático de datos del tratamiento, junto con otros elementos del control glucémico (actividad física, ingesta, etc.) en sistemas de información digital en red, representa una perspectiva de futuro muy valiosa, tanto para la persona con DM como para sus cuidadores y los profesionales de la salud.

CONCLUSIÓN

El manejo de la persona de edad avanzada o frágil con DM2 debe ser integral, teniendo en cuenta su estado físico, funcional y mental, y considerando sus comorbilidades, mediante una evaluación global periódica. La elección terapéutica también debe tener en cuenta otros factores como la esperanza de vida o la polifarmacia.

Es fundamental que el abordaje terapéutico se haga de manera individualizada, haciendo un balance entre los beneficios del tratamiento antidiabético y sus potenciales riesgos. En este contexto, es importante considerar la nueva evidencia sobre el impacto beneficioso de determinados grupos terapéuticos en comorbilidades comunes como la enfermedad cardiovascular y renal, lo que los convierte en opciones terapéuticas prioritarias en esta población. Los sistemas de monitorización continua de la glucosa representan un avance potencial para mejorar el manejo de la DM y reducir complicaciones en la población de edad avanzada.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Carla Granados de Trialance SCCL por proporcionar asistencia para la redacción y maquetación.

CONFLICTO DE INTERESES

FG-P (Fernando Gómez-Peralta) ha actuado como asesor de Abbott Diabetes, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi; ha sido investigador en ensayos clínicos para Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk y Sanofi; y ha actuado como orador para Abbott Diabetes, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi.

FJ-CS (Francisco Javier Carrasco Sánchez) he realizado tareas de asesoramiento para Boehringer-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, MSD, Janssen; trabajos remunerados para Astra-Zeneca, Boehringer-Lilly, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi; y estudios de investigación para Boehringer-Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi, Janssen.

AP (Antonio Pérez) ha desempeñado actividades como consultor o ha recibido apoyo en investigación, honorarios por conferencias o reembolso de viajes de Sanofi, Almirall, Novo Nordisk, Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Esteve, Gilead, Novartis, Abbott, Amgen, Menarini y Astra Zeneca.

JE (Javier Escalada) ha actuado como asesor de Abbott Diabetes, AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk y Sanofi; ha sido investigador en ensayos clínicos para Eli Lilly y Novo Nordisk; y ha actuado como ponente para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk y Sanofi.

FA-G (Fernando Álvarez-Guisasola) ha actuado como asesor de Sanofi, Novo Nordisk, Mundipharma y Janssen; como orador para Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk y Sanofi; ha sido investigador en ensayos clínicos para Novo Nordisk y MSD.

CM-F-S (Carlos Miranda-Fernández-Santos) ha realizado tareas de asesoramiento para Boehringer-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, MSD, Janssen y Mundifarma

RG-H (Ricardo Gomez-Huelgas) ha realizado tareas de asesoramiento para Boehringer-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, MSD, Janssen; trabajos remunerados para Astra-Zeneca, Boehringer-Lilly, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi; y estudios de investigación para Boehringer-Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi, Janssen.

FINANCIACIÓN

Abbott Diabetes España hizo una aportación económica no condicionada para la asistencia en la redacción médica. La concepción y la interpretación de la evidencia existente se llevó a cabo por los autores.

Bibliografía

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513–30.
2. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108078.
3. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–61.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
5. Munshi MN, Meneilly GS, Rodríguez-Mañas L, Close KL, Conlin PR, Cukierman-Yaffe T, et al. Diabetes in ageing: pathways for developing the evidence base for clinical guidance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):855–67.
6. Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, Duru OK, McEwen L, Karter A, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: Are older adults at higher risk? Results from the translating research into action for diabetes study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(6):1017–22.
7. Sinclair A, Dunning T, Rodríguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275–85.
8. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia*. 2018 7;61(7):1503–16.
9. Association AD. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement_1):S168–79.
10. Hambling CE, Khunti K, Cos X, Wens J, Martinez L, Topsever P, et al. Factors influencing safe glucose-lowering in older adults with type 2 diabetes: A PeRsOn-centred ApproaCh To IndiVidualisEd (PROACTIVE) Glycemic Goals for older people. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4):330–52.
11. Sinclair AJ, Heller SR, Pratley RE, Duan R, Heine RJ, Festa A, et al. Evaluating glucose-lowering treatment in older people with diabetes: Lessons from the IMPERIUM trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(8):1231–42.
12. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2126–40.
13. California Healthcare FoundationAme C. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5s):265–80.
14. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin*. 2013;140(3):134.e1-134.e12.
15. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2):74–88.

16. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where Do We Go From Here? Ref lections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41(1):14–31.
17. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–7.
18. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.
19. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans. *J Nutr Heal Aging*. 2012;16(7):601–8.
20. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/Fragilidad/FragilidadyCaidas_personamayor.pdf (último acceso: julio 2021).
21. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
22. Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising Therapy for Older Adults with Diabetes Mellitus. *Drugs Aging*. 2007;24(10):851–63.
23. Castro-Rodríguez M, Carnicero JA, Garcia-Garcia FJ, Walter S, Morley JE, Rodríguez-Artalejo F, et al. Frailty as a Major Factor in the Increased Risk of Death and Disability in Older People With Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):949–55.
24. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39(19):1897–908.
25. Morley JE, Little MO, Berg-Weger M. Rapid Geriatric Assessment: A Tool for Primary Care Physicians. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):195–9.
26. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1218–29.
27. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1943–55.
28. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Höfig M, Müller UA, Feucht I, et al. SGS: A structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus - A prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing*. 2009;38(4):390–6.
29. Ciudin A, Espinosa A, Simó-Servat O, Ruiz A, Alegret M, Hernández C, et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. *J Diabetes Complications*. 2017;31(8):1272–4.
30. Grajower MM. Hypoglycemia in the elderly with diabetes: a growing problem with emerging solutions. *Endocr Pract*. 2018;24(3):312–4.
31. Lee AK, Lee CJ, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1661–7.
32. Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence

and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): The PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015;32(11):1520–6.

33. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):538–40.
34. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(2):135–41.
35. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): A randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):969–77.
36. Lega IC, Campitelli MA, Matlow J, Na Y, Stall NM, Rochon PA, et al. Glycemic Control and Use of High-risk Antihyperglycemic Agents Among Nursing Home Residents With Diabetes in Ontario, Canada. *JAMA Intern Med*. 2021;3–5.
37. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29.
38. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017;40(4):444–52.
39. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: The diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1329–36.
40. Providing Healthy and Safe Foods As We Age: Workshop Summary. Washington, D.C.: National Academies Press; 2010. 1–181 p.
41. Sinclair AJ, Dunning T, Dhataria K, Sheu WHH, Lin SY, Hafiz A, et al. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an Executive Summary. *Diabet Med*. 2020;37(1):53–70.
42. 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;12(5):1227–1247.
43. Seet RCS, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AML, et al. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):195–200.
44. Ferriolli E, Pessanha FPAS, Marchesi JCLS. Diabetes and exercise in the elderly. *Med Sport Sci*. 2014;60:122–9.
45. Rodriguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J, et al. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(4):721–33.
46. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(20):2253–62.
47. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PWF, Smith SC, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1892–9.

48. Care D, Suppl SS. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S111–24.
49. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668–75.
50. American Diabetes Association. (7) Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl(Supplement 1):S41–8.
51. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1431–7.
52. Gómez-Peralta F, Abreu C. Metformin-associated lactic acidosis, a ghost or a murderer? *Rev Clínica Española*. 2019;219(5):256–7.
53. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CNA, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: A GoDARTS study. *Diabetes*. 2015;64(5):1786–93.
54. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):171–8.
55. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. Executive Summary. *Diabetes Metab*. 2011;37:S27–38.
56. &NA; 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 ;352(9131):837–53.
57. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(6):467–73.
58. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):75–81.
59. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. Guide study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535–42.
60. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
61. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(7):751–5.
62. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(12):1155–66.
63. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, et al. Safety of Type 2 Diabetes Treatment With Repaglinide Compared With glibenclamide in elderly people. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1918–20.

64. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE- β : Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2093–9.
65. Bloomgarden Z, Drexler A. What role will “gliptins” play in glycemic control? *Cleve Clin J Med*. 2008;75(4):305–10.
66. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*. 2003;46(3):347–51.
67. Hsieh CJ. Acarbose reduces the risk of pre-lunch hypoglycemia in elderly people with diabetes eating rice porridge for breakfast. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):e66–8.
68. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DCW, Ross SA, Yale JF, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59(1):37–42.
69. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. 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;366(9493):1279–89.
70. Yang J, Vallarino C, Bron M, Perez A, Liang H, Joseph G, et al. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: An expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(11):2223–31.
71. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15.
72. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *J Am Med Assoc*. 2007;298(22):2634–43.
73. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009;180(1):32–9.
74. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):485–91.
75. Schwartz A V., Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4059–66.
76. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(10):2238–46.
77. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(3):265–77.
78. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541.
79. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg S V., Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):107–15.

80. Doucet J, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosenstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):863–9.
81. Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Takemoto M, Tokuyama Y, Saito T, et al. Continuous glucose monitoring reveals hypoglycemia risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):69–74.
82. Formiga F, Vidal X, Agustí A, Chivite D, Rosón B, Barbé J, et al. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabet Med*. 2016;33(5):655–62.
83. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: A pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(1):55–64.
84. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised Treatment targets for Elderly patients using Vildagliptin Add-on or Lone therapy (INTERVAL) study. *Diabetologia*. 2013;56:S354–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71439313> %0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3012-z.
85. Tasci I, Naharci M, Bozoglu E, Safer U, Aydogdu A, Yilmaz B, et al. Cognitive and Functional Influences of Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Added to Ongoing Metformin Therapy in Elderly with Type 2 Diabetes. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets*. 2013;13(3):256–63.
86. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CMC, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs and Aging*. 2015;32(6):469–76.
87. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs and Aging*. 2014;31(3):203–14.
88. Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(7):630–8.
89. Iqbal N, Allen E, Öhman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1479–87.
90. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 2013;8:419–30.
91. Barnett AH, Huisman H, Jones R, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9902):1413–23.
92. Inzucchi SE, Nauck MA, Hehnke U, Woerle HJ, von Eynatten M, Henry RR. Improved glucose control with reduced hypoglycaemic risk when linagliptin is added to basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(9):868–77.
93. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, von Eynatten M, Woerle HJ. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes*,

Obes Metab. 2014;16(11):1078–86.

94. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: A prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(10):906–14.
95. Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, Fayfman M, Saiyed S, Wang H, et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(5):399-404.e3.
96. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461–98.
97. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z, Josse RG, Kaufman KD, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care.* 2017;40(4):494–501.
98. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
99. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
100. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17000 patients. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(11):1085–92.
101. Gomez-Peralta F, Abreu C. Profile of semaglutide in the management of type 2 diabetes: Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:731–8.
102. Li Z, Zhang Y, Quan X, Yang Z, Zeng X, Ji L, et al. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Pietropaolo M, editor. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154206.
103. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–93.
104. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–85.
105. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–57.
106. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
107. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and

- Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
108. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–39.
109. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–30.
110. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.
111. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208–30.
112. Maskery MP, Holscher C, Jones SP, Price CI, Strain WD, Watkins CL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(1):14–30.
113. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C, et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(4):485–93.
114. Warren M, Chaykin L, Trachtenbarg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B. Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(9):2291–7.
115. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jodar-Gimeno E, Nauck MA, Pratley R, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170(6):423–6.
116. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;174:108737.
117. Cowie MRS inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761–72.
118. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
119. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–9.
120. Mikhail N. Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in older adults with type 2 diabetes mellitus. *South Med J*. 2015;108(2):91–6.
121. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–

306.

122. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
123. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
124. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
125. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019;62(6):926.
126. Yu J, Li J, Leaver PJ, Arnott C, Huffman MD, Udell JA, et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Cardiovasc Res*. 2021; cvab128. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab128>.
127. Monteiro-Soares M, Ribeiro-Vaz I, Boyko EJ. Canagliflozin should be prescribed with caution to individuals with type 2 diabetes and high risk of amputation. *Diabetologia*. 2019;62(6):900–4.
128. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs and Aging*. 2016;33(7):511–22.
129. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):37.
130. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Shaw W, Desai M, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(3):543–52.
131. Xiong W, Xiao MY, Zhang M, Chang F. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2016;95(48):e5473.
132. Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, Guan J, Stall NM, Lam K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(11):2394–404.
133. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):764–9.
134. Pratley R, Dagogo-Jack S, Charbonnel B, Patel S, Hickman A, Liu J, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in older patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of phase III studies. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2276–86.
135. Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* . 2019;48(6):859–66.
136. Yin D, Qiu M, Wei X, Duan X. Meta-analyzing the factors affecting the efficacy of gliflozins in patients with heart failure based on heart failure trials. *Medicine*. 2021 J;100(28):e26561.

137. Han SJ, Ha KH, Lee N, Kim DJ. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):682–91.
138. Fralick M, Colacci M, Thiruchelvam D, Gomes T, Redelmeier DA. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: A nationwide cohort study of older adults with diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):950–60.
139. Birkeland KI, Bodegard J, Banerjee A, Kim DJ, Norhammar A, Eriksson JW, et al. Lower cardiorenal risk with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: A large multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):75–85.
140. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
141. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24.
142. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;1–11.
143. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med*. 2016 J;176(7):1023–5.
144. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):678–86.
145. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4):712–7.
146. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73–85.
147. Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, Wu X, Parulekar S, Muthuri S, et al. Severe Hypoglycemia Risk With Long-Acting Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin. *JAMA Intern Med*. 2021;1–10.
148. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1821–31.
149. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlajnic A, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009421.
150. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(10):898–905.
151. Krentz AJ, Sinclair AJ. Choice of long-acting insulin therapy for type 2 diabetes: how can treatment for older people be optimized? *Drugs Aging*. 2011;28(12):935–41.
152. Munshi MN, Gill J, Chao J, Nikonova E V., Patel M. Insulin glargine 300 U/ML is associated with less weight gain while maintaining glycemic control and low risk of hypoglycemia compared

with insulin glargine 100 U/ML in an aging population with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2018;24(2):143–9.

153. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(2):175–84.
154. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(1):33–44.
155. León-Jiménez D, Miramontes-González JP, Márquez-López L, Astudillo-Martín F, Beltrán-Romero LM, Moreno-Obregón F, et al. Basal insulin analogues in people with diabetes and chronic kidney disease. *Diabet Med.* 2021:1–11.
156. Gómez-Huelgas R, Sabán-Ruiz J, García-Román FJ, Quintela-Fernández N, Seguí-Ripoll JM, Bonilla-Hernández M V., et al. Eficacia y seguridad de una pauta basal plus con insulina glargina e insulina glulisina en pacientes ancianos de alto riesgo cardiovascular con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2017;217(4):201–6.
157. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003287.
158. Wolffenbuttel BHR, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrbach JL, Jiang H, Martin S. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: Efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2009;26(11):1147–55.
159. Hendra TJ, Taylor CD. A randomised trial of insulin on well-being and carer strain in elderly type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):148–54.
160. Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada JL, María M ángel, de Leiva A, Pérez A. Switching to basal-bolus insulin therapy is effective and safe in long-term type 2 diabetes patients inadequately controlled with other insulin regimens. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(5):249–53.
161. Arai K, Hirao K, Yamauchi M, Takagi H, Kobayashi M. Influence of BMI, Age and Duration of Diabetes Mellitus on Glycaemic Control with Twice-Daily Injections of Biphasic Insulin Aspart 30 versus Multiple Daily Injections of Insulin Aspart (JDDM 18). *Clin Drug Investig.* 2010;30(1):35–40.
162. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: Open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol.* 2008;45(1):53–9.
163. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):1775–89.
164. Lin K, Lv Q, Yang X, Lin T, Feng M, Chen X. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist versus basal insulin in type-2 diabetic patients: An efficacy and safety analysis. *Trop J Pharm Res.* 2020;19(10):2213–7.
165. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC, Gómez Huelgas R, García de Lucas D, Mateos Polo L, Varela Aguilar JM, et al. Combination Therapy With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Older Patients With Type 2

Diabetes: A Real-World Evidence Study. *Can J Diabetes*. 2019;43(3):186–92.

166. 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(18):1887–98.
167. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–63.
168. 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 Complications*. 2018;32(4):444–50.
169. Gómez-Huelgas R, Mancera-Romero J, Luna-Moreno MI, del Moral LR, Rosa Bernal-López M, Pérez-Belmonte LM. Management of type 2 diabetes in very old patients according to glycemic control and health status. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):567–70.
170. Gómez-Huelgas R, Pérez-Belmonte LM, Rivera-Cabeo I, Morilla-Herrera JC, Bellosta-Ymbert JM, Rosa Bernal-López M. Management of elderly patients with type 2 diabetes in long-term care and skilled nursing facilities. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(2):137–40.
171. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klammer ML, Min LC, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1942–9.
172. See S, Care D, Suppl SS. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S77–88.
173. Sy SL, Munshi MN. Caring for Older Adults With Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1147.
174. Toschi E, Munshi MN. Benefits and Challenges of Diabetes Technology Use in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(1):57–67.
175. Sangave NA, Aungst TD, Patel DK. Smart Connected Insulin Pens, Caps, and Attachments: A Review of the Future of Diabetes Technology. *Diabetes Spectr*. 2019;32(4):378–84.
176. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Ruiz L. Insulclock: A novel insulin delivery optimization and tracking system. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(4):209–14.
177. Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections after Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(10):709–18.
178. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365–74.
179. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(23):2397–406.
180. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, Shin J, Cordero TL, et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the minimed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(10):689–92.
181. Rowney J, Lipscomb D. Innovative use of a flash glucose monitor in frail elderly patients: A

case series. *J Diabetes Nurs.* 2019;23(4):73–9.

182. Gregory S-J. Housebound patients with diabetes needing support with insulin—a project to improve service standards. *Br J Community Nurs.* 2019;24(8):388–91.
183. Mattishent K, Lane K, Salter C, Dhatariya K, May HM, Neupane S, et al. Continuous glucose monitoring in older people with diabetes and memory problems: a mixed-methods feasibility study in the UK. *BMJ Open.* 2019;9(11):e032037.
184. Polonsky WH, Peters AL, Hessler D. The Impact of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients 65 Years and Older. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(4):892–7.
185. Litchman ML, Allen NA. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Facilitates Feelings of Safety in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Qualitative Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(5):988–95.
186. Chairs WGG for T 1 DM with an E on OAAR prepared by SA 1 and DT 2 and an IG of E 2019. Clinical Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus with an Emphasis on Older Adults A Report prepared by Sinclair AJ 1 and Dunning T 2 and an International Group of Experts 2019. 2019;1–159.
187. Cooper ME, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Wanner C, Schnaidt S, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: A prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA® trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(7):1062–73.
188. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):569–80.
189. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KMP, et al. Efficacy and Safety of Saxagliptin in Older Participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1145–53.
190. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: A post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):1–12.
191. Efficacy and safety of oral semaglutide by baseline age in the pioneer clinical trial program. *Diabetes.* 2020, 69.
192. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D, Cushman WC, Leiter LA, Raubenheimer PJ, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1345–51.
193. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care.* 2020;43(2):468–75.
194. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–35.
195. Pratley RE, Dagogo-Jack S, Charbonnel B, Cherney D, Cosentino F, Mcguire DK, et al. 791-P:

Ertugliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes (T2D): An Analysis from VERTIS CV.
Diabetes. 2021;70(Supplement 1):791-P.

Tabla 1. Objetivos individualizados de control según edad y situación funcional

Situación clínica	Objetivos generales	Objetivos de control glucémico			Métodos de monitorización del control glucémico	Objetivos de control FRCV		
 Anciano sano - Buen estado funcional y cognitivo - Baja comorbilidad - Buena expectativa de vida - Independiente para decidir y manejar su tratamiento	Aumentar esperanza y calidad de vida	HbA1c (%) <7,5	Glucosa preprandial (mg/dL) 80-130	Glucosa al acostarse (mg/dL) 100-180	• HbA1c • Glucemias capilares • MCFG (pacientes tratados con insulina)	Peso (IMC) (kg/m ²) 23-27	Presión arterial (mmHg) <140/90	Lípidos (mg/dL) Estatinas salvo contraindicación o intolerancia
 Anciano frágil - Fragilidad o dependencia - Demencia moderada-severa - Alta comorbilidad - Corta expectativa de vida	Intentar preservar la calidad de vida suya y de sus familiares cuidadores	<8,5	100–150	<200	• Glucemias capilares • MCFG (pacientes tratados con insulina)	>23	<140/90	No iniciar y valorar individualmente el mantenimiento
 Cuidados paliativos	Evitar ensañamiento terapéutico, medidas que reduzcan la carga para el paciente y los familiares cuidadores	No necesaria	100–200	<200	Glucemias capilares solo para detectar hipoglucemia o hiperglucemia franca	>23	<150/90	No

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; MCFG: monitorización continua/Flash de la glucosa.

Tabla 2. Principales resultados cardiovasculares de los estudios con iDPP-4, arGLP-1 y iSGLT-2

Clase	Estudio participantes (N)	Tratamiento	Objetivo principal	Edad media (años)	Criterios de selección	Cociente de riesgo para el objetivo principal (IC 95%) p-valor	Análisis en la población de edad avanzada
iDPP-4⁹⁸	EXAMINE ⁹⁸ N = 5380	Adición de alogliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	61,0	Síndrome coronario agudo 15-90 días antes	0,96 (≤1,16) 0,32	No hubo interacción por edad mayor o menor de 65 años (p = 0,57).
	CAROLINA ^{62,187,188} N = 6042	Adición de linagliptina frente a adición de glimepirida	Tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	64,1	Alto riesgo cardiovascular	0,98 (0,84–1,14) <0,001 (no inferioridad)	No hubo interacción por edad mayor o menor de 65 años (p = 0,20). Un análisis de subgrupos mostró que linagliptina y glimepirida fueron comparables en resultados cardiovasculares/mortalidad en todos los grupos de edad. Linagliptina tuvo un riesgo significativamente menor de hipoglucemia y caídas o fracturas que glimepirida.
	SAVOR-TIMI 53 ^{99,189} N= 16492	Adición de saxagliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	65,1	Enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular	1,00 (0,89–1,12) 0,99	Saxagliptina demostró seguridad cardiovascular en pacientes de edad avanzada y muy avanzada. Interacción por edad mayor o menor de 75 años (p = 0,67).
	TECOS ⁹⁷ N = 14724	Adición de sitagliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus	65,4	Enfermedad cardiovascular preexistente	0,98 (0,89–1,08) 0,65	Sitagliptina tuvo un efecto neutro en el riesgo cardiovascular sin hallazgos nuevos de seguridad en pacientes de edad avanzada con DM2 controlada. No interacción por edad mayor o menor de 75 años (p = 0,34).
	Metaanálisis ¹⁰⁰ N = 17446	Vildagliptina frente a comparadores	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	57	No especificado	0,82 (0,61–1,11)	El objetivo compuesto primario perdió la significación estadística en el grupo de más de 65 años (1,09; 0,70-1,71).
arGLP-1	EXSCEL ¹⁰⁸ N = 14752	Exenatida LAR frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	62	70% enfermedad cardiovascular preexistente	0,91 (0,83–1,00) 0,06	El objetivo primario mostró una reducción de riesgo en el grupo mayor de 65 años (0,80; 0,71–0,91), y la edad mayor de 65 sí mostró una interacción significativa en el resultado (p = 0,005).

	LEADER ^{106,115} N = 9340	Liraglutida frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	64,3	Enfermedad cardiovascular preexistente, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular o insuficiencia renal o cardíaca ≥50 años o riesgo cardiovascular ≥60 años	0,87 (0,78–0,97) 0,01	El objetivo compuesto primario perdió la significación estadística en el grupo de más de 60 años (0,90; 0,79–1,02), si bien la edad no mostró una interacción significativa en el resultado (p = 0,20).
	ELIXA ¹⁰⁵ N = 6068	Adición de lixisenatida frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus	60,1	Síndrome coronario agudo ≤180 días antes	1,02 (0,89–1,17) 0,81	No hubo diferencias en el resultado por edad.
	SUSTAIN-6 ^{107,190} N = 3297	Adición de semaglutida semanal (0,5 mg o 1,0 mg) frente a placebo	Primera aparición de un evento cardiovascular mayor: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	64,6	Enfermedad cardiovascular preexistente, insuficiencia renal o cardíaca ≥50 años, o riesgo cardiovascular ≥60 años	0,74 (0,58–0,95) <0,001 (no inferioridad)	Semaglutida semanal redujo el riesgo de evento cardiovascular mayor en todos los sujetos independientemente de la edad. Interacción (p = 0,95).
	PIONEER 6 ^{110,191} N = 3183	Adición de semaglutida oral frente a placebo	Primera aparición de un evento cardiovascular mayor: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	66	Riesgo cardiovascular alto: enfermedad cardiovascular o renal crónica ≥50 años, o riesgo cardiovascular ≥60 años	0,79 (0,57–1,11) <0,001 (no inferioridad)	No se observó un efecto de la edad en la eficacia de semaglutida oral.
	REWIND ^{109,192} N = 9901	Inyecciones subcutáneas de dulaglutida (1,5 mg) frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	66,2	Enfermedad cardiovascular ≥50 años; isquemia miocárdica, carotídea, coronaria, o estenosis en las extremidades inferiores >50%, hipertrofia del ventrículo izquierdo, filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m ² o albuminuria ≥55 años; al menos 2 factores:	0,88 (0,79–0,99) 0,026	Dulaglutida tuvo una eficacia y seguridad similar en pacientes >65 y <65 años. Interacción (p = 0,26).

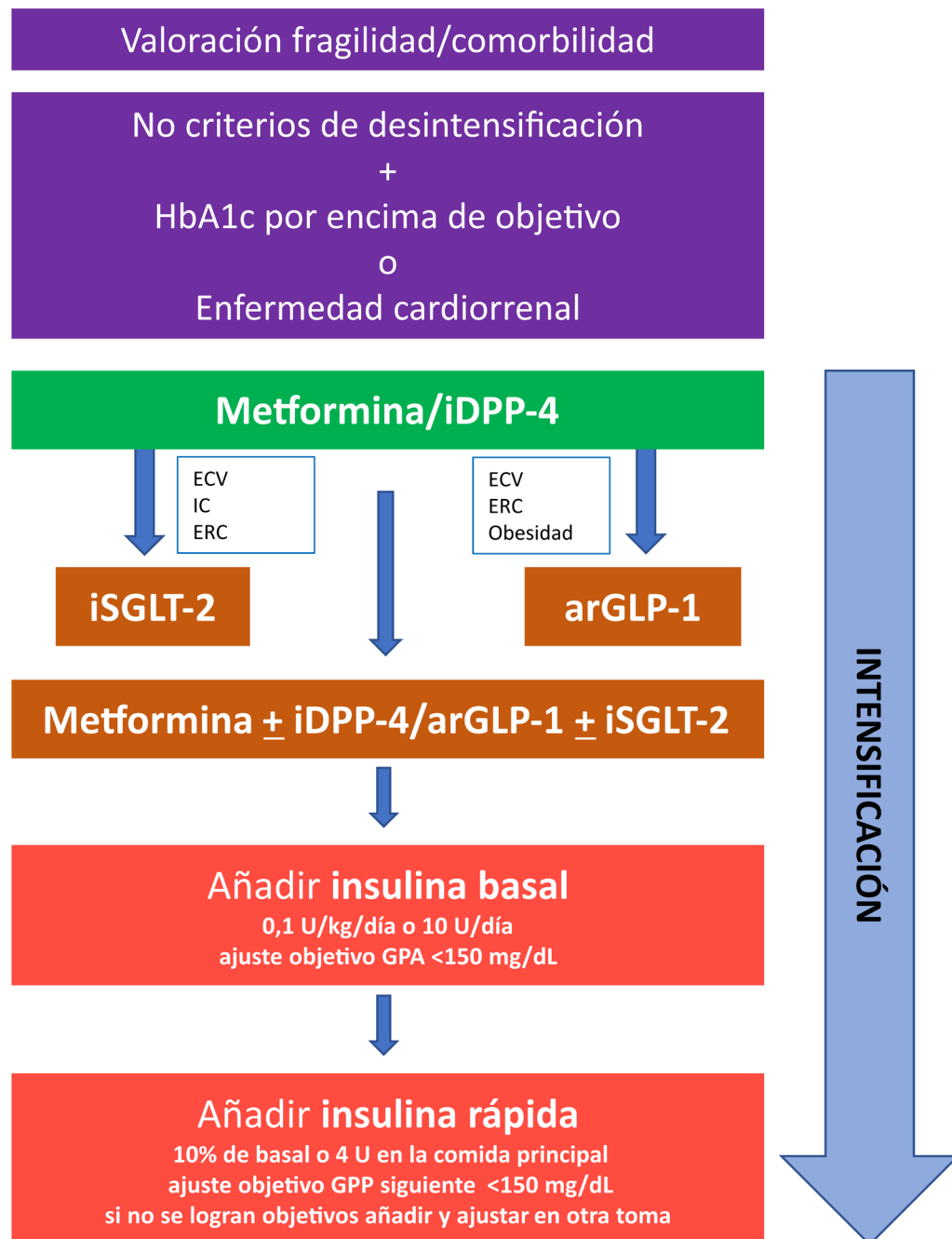
					hábito tabáquico, dislipidemia, hipertensión u obesidad abdominal ≥60 años		
iSGLT-2	CANVAS Program ¹¹⁸ N = 10142	Adición de canagliflozina 300 mg, 100 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	63,3	Enfermedad aterosclerótica sintomática o ≥50 años que presente 2 o más factores: duración de la diabetes de al menos 10 años, tensión arterial sistólica >140 mm Hg, hábito tabáquico, microalbuminuria o macroalbuminuria, o colesterol HDL <1 mmol/L	0,86 (0,75–0,97) <0,001 (no inferioridad)	El objetivo primario mostró una reducción de riesgo en el grupo >65 años (0,80; 0,67–0,95), pero la edad >65 no mostró una interacción significativa en el resultado (p = 0,26).
	DECLARE-TIMI 58 ^{124,193} N = 17160	Adición de dapagliflozina 10 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	64,0	Presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o factores de riesgo	0,93 (0,84–1,03) 0,17	La eficacia y seguridad de dapagliflozina fueron consistentes independientemente de la edad (p = 0,99).
	VERTIS ^{194,195} N = 8246	Adición ertugliflozina de 5 mg o 15 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	64,4	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica preexistente	0,97 0,85–1,11 <0,001 (no inferioridad)	La eficacia y seguridad de ertugliflozina fueron consistentes independientemente de la edad.
	EMPA-REG OUTCOME ^{123,135} N = 7020	Adición de empagliflozina 10 mg frente a empagliflozina 25 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	63,1	Enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular	0,86 (0,74–0,99) 0,04	El objetivo primario mostró una reducción de riesgo en el grupo >65 años (0,71; 0,59–0,87), y la edad >65 sí mostró una interacción significativa en el resultado (p = 0,01).

arGLP-1: agonistas del receptor del *glucagon-like peptide-1*; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Tabla 3. Criterios de desintensificación de la terapia antidiabética en personas de edad avanzada con diabetes tipo 2

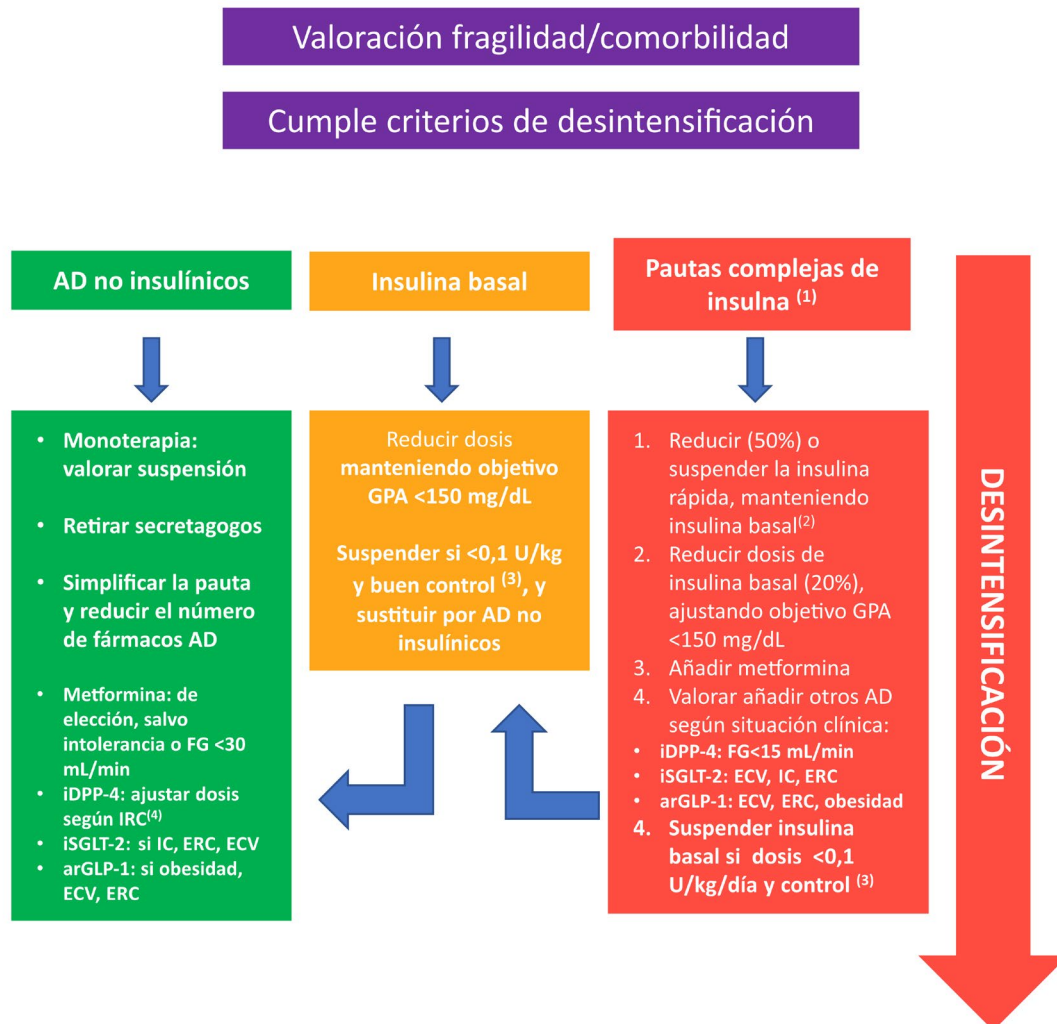
1. Edad avanzada (≥ 85 años)
2. Síndromes geriátricos:
 - Fragilidad o dependencia
 - Demencia moderada o avanzada
 - Otros: delirio, caídas, malnutrición, depresión
 - Individuos institucionalizados
3. Expectativa de vida reducida o cuidados paliativos
4. Comorbilidad grave, que puede incluir artritis, cáncer, depresión, enfisema, caídas, hipertensión o incontinencia
5. Antecedentes de hipoglucemia (a descartar en pacientes con discordancia entre HbA1c y controles de glucemia capilar y/o marcada variabilidad glucémica)
6. Control glucémico excesivo:
 - HbA1c $< 7\%$ en tratamiento con ≥ 3 fármacos
 - HbA1c por debajo del objetivo individualizado
7. Tratamientos con alto riesgo de hipoglucemia (secretagogos, insulina) o intensificaciones terapéuticas recientes por procesos concomitantes (por ejemplo, tratamientos temporales con corticoides por diversas causas) que no hayan completado aún la fase de desintensificación una vez superada o concluida la causa que motivó la intensificación temporal

Figura 1. Estrategia para el inicio e intensificación del tratamiento hipoglucemiante y la terapia con pautas complejas de insulina.



arGLP-1: agonistas del receptor de la GLP-1; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GPA: glucemia plasmática en ayunas; GPP: glucemia plasmática preprandial; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP-4: inhibidores de la DPP-4; iSGLT-2: inhibidores de la SGLT-2.

Figura 2. Estrategia para la desintensificación del tratamiento hipoglucemiante y la terapia con pautas complejas de insulina.



(1) Pautas complejas de insulina: basal-bolos, basal-plus, premezclas.

(2) Simplificación de premezclas: administrar el 70% de la dosis diaria como insulina basal. Simplificación de pauta basal-bolos: inicialmente, reducir el 50% de los bolos y reducir progresivamente si GPP <180-200 mg/dL.

(3) Control HbA1c o glucemias capilares en objetivo (normalmente 100-200)

(4) Tabla suplementaria 1.

AD: antidiabéticos; arGLP-1: agonistas del receptor de la GLP-1; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; GPA: glucemia plasmática en ayunas; GPP: glucemia plasmática preprandial; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP-4: inhibidores de la DPP-4; iSGLT-2: inhibidores de la SGLT-2.

Material suplementario

Tabla suplementaria 1. Criterios de fragilidad de Fried¹⁸

	Marcador	Herramienta de valoración
1	Pérdida de peso espontánea	Pérdida inexplicada >4,5 kg o >5% del peso en el último año
2	Cansancio	Cansancio autorreferido, identificado por una puntuación >2 de la escala <i>Center Epidemiological Studies-Depression</i> CES-D (0-8)
3	Debilidad muscular	Fuerza prensora manual (dinamómetro) <20% de la normalidad, ajustado por IMC y sexo
4	Enlentecimiento motriz	Velocidad de la marcha para recorrer una distancia de 4,5 metros <20% de la normalidad, ajustado por sexo y talla (>6-7 segundos)
5	Hipoactividad	Gasto calórico semanal por debajo del quintil inferior, ajustado por sexo (hombres <383 Kcal/semana, mujeres <270 Kcal/semana)

Se considera la presencia de fenotipo de fragilidad cuando existen ≥ 3 criterios y de fenotipo prefrágil si existen 1 o 2 criterios.

IMC: índice de masa corporal.

Tabla suplementaria 2. Cuestionario FRAIL para la detección de la fragilidad

Preguntas²¹
¿Está usted cansado?
¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?
¿Es incapaz de caminar una manzana?
¿Tiene más de cinco enfermedades?
¿Ha perdido más del 5% de su peso en los últimos 6 meses?
Respuesta afirmativa: 1 a 2 corresponde a prefrágil, 3 o más a frágil

Tabla suplementaria 3. Cuestionario SARC-F para identificar la presencia de probable sarcopenia en la persona mayor

Ítem	Pregunta	Puntuación
1. Fuerza	¿Qué dificultad tiene para llevar o cargar 4,5 kilogramos?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
2. Asistencia para caminar	¿Qué dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha, usando auxiliares o incapaz = 2
3. Levantarse de una silla	¿Qué dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz, sin ayuda = 2
4. Subir escaleras	¿Qué dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
5. Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2
Si la puntuación total es ≥ 4 puntos se define como sarcopenia.		

Tabla suplementaria 4. Uso de tratamientos antidiabéticos en sujetos con DM2 e insuficiencia renal

Clase	Fármaco	Comentario
Biguanidas	Metformina	TFGe 60-89 mL/min/1,73 m ² : Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal. Dosis máxima 3 g
		TFGe 45-59 mL/min/1,73 m ² : revisar factores de riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. Dosis máxima 2 g
		TFGe 30-44 mL/min/1,73 m ² : revisar factores de riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima, no iniciar. Dosis máxima 1 g
		TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicada
Sulfonilureas	Glimepirida	No debe administrarse si existen alteraciones graves de la función renal
	Glipizida	Se recomienda ajustar las dosis iniciales y de mantenimiento según la función renal Insuficiencia renal: se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg al día
	Gliclazida	TFGe 45-59 mL/min/1,73 m ² : se puede usar el mismo régimen que en pacientes con función normal con apropiada monitorización
	Glibenclamida	TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicada
Meglitinidas	Repaglinida	Insuficiencia renal: se debe tener cuidado al fijar la dosis
Inhibidores α-glucosidasa	Acarbosa	TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicada
	Miglitol	TFGe 45-59 mL/min/1,73 m ² : no se requiere ajuste de la dosis TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicado
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	No es necesario ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal. No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en individuos dializados; por esta razón no se debe usar en este grupo.
iDPP-4	Alogliptina	TFGe 30-50 mL/min/1,73 m ² : reducir la dosis a la mitad (12,5 mg/día) TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : reducir la dosis una cuarta parte (6,25 mg/día)
	Linagliptina	No es necesario ajustar la dosis
	Saxagliptina	TFGe 30-44 mL/min/1,73 m ² : las dosis deben reducirse a la mitad (2,5 mg/día) Etapa terminal de la enfermedad renal o hemodiálisis: evitar

	Sitagliptina	TFGe 30-50 mL/min/1,73 m ² : reducir la dosis a la mitad (50 mg/día) TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : reducir la dosis una cuarta parte (25 mg/día)
	Vildagliptina	TFGe 30-44 mL/min/1,73 m ² : reducir la dosis a la mitad (50 mg/día) Etapa terminal de enfermedad renal o hemodiálisis: usar con precaución
arGLP-1	Exenatida	TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicada. Monitorizar la función renal en individuos que reporten reacciones gastrointestinales severas
	Liraglutida	TFGe 60-90 mL/min/1,73 m ² y 30-59 mL/min/1,73 m ² : no es necesario un ajuste de dosis TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : no se recomienda
	Lixisenatida	TFGe 60-90 mL/min/1,73 m ² y 30-59 mL/min/1,73 m ² : no es necesario ajustar la dosis TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : contraindicada. Monitorizar la función renal en individuos que reporten reacciones gastrointestinales severas
	Semaglutida	Insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe <90 a ≥15 mL/min/1,73 m ²): no es necesario un ajuste de dosis. Monitorizar la función renal en individuos que reporten reacciones gastrointestinales severas Enfermedad renal en etapa terminal: no se recomienda
	Dulaglutida	Insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe <90 a ≥15 mL/min/1,73 m ²): no es necesario un ajuste de la dosis. Monitorizar la función renal en individuos que reporten reacciones gastrointestinales severas Insuficiencia renal en fase terminal: no puede ser recomendado
iSGLT-2	Canagliflozina	La dosis debe ajustarse dependiendo de la TFGe TFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² : iniciar con 100 mg, en individuos que toleren bien esta dosis se puede incrementar a 300 mg TFGe 30-60 mL/min/1,73 m ² : se puede iniciar y continuar con 100 mg si ratio albumina/creatinina > 300 mg/g TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : no se debe iniciar el tratamiento. Continuar con 100 mg en individuos que ya hayan empezado el tratamiento si ratio albumina/creatinina > 300 mg/g
	Dapagliflozina	TFGe < 25 mL/min mL/min/1,73 m ² : no se recomienda iniciar el tratamiento TFGe < 45 mL/min mL/min/1,73 m ² : se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus si se necesita un control glucémico mayor * Experiencia limitada en pacientes mayores de 75 años. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.
	Ertugliflozina	TFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² : dosis máxima total diaria 15 mg TFGe <60 mL/min/1,73 m ² : no se recomienda iniciar tratamiento TFGe <45 mL/min/1,73 m ² : no se recomienda. Interrumpir tratamiento No debe utilizarse en individuos con enfermedad renal terminal ni en diálisis
	Empagliflozina	TFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² : iniciar el tratamiento con 10 mg TFGe 30-60 mL/min/1,73 m ² : iniciar o mantener el tratamiento con 10 mg en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

		TFGe <30 mL/min/1,73 m ² : no se recomienda TFGe <20 mL/min/1,73 m ² con insuficiencia cardíaca: no se recomienda
Insulina	Humana	Utilizar dosis más bajas con la disminución de la TFGe. Titulación de la dosis en función de la respuesta clínica
	Análogos	Utilizar dosis más bajas con la disminución de la TFGe. Titulación de la dosis en función de la respuesta clínica

La tabla muestra la indicación reportada en la ficha técnica de los diferentes tipos de tratamientos para la DM2 dependiendo de la función renal.

arGLP-1: agonistas del receptor del *glucagon-like peptide-1*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.