



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano[☆]

R. Gómez-Huelgas^{a,b,c,d,*}, F. Gómez Peralta^{e,f}, L. Rodríguez Mañas^{g,h,i}, F. Formiga^{j,k}, M. Puig Domingo^{l,m,n,ñ}, J.J. Mediavilla Bravo^{o,p}, C. Miranda^{q,r} y J. Ena^{s,t}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

^c CIBER de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III

^d Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

^e Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^f Sociedad Española de Diabetes (SED)

^g Servicio de Geriátria, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^h CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III

ⁱ Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG)

^j Unidad de Geriátria, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^k Sociedad Española de Geriátria y Gerontología (SEGG)

^l Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^m Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁿ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III

^ñ Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

^o Centro de Salud Burgos Rural, Burgos, España

^p Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN)

^q Centro de Salud Buenavista, Toledo, España

^r Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

^s Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante, España

^t Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Recibido el 11 de octubre de 2017; aceptado el 3 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Anciano;
Tratamiento antidiabético

Resumen La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se incrementa marcadamente con la edad. El tratamiento antidiabético y los objetivos de control glucémico en el anciano con DM2 deben individualizarse en función de sus características biopsicosociales. En los pacientes de edad avanzada, en los que los beneficios de un tratamiento antidiabético intensivo son limitados, los objetivos básicos deben ser mejorar la calidad de vida, preservar la funcionalidad y evitar los efectos adversos, muy especialmente las hipoglucemias.

[☆] Este artículo se publica simultáneamente en: Rev Esp Geriatr Gerontol. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.12.003>, con el consentimiento de los autores y editores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardogomezhueltas@hotmail.com (R. Gómez-Huelgas).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.12.003>

0014-2565/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Gómez-Huelgas R, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Rev Clin Esp. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.12.003>

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Elderly;
Antidiabetic treatment

El tratamiento de la DM2 en el anciano fue objeto de un consenso, publicado en 2012 y avalado por varias sociedades científicas españolas. Desde entonces, han aparecido nuevos grupos terapéuticos y evidencias que hacen recomendable su actualización. El presente documento se centrará en los aspectos terapéuticos de la DM2 en el paciente anciano, entendiendo como tal el tener una edad mayor de 75 años o presentar fragilidad.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients

Abstract The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) increases markedly with age. Anti-diabetic treatment and the objectives of glycaemic control in elderly patients with DM2 should be individualised according to their biopsychosocial characteristics. In elderly patients for whom the benefits of intensive antidiabetic treatment are limited, the basic objectives should be to improve the quality of life, preserve functionality and avoid adverse effects, especially hypoglycaemia.

Treatment of DM2 in the elderly was the subject of a consensus document published in 2012 and endorsed by several Spanish scientific societies. Since then, new therapeutic groups and evidence have emerged that warrant an update to this consensus document. The present document focuses on the therapeutic aspects of DM2 in elderly patients, understood as being older than 75 years or frail.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la capacidad funcional de los individuos. La población anciana es heterogénea biológicamente y, en consecuencia, es imprescindible una valoración integral, que incluya los aspectos funcionales, en la toma de decisiones¹. Aunque no existe consenso para definir a un individuo como anciano, en el presente documento se utilizará como definición operativa el tener una edad mayor de 75 años o presentar fragilidad².

Las previsiones demográficas sitúan a España como uno de los países más envejecidos del mundo. En el año 2050 el 12% de la población española tendrá 80 años o más³.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad estrechamente ligada al envejecimiento y su prevalencia se incrementa marcadamente con la edad. Esto se debe a la combinación de una deficiencia en la secreción de insulina, resistencia a la insulina (relacionada con el aumento de adiposidad visceral, intermuscular e intramuscular), sarcopenia e inactividad física propias de los sujetos de edad avanzada. En España, el 63% de los pacientes con diabetes (de los que más del 90% presentan DM2) tienen más de 65 años⁴ y más de un tercio de la población mayor de 75 años padece diabetes⁵. Se ha estimado que, en las próximas 3 décadas, el número de pacientes con diabetes en sujetos mayores de 70 años se cuadruplicará a nivel mundial, a expensas del incremento de la DM2⁶.

El tratamiento antidiabético y los objetivos de control glucémico del anciano con DM2 deben individualizarse en función de sus características biopsicosociales. En los pacientes de edad avanzada, donde los beneficios del

tratamiento antidiabético intensivo son limitados, los objetivos básicos deben ser mejorar la calidad de vida, preservar la funcionalidad y evitar los efectos adversos, muy especialmente las hipoglucemias⁷.

El tratamiento de la DM2 en el anciano fue objeto de un consenso, publicado en 2012, y avalado por múltiples sociedades científicas españolas⁸. Desde entonces, han aparecido nuevos grupos terapéuticos y evidencias que hacen recomendable su actualización. El presente documento se centra en los aspectos terapéuticos de la DM2 en el paciente de edad avanzada.

Capacidad funcional, fragilidad y diabetes

La fragilidad es un síndrome clínico asociado al envejecimiento, caracterizado por la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios: pérdida involuntaria de peso, agotamiento, debilidad muscular, lentitud de la marcha e hipoactividad física² (tabla 1). La fragilidad es el principal factor predictivo de discapacidad, dependencia y mortalidad en los ancianos⁹, incluyendo a aquellos con diabetes¹⁰, y es un marcador pronóstico más potente que la carga de comorbilidad¹¹. A su vez, la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de fragilidad¹², tanto por predisponer a la sarcopenia y a la disfunción cognitiva como por las propias complicaciones micro y macrovasculares (retinopatía, polineuropatía, diasautonomía, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular)¹.

La detección precoz de la fragilidad y la sarcopenia son aspectos clave en el manejo del paciente anciano en general^{13,14} y en el que presenta diabetes en particular¹. Los objetivos de control glucémico deberían basarse en el estado funcional del paciente, ya que ni los ancianos frágiles

Tabla 1 Criterios de fragilidad de Fried

	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 Center Epidemiological Studies-Depression (0-8)
3	Debilidad muscular	Fuerza prensora manual (dinamómetro) < 20% de la normalidad, ajustado por IMC y sexo
4	Entretencimiento motriz	Velocidad de la marcha para recorrer una distancia de 4,5 m < 20% de la normalidad, ajustado por sexo y talla (> 6-7 s)
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.

Tomado de Fried et al.².

ni aquellos con deterioro funcional establecido se benefician de un control glucémico estricto¹⁵, al tiempo que este aumenta el riesgo de hipoglucemias¹⁶. Un estudio reciente ha concluido que el grado de control glucémico en ancianos institucionalizados no se relaciona con el deterioro funcional persistente o la muerte, lo que resalta la necesidad de ser conservadores en el manejo de la diabetes en esta población¹⁷.

Además, en los pacientes ancianos con DM2, la implementación precoz de intervenciones multimodales y multidisciplinarias, basadas en la educación nutricional y la promoción de la actividad física, ha demostrado ser eficaz para mantener la autonomía funcional¹⁸.

Hipoglucemias en el paciente anciano

El riesgo de hipoglucemias graves se incrementa exponencialmente con la edad. Un estudio epidemiológico reciente, realizado en población española, describió que más de 2 tercios de las hipoglucemias graves atendidas en servicios de urgencias se producían en personas de más de 60 años y el 46% en mayores de 76 años¹⁹.

En España, la edad media de los pacientes con diabetes hospitalizados por hipoglucemia grave supera los 70 años²⁰. Aun así, el sobretratamiento de la hiperglucemia sigue siendo la norma, según demuestran los datos publicados de Estados Unidos²¹ y España²².

Los sujetos de edad avanzada están más expuestos a la polimedicación, a interacciones farmacológicas y a efectos adversos medicamentosos. Las hipoglucemias secundarias al uso de antidiabéticos (insulina, sulfonilureas) representan la segunda causa de ingreso en urgencias por efectos adversos farmacológicos²³.

La mayor tasa de hipoglucemia grave se explica en parte porque las hipoglucemias asintomáticas, debido a la ausencia de síntomas de alarma adrenérgicos, son más

frecuentes en los ancianos²⁴, incluso en los que presentan mal control glucémico²⁵. Los ancianos con trastorno cognitivo son un grupo de especial riesgo de hipoglucemia grave²⁶. Las hipoglucemias en los ancianos se asocian a síndrome confusional, deterioro cognitivo, caídas y fracturas, ictus, arritmias cardíacas y mayor mortalidad²⁷⁻²⁹. Por todo ello, evitar hipoglucemias debe ser un objetivo terapéutico prioritario.

Como norma general, en el paciente anciano es recomendable iniciar el tratamiento con antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemia (especialmente, metformina e inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 [IDPP-4]) a dosis bajas, con aumento progresivo, monitorizando la respuesta tras cada incremento³⁰. En la medida de lo posible, se deben evitar los fármacos asociados a alto riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas e insulinas, especialmente prandiales y mezclas)⁸.

Principios generales del tratamiento del paciente anciano con diabetes tipo 2

Los principios generales que deben regir el tratamiento del anciano con DM2 son los siguientes:

1. El plan terapéutico y los objetivos de control glucémico deben basarse en una valoración integral del paciente que tenga en cuenta sus comorbilidades, su capacidad funcional y cognitiva, los trastornos afectivos (con especial énfasis en los cuadros depresivos) y el soporte social, que en conjunto permitirán estimar la expectativa de vida total y activa del paciente.
2. Es preciso establecer un proceso de toma de decisiones compartidas con el paciente o su cuidador que contemple los deseos, expectativas, preferencias y capacidades de ambos.

3. Los objetivos del tratamiento antidiabético deben ser la preservación de la capacidad funcional y la mejora de la calidad de vida.
4. Se debe prestar especial atención a las contraindicaciones, los efectos secundarios y las potenciales interacciones medicamentosas de los fármacos antidiabéticos.

Objetivos de control glucémico en el paciente anciano

Los objetivos de control glucémico en el paciente anciano deberían adaptarse a su situación funcional, estado cognitivo, comorbilidades y expectativa de vida³.

Según la valoración individualizada, se consideran 3 posibilidades: 1) ancianos sanos, con buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y buena expectativa de vida: las intervenciones terapéuticas y los objetivos pueden ser próximos a los de los adultos jóvenes con diabetes (HbA1c 7-7,5%)³¹; 2) ancianos frágiles, con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada; debería evitarse la hipoglucemia e hiperglucemia sintomáticas, siendo un objetivo razonable mantener una HbA1c de 7,5-8,5%^{8,32}, y 3) ancianos en situación de cuidados paliativos: la prioridad debe ser preservar la calidad de vida, evitando la hiperglucemia sintomática y la hipoglucemia, y reduciendo las cargas asociadas al tratamiento antidiabético. En este contexto, la determinación de HbA1c no es relevante. Las glucemias deberían mantenerse por debajo del umbral glucosúrico (< 200 mg/dl). El tratamiento debería simplificarse, evitando los fármacos que inducen hipoglucemias y los que se asocian a síntomas digestivos e hiporexia. La insulina prandial podría suspenderse o sustituirse por fármacos orales. Es recomendable disminuir, o incluso suprimir, el número de controles de glucemia capilar³³.

Tratamiento no farmacológico: nutrición y actividad física

Existen pocas evidencias sobre los beneficios de la modificación del estilo de vida (educación terapéutica, consejo nutricional, actividad física individualizada) en pacientes ancianos o frágiles con DM2³¹. Actualmente, está en marcha un estudio para analizar el impacto de la modificación del estilo de vida en la capacidad funcional y la calidad de vida del anciano frágil y «prefrágil» con DM2³⁴.

En el estudio Look AHEAD, que incluyó a pacientes < 75 años (edad media 59 años) con DM2 y obesidad, una intervención multifactorial intensiva orientada a la pérdida de peso, aunque no consiguió reducir los eventos cardiovasculares³⁵, mejoró la consecución de los objetivos de control metabólico, los factores de riesgo vascular, el estado funcional y la calidad de vida³⁶. Este beneficio fue mayor en el subgrupo de mayor edad (65-75 años)³⁷. Los programas de educación nutricional han demostrado mejorar el control metabólico en ancianos³⁸.

Las dietas excesivamente hipocalóricas deben evitarse en pacientes ancianos porque incrementan el riesgo de hipoglucemias y de malnutrición, aportando habitualmente pocas proteínas. Esto es importante ya que en edades avanzadas

es frecuente la obesidad sarcopénica; una situación caracterizada por un índice de masa corporal (IMC) elevado y baja masa muscular, por lo que las dietas muy restrictivas pueden empeorar la sarcopenia, que se asocia a deterioro funcional, riesgo de caídas e institucionalización^{39,40}. Los ancianos pueden requerir además suplementos de calcio y vitaminas D y B12.

A menudo se considera que los ancianos no se benefician de programas de ejercicio físico de intensidad variable, que no pueden realizarlos o que no tienen una buena adherencia. Sin embargo, la actividad física, en especial la multicomponente (aeróbica, resistencia, flexibilidad y balance), ha demostrado su eficacia en ancianos con diabetes, no solo para mejorar el control glucémico, sino su independencia funcional, autoestima y calidad de vida, por lo que su práctica debe ser recomendada⁴¹.

La prescripción de actividad física debe adaptarse a las limitaciones y preferencias del paciente. Antes de implementar un programa de actividad física hay que descartar la presencia de potenciales contraindicaciones, síndromes geriátricos y las limitaciones derivadas del tratamiento farmacológico. Al iniciar un programa, es importante la prevención de la hipotensión ortostática, la deshidratación y las hipoglucemias (especialmente en pacientes tratados con insulina o secretagogos)⁴¹.

Las actividades aeróbicas deberían indicarse con preferencia, aunque a menudo están limitadas por la comorbilidad asociada (p. ej., enfermedades cardiovasculares y musculoesqueléticas). Los ejercicios aeróbicos previenen las caídas, la sarcopenia y el deterioro funcional en los pacientes con diabetes⁴² y mejoran el perfil de riesgo cardiovascular⁴³. Incluso un programa sencillo de paseo regular en ancianos con DM2 disminuye la glucemia en ayunas, la HbA1c y los triglicéridos⁴⁴.

El entrenamiento de resistencia para aumentar la masa muscular se considera un componente esencial para la prevención y el tratamiento de la DM2 en ancianos, y de elección en ancianos frágiles. Los ejercicios de intensidad moderada o alta son, en contra de lo que se pensaba, más efectivos para el control glucémico y generalmente son seguros en la población anciana. Suelen considerarse suficientes los ejercicios del 60-70% de la carga máxima (en el entrenamiento con pesas se llama 1 repetición máxima a la cantidad máxima de peso que se puede llegar a cargar en determinado ejercicio para realizar una repetición). El entrenamiento de resistencia ha demostrado beneficios metabólicos en pacientes de edad avanzada con DM2 (mejora de la sensibilidad a la insulina, reducción de la glucemia en ayunas y de la adiposidad visceral)⁴⁵ y se asocia a una mejoría de la fuerza muscular y la movilidad y una reducción de caídas⁴⁶. Sin embargo, para mantener los beneficios del entrenamiento de resistencia suele ser necesaria una supervisión continuada⁴⁷. Finalmente, el entrenamiento del equilibrio reduce las caídas en ancianos con DM2⁴⁸.

Tratamiento farmacológico

Metformina

Aunque no existen ensayos clínicos específicos que evalúen la eficacia y la seguridad de la metformina en los ancianos, la

experiencia clínica avala su uso como base del tratamiento de la DM2 en cualquier grupo de edad⁴⁹⁻⁵¹, especialmente en sujetos con un IMC elevado⁵², aunque también es eficaz en aquellos con normopeso. La metformina actúa a través de múltiples mecanismos, si bien el principal parece la activación de la adenosina monofosfato-cinasa, que conduce a una disminución de la liberación de glucosa por el hígado.

La metformina no suele producir hipoglucemias y ha demostrado ser útil en pacientes con enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardiaca estable⁵³. No obstante, en ancianos puede asociarse con algunos inconvenientes como intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B12⁵⁴; esta última debe monitorizarse periódicamente⁵⁵. La metformina está contraindicada en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min^{56,57}. Aunque la acidosis láctica es poco frecuente, debe recordarse que casi la mitad de los pacientes > 65 años presenta un deterioro de la función renal no diagnosticado⁵⁸. Por ello, es importante monitorizar periódicamente la función renal y reducir la dosis si el filtrado glomerular es < 45 ml/min o suspenderla si es < 30 ml/min^{59,60}.

Se debe evitar el uso de metformina en situaciones de hipoxia tisular, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia hepática, o si existe enfermedad aguda intercurrente, administración de contrastes yodados o riesgo de insuficiencia renal funcional (vómitos, diarrea). Por otro lado, su utilidad es muy limitada en pacientes con anorexia y bajo peso.

Se aconseja comenzar el tratamiento con una titulación progresiva desde 425 mg/día (medio comprimido de 850 mg) hasta 1.700 mg/día; dosis superiores no son recomendables ya que aumentan los efectos secundarios sin mejoría en la eficacia.

En el 5% de los pacientes es preciso suspender el fármaco por mala tolerancia gastrointestinal, porcentaje que puede ser superior en pacientes ancianos⁶¹.

Sulfonilureas

Son fármacos de bajo precio que han sido muy utilizados. Disminuyen las complicaciones microvasculares de la DM2⁶² y aumentan la liberación de insulina por bloqueo de los canales de K dependientes de adenosina trifosfato en las células betapancreáticas. Deben usarse con precaución dado que el riesgo de hipoglucemia grave se incrementa exponencialmente con la edad, especialmente con glibenclamida⁶³, que está contraindicada en ancianos⁶⁴, siendo preferible la glimepirida⁶⁵ o, especialmente, la gliclazida⁶⁶, que es la que menos hipoglucemias produce^{67,68}. También inducen ganancia de peso y se desaconsejan en pacientes con insuficiencia renal o alto riesgo cardiovascular. Las hipoglucemias se favorecen en presencia de insuficiencia renal o hepática, con la administración simultánea de otros antidiabéticos orales o insulina, el alta hospitalaria reciente, la edad avanzada, la ingesta reducida y el uso de ≥ 5 fármacos⁶⁹. Presentan múltiples interacciones medicamentosas (salicilatos, dicumarínicos, sulfonamidas, fibratos, alopurinol, metotrexato, diuréticos, betabloqueantes, corticoides), lo que complica su uso en pacientes polimedicados.

Meglitinidas (repaglinida, nateglinida)

Son fármacos secretagogos, igual que las sulfonilureas, pero de acción más rápida y corta, y de mayor coste. Actúan preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Su perfil farmacocinético más recortado reduce el riesgo de hipoglucemias en comparación con las sulfonilureas⁷⁰, especialmente en ancianos con patrones erráticos de comidas⁷¹. La repaglinida, por su eliminación fundamentalmente biliar, puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada⁷². Está contraindicada su asociación con gemfibrozilo⁷³ y otros medicamentos que actúen activando o inhibiendo el citocromo P450. Deben administrarse unos 15 min antes de las comidas.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose, miglitol)

Inhiben la alfa-glucosidasa intestinal, entorteciendo la digestión y absorción intestinal de hidratos de carbono. Son fármacos especialmente orientados al control de la glucemia posprandial, sobre todo en sujetos que siguen dietas ricas en hidratos de carbono. No tienen efectos sistémicos y pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares e hipertensión arterial⁷⁴. Aunque no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con diabetes^{75,76}, su uso se ve limitado por su escasa eficacia y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea), tanto en monoterapia como, especialmente, en combinación con metformina. Pueden alterar los niveles de digoxina y de acenocumarol.

Tiazolidinedionas (pioglitazona)

Actúan aumentando la sensibilidad periférica a la insulina. Las tiazolidinedionas proporcionan un control glucémico más duradero que la metformina y las sulfonilureas⁷⁷. La pioglitazona no produce hipoglucemias y actúa favorablemente sobre el perfil lipídico (aumento de colesterol HDL y disminución de triglicéridos). La pioglitazona puede ser beneficiosa en prevención secundaria de eventos cardiovasculares (estudio proACTIVE)⁷⁸, con disminución de mortalidad por todas las causas⁷⁹. También ha demostrado mejorar histológicamente la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con prediabetes o DM2⁸⁰. Sin embargo, la pioglitazona presenta diversos efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos^{81,82}: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca⁸³, mayor riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres posmenopáusicas)⁸⁴ y posibilidad de acelerar el deterioro cognitivo⁸⁵. El incremento del riesgo de cáncer vesical con el uso crónico de pioglitazona es debatido^{86,87}.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina)

Actúan inhibiendo la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que degrada las hormonas incretinas, aumentando la disponibilidad y acción del *glucagon-like*

peptide-1 (GLP-1) endógeno. Los iDPP-4 se han mostrado útiles tanto en monoterapia, como en combinación con otro hipoglucemiante o en triple terapia.

Son fármacos orales bien tolerados, eficaces y seguros a corto^{88,89} y largo plazo^{90,91}, tanto en diabéticos de edad avanzada como jóvenes⁹². No tienen efecto sobre el vaciamiento gástrico ni inducen disminución de la ingesta a nivel central; tampoco producen intolerancia digestiva ni pérdida de peso.

Los iDPP-4 no inducen hipoglucemias (mecanismo dependiente de la glucosa), no modifican el peso corporal ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una opción terapéutica atractiva para el tratamiento de la DM2 en el anciano. No requieren ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Varios estudios han mostrado la eficacia y seguridad de vildagliptina⁹³⁻⁹⁵, sitagliptina^{96,97}, saxagliptina⁹⁸⁻¹⁰¹, linagliptina¹⁰²⁻¹⁰⁴, alogliptina¹⁰⁵ en ancianos.

Los iDPP-4 han demostrado su seguridad cardiovascular en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo cardiovascular¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, incluso en sujetos > 75 años¹⁰⁹. En el estudio SAVOR-TIMI 53¹⁰⁶, el uso de saxagliptina se asoció a un incremento significativo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, especialmente en enfermos con niveles basales elevados de péptido natriurético tipo B, o con historia previa de insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal crónica^{110,111}. También en el estudio EXAMINE¹⁰⁷ se observó una mayor tendencia (aunque no significativa) a desarrollar insuficiencia cardiaca en los pacientes tratados con alogliptina.

Sin embargo, en estudios observacionales amplios, en práctica clínica habitual¹¹², o en el estudio TECOS con sitagliptina¹¹³ no se ha confirmado una asociación de estos fármacos con una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca. Asimismo, sendos metaanálisis en pacientes con DM2 tratados con vildagliptina¹¹⁴ o linagliptina¹¹⁵ avalan su seguridad cardiovascular y la ausencia de riesgo de insuficiencia cardiaca.

Vildagliptina es el único iDPP4 que dispone de un ensayo clínico en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca crónica (clase funcional NYHA I-III) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%¹¹⁶. El tratamiento con vildagliptina, comparado con placebo, no se asoció a cambios significativos en esta última, cumpliendo con el objetivo de no inferioridad¹¹⁶.

Los iDPP-4 pueden usarse con seguridad, sin riesgo de hipoglucemia, en cualquier estadio de insuficiencia renal crónica. Todos requieren ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal moderada o grave, salvo linagliptina, que se elimina por vía biliar.

Los iDPP-4 tienen pocas interacciones medicamentosas; una ventaja importante en pacientes ancianos, en los que es frecuente la polimedicación¹¹⁷. Vildagliptina no se metaboliza por el citocromo P450 y, por ello, tiene menor riesgo de interacciones.

Agonistas del receptor del glucagon-like peptide-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, exenatida LAR, dulaglutida)

Los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) actúan activando los receptores del GLP-1, lo que da lugar a un aumento de

la secreción de insulina y una disminución de la secreción de glucagón, en función del nivel de glucemia. Asimismo, entolecen el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad a nivel central.

Estos fármacos inducen una pérdida ponderal significativa, por lo que podrían ser una opción cuando la pérdida de peso es un objetivo prioritario (p. ej., ancianos con gonartrosis avanzada, síndrome de apnea de sueño, hipoventilación, estetohepatitis o síndrome metabólico). Sin embargo, la pérdida de peso y la disminución del apetito pueden tener efectos no deseables en ancianos frágiles, en los que la hiporexia y la desnutrición son comunes. En el anciano es frecuente la existencia de obesidad sarcopénica (exceso de adiposidad con escasa masa magra por la pérdida de masa muscular). La sarcopenia es un marcador de mal pronóstico funcional y vital, por lo que la pérdida de peso (un objetivo deseable en la mayoría de pacientes con DM2) a costa de la masa magra puede ser contraproducente.

Los arGLP-1 no inducen hipoglucemias, pero se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). Además del elevado coste, requieren administración subcutánea (diaria en 2 dosis en el caso de exenatida; diaria en una dosis para liraglutida y lixisenatida; y semanal con exenatida LAR y dulaglutida), por lo que antes de prescribirlos debemos asegurarnos de que el paciente o su cuidador tienen un nivel adecuado de destreza. Aunque existe controversia sobre la posibilidad de aparición de pancreatitis con el uso de arGLP-1, diversos estudios no han confirmado dicha asociación, considerando que la mayor incidencia de pancreatitis se debe al hecho de presentar diabetes¹¹⁸.

Los arGLP-1 han demostrado un buen perfil de seguridad cardiovascular en pacientes con DM2 de alto riesgo vascular. En comparación con placebo, lixisenatida¹¹⁹ y exenatida LAR¹²⁰ han mostrado no inferioridad, mientras que liraglutida¹²¹ y semaglutida (un arGLP-1 de administración semanal, no comercializado)¹²² demostraron reducción de eventos cardiovasculares.

No existen estudios específicos con arGLP-1 en personas de edad avanzada. En todos los análisis por subgrupos en pacientes ≥ 65 años consiguen una mayor disminución de la HbA1c, menos hipoglucemias y mayor pérdida de peso, aunque con más efectos gastrointestinales que el comparador (glimepirida¹²³, sitagliptina^{124,125}, insulina glargina¹²⁶⁻¹²⁸ o placebo¹²⁹). No se han observado diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad respecto a pacientes más jóvenes¹³⁰. En un metaanálisis con lixisenatida¹²⁹ y en un análisis agrupado con liraglutida¹³⁰, los resultados en pacientes > 65 años fueron similares a los observados en otros grupos de edad. No obstante, en ninguno de estos estudios se incluyeron ancianos vulnerables o frágiles.

En conclusión, los arGLP-1 pueden utilizarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación (p. ej., ancianos obesos con buen estado funcional)¹³¹. No debe administrarse en ancianos frágiles³⁰, con antecedentes de pancreatitis o con filtrado glomerular < 30 ml/min¹³².

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina)

Estos fármacos inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el túbulo renal, impidiendo la reabsorción de

glucosa e induciendo glucosuria. Dado que su mecanismo de acción es independiente de la insulina¹³³, son efectivos en todos los estadios de la DM2 y no producen hipoglucemia. Los inhibidores del SGLT2, debido a su efecto glucosúrico, inducen una pérdida ponderal media de 1,8-2 kg, a expensas especialmente de masa grasa, y tienen un efecto hipotensor provocando una disminución media de la presión arterial sistólica de $-4,45$ mmHg^{134,135}. La glucosuria provoca diuresis osmótica y poliuria.

Son fármacos efectivos, que han demostrado superioridad en el control glucémico frente a sulfonilureas^{136,137} y sitagliptina¹³⁸. La reducción de la HbA1c esperada oscila entre 0,7 y 1%, mantenida hasta 3 años de seguimiento.

Los inhibidores del SGLT-2 se administran en una dosis única diaria por vía oral, siendo eficaces en monoterapia¹³⁹ (si hay intolerancia o contraindicación a la metformina), como segundo hipoglucemiante y en triple terapia. Al asociarlos con sulfonilureas o insulina pueden aparecer hipoglucemias, por lo que hay que disminuir la dosis o valorar la discontinuación de las sulfonilureas¹⁴⁰.

En el estudio EMPA-REG, realizado en pacientes con DM2, enfermedad cardiovascular y filtrado glomerular > 30 ml/min/1,72 m², empaglifozina disminuyó la mortalidad global en un 32%, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en un 35% y la mortalidad por causa cardiovascular en un 38%¹⁴¹. En este mismo estudio, empaglifozina demostró un efecto nefroprotector, retrasando la progresión de la insuficiencia renal y la necesidad de diálisis¹⁴². Basándose en estos resultados, las últimas guías de la European Society of Cardiology indican considerar el uso del inhibidor del SGLT-2 empaglifozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2¹⁴³.

Más recientemente, se han publicado los resultados del estudio de seguridad cardiovascular equivalente con canaglifozina¹⁴⁴. Se trata de un análisis agrupado de los estudios CANVAS y CANVAS-R, que incluyeron a 10.142 pacientes con DM2 y elevado riesgo cardiovascular. Los pacientes tratados con canaglifozina redujeron en un 14% (*hazard ratio* [HR] 0,8; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 0,75-0,97) el riesgo de eventos incluidos globalmente en el resultado primario (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal). No se alcanzó, sin embargo, significación estadística en la reducción de cada uno de estos eventos por separado. La hospitalización por insuficiencia cardiaca se redujo en un 33% (HR 0,67; IC del 95% 0,52-0,87). Los resultados mostraron beneficios renales con canaglifozina, disminuyendo tanto la progresión de la albuminuria (HR 0,73; IC del 95% 0,67-0,79) como el resultado compuesto de una reducción sostenida del 40% en la tasa de filtración glomerular estimada o la muerte por causas renales (HR 0,60; IC del 95% 0,47-0,77). En la actualidad se está realizando un análisis más pormenorizado de estos resultados, que todavía no se han incorporado a las recomendaciones internacionales.

El efecto adverso más común de estos fármacos es la micosis genital, sobre todo en mujeres. También se ha descrito un ligero incremento de las infecciones del tracto urinario¹⁴⁴. En personas de edad avanzada hay que tener en cuenta los potenciales efectos adversos relacionados con la depleción de volumen secundario a la diuresis osmótica (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, hipotensión e

insuficiencia renal)¹⁴⁵. Dado su efecto hipotensor, es importante descartar la existencia de hipotensión ortostática, frecuente en ancianos con diabetes¹⁴⁶. Aunque en un estudio con canaglifozina se observó un mayor número de fracturas (de extremidades, no de cadera)¹⁴⁷, en posible relación con un riesgo aumentado de caídas, esta asociación no se confirmó en un estudio posterior¹⁴⁸. En el estudio CANVAS se ha confirmado una mayor tendencia a las fracturas en pacientes tratados con canaglifozina frente a placebo (HR 1,23; IC del 95% 0,99-1,52). En este mismo estudio el tratamiento con canaglifozina se asoció a un riesgo mayor de amputación, principalmente sobre los dedos del pie o del metatarso (6,3 frente a 3,4 participantes con amputación por 1.000 pacientes-año, lo que corresponde a una proporción de riesgo de 1,97; IC del 95% 1,41 2,75)¹⁴⁴. Finalmente, se han comunicado casos raros de cetoacidosis normoglucémica (con cifras de glucemia poco elevadas), especialmente en DM2 de larga evolución en situación de insulinopenia o con diabetes autoinmune latente del adulto, en los que se realizó una reducción de la dosis de insulina; también se ha descrito en situaciones de ayuno, con consumo excesivo de alcohol, esfuerzos físicos extremos o procesos agudos intercurrentes¹⁴⁹.

La acción de estos fármacos depende de la función renal, de forma que su eficacia disminuye cuando el filtrado glomerular es < 60 ml/min/1,72 m². Por debajo de este filtrado no debe administrarse dapaglifozina, mientras que empaglifozina y canaglifozina pueden utilizarse, reduciendo dosis^{150,151}, con filtrados entre 45 y 60 ml/min/1,72 m², y suspenderse con filtrados < 30 ml/min/1,72 m².

Existe poca experiencia de uso de los inhibidores del SGLT2 en población anciana, por lo que deben indicarse con precaución y de manera individualizada en pacientes seleccionados¹⁵². Canaglifozina dispone de algunos estudios en pacientes mayores, de hasta 80 años, que demuestran una eficacia y seguridad comparables a la de sujetos más jóvenes^{145,147,148,153-155}. Asimismo, los análisis por subgrupos de edad con empaglifozina¹³⁹ y dapaglifozina¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ han mostrado resultados similares a los obtenidos en pacientes más jóvenes.

Insulina

Es el agente hipoglucemiante más potente. Actúa activando los receptores de insulina, disminuyendo la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa. En España, el 20% de los pacientes con diabetes > 75 años reciben insulina en monoterapia o combinada con otros antidiabéticos¹⁵⁹.

Los ancianos > 80 años tratados con insulina presentan un mayor riesgo de hipoglucemias graves²⁷, de caídas y fracturas¹⁶⁰. Para minimizar estos riesgos, la terapia insulínica en el anciano debe individualizarse resaltando la seguridad del paciente. Conviene recordar que los niveles de HbA1c no son un predictor fiable del riesgo de hipoglucemia¹⁶¹.

Insulinización basal

La dosis diaria de inicio debe ser más baja (0,1-0,2 UI/kg) que en sujetos más jóvenes con DM2, especialmente en los ancianos frágiles, de bajo peso o con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis deberán realizarse de forma gradual y progresiva.

Cuando se inicia tratamiento con una insulina basal, es recomendable mantener el tratamiento con metformina para reducir los requerimientos de insulina¹⁶². La combinación de insulina basal con secretagogos orales (sulfonilureas, glinidas) no es segura en ancianos por el elevado riesgo de hipoglucemias. El mantenimiento o suspensión de otros antidiabéticos no insulínicos deberá valorarse de manera individual, considerando la complejidad del tratamiento y sus costes¹⁶².

Los análogos de insulina basal (glargina 100 U y 300 U, detemir, degludec), aunque no han demostrado superioridad en el control glucémico, tienen menos riesgo de hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la insulina humana NPH¹⁶³⁻¹⁶⁵, por lo que pueden ser preferibles en ancianos a pesar de su mayor coste. En comparación con la insulina glargina 100 U, tanto la insulina glargina 300 U¹⁶⁶ como la insulina degludec^{167,168} han demostrado una menor tasa de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, y una mayor flexibilidad en el horario de administración, debido a su menor variabilidad y a su mayor duración de acción. Estas características posicionan favorablemente a estas nuevas insulinas para el manejo de los ancianos institucionalizados, aunque se necesitan estudios en esta población¹⁶⁹.

Intensificación de la insulina basal

Cuando no se alcanzan los objetivos de control glucémico con un régimen de insulina basal, es necesario intensificar la terapia insulínica, bien añadiendo dosis de insulina prandial en la comida principal (basal plus), en las 3 comidas principales (basal-bolos), o pasando a un régimen de 2 o 3 dosis diarias de insulinas premezcladas. Estos regímenes complejos de insulino terapia se asocian a un riesgo significativo de hipoglucemia^{163,170,171} y suponen una importante carga de cuidados, incluyendo la necesidad de controles repetidos de glucemia capilar.

Si se requiere una insulina prandial, los análogos de insulina rápida son preferibles a la insulina regular por su menor tasa de hipoglucemias¹⁷². Las insulinas bifásicas o premezcladas, como la insulina aspart y la insulina glulisina pueden administrarse después de las comidas^{170,173,174} y mejorar el control glucémico en pacientes mal controlados con insulina basal, pero se asocian a mayor riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso^{171,175}. Las insulinas premezcladas tienen un perfil farmacocinético poco flexible, por lo que solo estarían indicadas en ancianos con horarios y patrones de ingesta y actividad física regulares; en estos casos, pueden proporcionar un control glucémico similar a la pauta más compleja basal-bolos¹⁷⁶.

En ancianos con DM2 de difícil control o muy evolucionada, en situación de insulino penia, con buena capacidad de autocuidado, la pauta basal-bolos puede proporcionar un control glucémico adecuado con un buen perfil de seguridad y satisfacción del paciente¹⁷⁷.

Dispositivos de insulina

Otro aspecto a considerar son los diferentes dispositivos para la administración de insulina y elegir aquel que mejor se adapte a las habilidades y capacidades del paciente. El más utilizado, con diferencia, es el tipo pluma. El «test

del reloj», consistente en que el paciente dibuje en un folio en blanco un reloj que marce las 11 y 10, sirve para valorar el deterioro cognitivo y la existencia de apraxia constructiva, y se ha empleado para detectar a aquellos ancianos con problemas para la autoadministración de insulina¹⁷⁸.

Terapias combinadas

En los ancianos es fundamental simplificar al máximo el tratamiento insulínico, tanto para reducir el riesgo de hipoglucemias como para minimizar las cargas de cuidados asociadas a las pautas complejas de insulina¹⁶¹. Como se ha comentado, es recomendable mantener los antidiabéticos orales (salvo las sulfonilureas/glinidas) con la insulina basal para reducir los requerimientos de insulina y los riesgos de hipoglucemia^{162,179}. Los iDPP-4 son fármacos con un perfil especialmente adecuado en esta población por su bajo riesgo de hipoglucemia y amplia experiencia de uso en ancianos con fragilidad e insuficiencia renal. Su combinación con insulina basal permite reducir la dosis de insulina y minimizar los efectos adversos de esta última (hipoglucemias, ganancia de peso)¹⁸⁰.

La terapia combinada de insulina basal con arGLP-1 proporciona un excelente control glucémico y menos riesgo de hipoglucemias que las pautas insulínicas complejas¹⁸¹. Existen estudios con combinaciones a dosis fijas de insulina basal con arGLP-1 (degludec y liraglutida; glargina y lixisenatida) que facilitan la posología, además de mejorar la tolerancia digestiva a los arGLP-1. Por ello, estas combinaciones pueden desempeñar un papel en el tratamiento de la DM2 en el anciano. No obstante, su menor experiencia de uso en ancianos, la falta de estudios específicos y el coste elevado hacen que sea necesario seleccionar muy bien a los pacientes.

Desintensificación del tratamiento

El sobretratamiento de los pacientes ancianos con diabetes es frecuente^{21,22}. Por lo tanto, tras la valoración geriátrica integral, es conveniente desintensificar la terapia antidiabética, indicando pautas menos complejas y seguras (con menor riesgo de hipoglucemias, menor carga de cuidados, mejor tolerancia y sin interacciones farmacológicas)¹⁸². La simplificación de los regímenes complejos de insulina en los ancianos reduce el riesgo de hipoglucemias y la carga de cuidados, sin comprometer el control glucémico¹⁶¹. En este sentido, conviene recordar que una HbA1c elevada no excluye el riesgo de hipoglucemias en ancianos^{25,161}.

Algoritmo terapéutico de la diabetes tipo 2 en el anciano (fig. 1)

La planificación del tratamiento de la DM2 en sujetos de edad avanzada debe basarse en la valoración geriátrica integral. Si el paciente anciano se encuentra en una situación de fragilidad o dependencia o si presenta una demencia moderada o grave, el objetivo prioritario sería evitar las hipoglucemias y la hiperglucemia sintomática. Los antidiabéticos recomendables en estos casos serían la metformina y

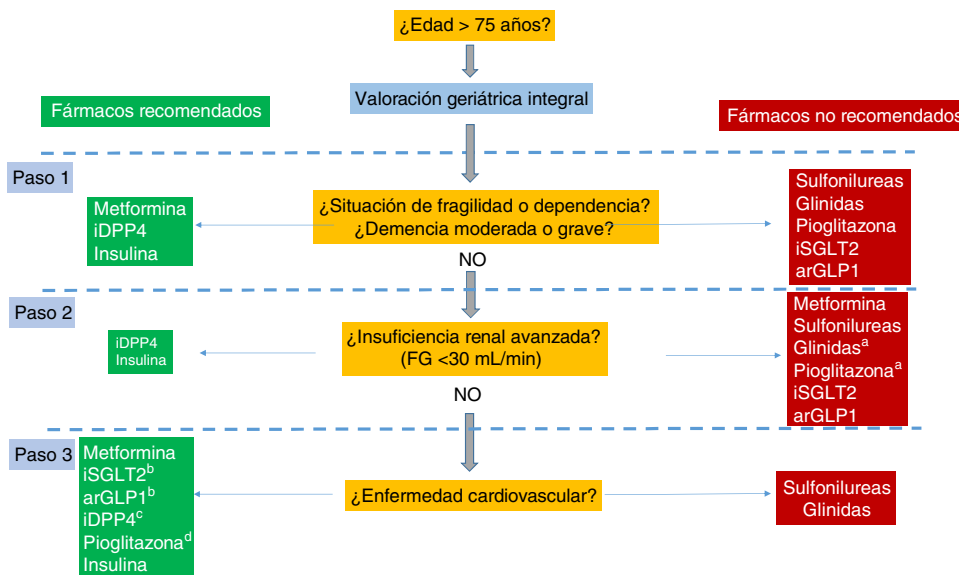


Figura 1 Algoritmo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano.

arGLP1: agonistas del receptor del *glucagon-like peptide-1*; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

^a Repaglinida y pioglitazona pueden emplearse en pacientes con FG < 30 ml/min, pero su uso no es recomendable por el riesgo de efectos adversos: hipoglucemias (repaglinida); retención hidrosalina, insuficiencia cardíaca y fracturas (pioglitazona).

^b Empagliflozina, canagliflozina y liraglutida han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo vascular.

^c Saxagliptina deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

^d Pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o en riesgo de fracturas.

los iDPP-4. Otros fármacos antidiabéticos que no se asocian a un riesgo significativo de hipoglucemia presentan efectos adversos que limitan su uso en esta población: hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal en el caso de los inhibidores de la SGLT-2), y náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso en los arGLP-1.

La insuficiencia renal es una comorbilidad prevalente en ancianos con diabetes que condiciona las opciones del tratamiento¹⁸³. En España, la prevalencia de enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) en pacientes con DM2 de 70-79 años y de ≥ 80 años es cercana al 30 y el 50%, respectivamente¹⁸⁴. En estas circunstancias, las opciones terapéuticas preferenciales son los iDPP-4 y la insulina. Aunque desde un punto de vista farmacocinético podrían usarse la repaglinida y la pioglitazona, su perfil de efectos adversos (hipoglucemia con repaglinida; insuficiencia cardíaca y fracturas con pioglitazona) hacen desaconsejable esta opción¹⁸⁵.

Finalmente, en ancianos de alto riesgo cardiovascular que no presenten algunas de las limitaciones clínicas anteriormente comentadas (insuficiencia renal moderada-grave, fragilidad, demencia), la prioridad sería la selección de fármacos antidiabéticos que han demostrado beneficio cardiovascular, como la empagliflozina y la liraglutida. Otros fármacos que han demostrado seguridad cardiovascular incluyen la metformina, pioglitazona y los iDPP-4.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: New insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:275–85.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
3. Population Ageing and Development 2009 [consultado 6 Nov 2017]. Disponible en: www.unpopulation.org
4. Franch Nadal J, Artola Menendez S, Diez Espino J, Mata Cases M, en nombre del grupo de trabajo para el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996-2007). *Med Clin (Barc)*. 2010;135:600–7.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu 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;55:88–93.
6. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la diabetes. 6.ª ed. Actualización 2014 [consultado 11 Oct 2017]. Disponible en: www.idf.org/diabetesatlas
7. Rodriguez-Mañas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med*. 2011;28:757–8.
8. Gomez Huelgas R, Diez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodriguez Mañas L, Gonzalez-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140, 134 e1- e12.
9. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255–63.

10. Castro-Rodríguez M, Carnicero JA, García-García 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;17:949–55.
11. Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med.* 2010;27:603–6.
12. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: A prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:748–54.
13. Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F, Sinclair AJ. The third transition: The clinical evolution oriented to the contemporary older patient. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:8–9.
14. Rodríguez-Mañas L, Walston JD. Fragilidad: ¿de qué estamos hablando? Implicaciones para la práctica clínica diaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:179–81.
15. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: A decision analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149:11–9.
16. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:666–72.
17. Hsu A, Gan S, Cenzer-Stijacic I, Lee SJ. Glycemic control and functional decline in nursing home residents with diabetes. *JAMA Intern Med.* 2017;177:130–2.
18. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Hofig M, Muller 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;38:390–6.
19. 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;32:1520–6.
20. Gomez-Huelgas R, Guijarro-Merino R, Zapatero A, Barba R, Guijarro-Contreras A, Tinahones F, et al. The frequency and impact of hypoglycemia among hospitalized patients with diabetes: A population-based study. *J Diabetes Complications.* 2015;29:1050–5.
21. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015;175:356–62.
22. Formiga F, Franch-Nadal J, Rodríguez L, Ávila L, Fuster E. Inadequate glycaemic control and therapeutic management of adults over 65 years old with type 2 diabetes mellitus in Spain. *J Nutr Health Aging.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-017-0869-4>.
23. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002–12.
24. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1513–7.
25. Munshi MN, Segal AR, Suhl E, Staum E, Desrochers L, Sternthal A, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med.* 2011;171:362–4.
26. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2009;52:1808–15.
27. 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;174:678–86.
28. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1116–24.
29. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care.* 2014;37:516–20.
30. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:538–40.
31. American Diabetes Association. 11. Older adults. *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl 1:S99–104.
32. 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;34:1329–36.
33. Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med.* 2011;14:83–7.
34. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, et al. An evaluation of the effectiveness of a multimodal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes—the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15:34.
35. Delahanty LM. The look AHEAD study: Implications for clinical practice go beyond the headlines. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114:537–42.
36. Espeland MA, Rejeski WJ, West DS, Bray GA, Clark JM, Peters AL, et al. Intensive weight loss intervention in older individuals: Results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes mellitus trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:912–22.
37. Rejeski WJ, Bray GA, Chen SH, Clark JM, Evans M, Hill JO, et al. Aging and physical function in type 2 diabetes: 8 years of an intensive lifestyle intervention. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:345–53.
38. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med.* 2002;34:252–9.
39. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults. *Diabet Med.* 2010;27:1366–71.
40. Schafer AL, Vittinghoff E, Lang TF, Sellmeyer DE, Harris TB, Kanaya AM, et al. Fat infiltration of muscle, diabetes, and clinical fracture risk in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E368–72.
41. Ferriolli E, Pessanha FP, Marchesi JC. Diabetes and exercise in the elderly. *Med Sport Sci.* 2014;60:122–9.
42. Weinstock RS, Brooks G, Palmas W, Morin PC, Teresi JA, Eimicke JP, et al. Lessened decline in physical activity and impairment of older adults with diabetes with telemedicine and pedometer use: Results from the IDEATel study. *Age Ageing.* 2011;40:98–105.
43. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care.* 2009;32:1531–5.
44. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type 2 diabetes. *Nurs Health Sci.* 2012;14:438–45.
45. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training

- decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:662–7.
46. Cadore EL, Rodriguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res*. 2013;16:105–14.
 47. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:3–9.
 48. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:748–50.
 49. Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, Kawabata Y, Ikegami H. Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:55–62.
 50. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:218–31.
 51. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: Findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1253–61.
 52. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37 Suppl 3:S27–38.
 53. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:1892–9.
 54. 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;101:1754–61.
 55. Kancherla V, Elliott JL, Patel BB, Holland NW, Johnson TM, Khakharia A, et al. Long-term metformin therapy and monitoring for vitamin B12 deficiency among older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1061–6.
 56. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015 a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–9.
 57. 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;312:2668–75.
 58. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2075–80.
 59. American Diabetes Association. 7. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S41–8.
 60. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431–7.
 61. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes*. 2015;64:1786–93.
 62. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
 63. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulphonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:751–5.
 64. American Geriatrics Society. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616–31.
 65. 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;17:467–73.
 66. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
 67. 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;110:75–81.
 68. Scherthaner 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;34:535–42.
 69. Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2007;24:851–63.
 70. 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: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care*. 2006;29:1918–20.
 71. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28:2093–9.
 72. Bloomgarden Z, Drexler A. What role will “gliptins” play in glycemic control? *Cleve Clin J Med*. 2008;75:305–10.
 73. 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;46:347–51.
 74. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486–94.
 75. 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:e66–8.
 76. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:37–42.
 77. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427–43.
 78. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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;366:1279–89.
 79. 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;30:2223–31.

80. 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;165:305–15.
81. American Diabetes Association. 10. Older adults. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S81–5.
82. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2006;66:85–109.
83. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA.* 2007;298:2634–43.
84. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: A meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:32–9.
85. 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;27:485–91.
86. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderon MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA.* 2015;314:265–77.
87. 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.
88. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: Benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care.* 2007;30:3017–22.
89. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:405–18.
90. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, Rossi F. DPP-4 inhibitors: Pharmacological differences and their clinical implications. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13 Suppl 1:S57–68.
91. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:107–15.
92. Doucet J, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosensstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:863–9.
93. 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;13:55–64.
94. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): A 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2013;382:409–16.
95. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E, Safer U, Aydogdu A, Yilmaz BF, et al. Cognitive and functional influences of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13:256–63.
96. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, 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 Aging.* 2015;32:469–76.
97. 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 Aging.* 2014;31:203–14.
98. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, Scirica BM, Yanuv I, Rozenberg A, et al. Incidence of fractures in patients with type 2 diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015;38:2142–50.
99. Schernthaner G, Duran-Garcia S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Ostgren 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;17:630–8.
100. Iqbal N, Allen E, Ohman 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.
101. 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.
102. 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;382:1413–23.
103. 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;17:868–77.
104. 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;16:1078–86.
105. 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;15:906–14.
106. 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;369:1317–26.
107. 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;369:1327–35.
108. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42.
109. 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;40:494–501.
110. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130:1579–88.
111. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenzon O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015;38:696–705.
112. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, Tsai K, Cappell K, Fowler R, et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: An observational study. *Diabetes Care.* 2016;39:726–34.
113. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2

- diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:126–35.
114. 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;17:1085–92.
 115. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: A comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:57.
 116. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: A randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail.* 2017, pii: S2213-1779:30535-8.
 117. Formiga F, Vidal X, Agusti A, Chivite D, Roson B, Barbe J, et al. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabet Med.* 2016;33:655–62.
 118. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:2349–54.
 119. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
 120. 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;377:1228–39.
 121. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
 122. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
 123. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:2270–8.
 124. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care.* 2014;37:2723–30.
 125. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:849–58.
 126. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet.* 2015;385:2057–66.
 127. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs. insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:898–907.
 128. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4 randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia.* 2014;57:2475–84.
 129. Hanefeld M, Berria R, Lin J, Aronson R, Darmon P, Evans M, et al. Lixisenatide treatment for older patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral antidiabetics: Meta-analysis of 5 randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014;31:861–72.
 130. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes \geq 65 and < 65 years of age: A pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:423–33.
 131. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>. Oct 5;(10):CD006423.
 132. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:1–21.
 133. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27:136–42.
 134. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:311–9.
 135. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262–74.
 136. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941–50.
 137. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:691–700.
 138. Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582–92.
 139. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:154.
 140. Mikhail N. Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in older adults with type 2 diabetes mellitus. *South Med J.* 2015;108:91–6.
 141. 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;373:2117–28.
 142. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–34.
 143. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
 144. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.

145. 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;64:543–52.
146. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: Diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120:841–7.
147. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:157–66.
148. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44–51.
149. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care.* 2015;38:1638–42.
150. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369–84.
151. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, de Zeeuw D, Mayer C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol.* 2014;40:64–74.
152. Formiga F, Rodríguez-Mañás L, Gómez-Huelgas R. Papel de los inhibidores SGLT2 en el paciente anciano con diabetes mellitus; debemos evitar la discriminación por razón de edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51:307–8.
153. Bode B, Stenlof K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:294–303.
154. Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Hosp Pract (1995).* 2013;41:72–84.
155. Elmore LK, Baggett S, Kyle JA, Skelley JW. A review of the efficacy and safety of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes. *Consult Pharm.* 2014;29:335–46.
156. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med.* 2015;32:531–41.
157. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1252–62.
158. Zhang Q, Dou JLL. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:313–21.
159. Mata-Cases M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermosilla E, Fina F, et al. Treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetic patients in a primary care population database in a Mediterranean area (Catalonia, Spain). *J Diabetes Metab.* 2014;5:338.
160. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2010;44:712–7.
161. 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;176:1023–5.
162. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl 1:S64–74.
163. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: A pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1735–40.
164. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:772–9.
165. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. CD005613.
166. 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:e009421.
167. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SC. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging.* 2013;30:1009–18.
168. Ratner RE, Gough SC, 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;15:175–84.
169. 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;28:935–41.
170. Gómez-Huelgas R, Saban-Ruiz J, García-Roman FJ, Quintela-Fernández N, Seguí-Ripoll JM, Bonilla-Hernández MV, 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;217:201–6.
171. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:182–8.
172. 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. CD003287.
173. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:23–9.
174. Latif ZA, Hussein Z, Litwak L, el Naggar N, Chen JW, Soewondo P. Safety and effectiveness of insulin aspart in basal-bolo regimens regardless of age: Archieve study results. *Diabetes Ther.* 2013;4:103–18.
175. Wolffenbuttel BH, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrback 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;26:1147–55.
176. 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): Retrospective reanalysis of a 6-month, randomized, open-label, multicentre trial in Japan. *Clin Drug Investig.* 2010;30:35–40.

177. 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;18:148–54.
178. Trimble LA, Sundberg S, Markham L, Janicijevic S, Beattie BL, Meneilly GS. Value of the clock drawing test to predict problems with insulin skills in older adults. *Can J Diabetes*. 2005;29:102–4.
179. 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;45:53–9.
180. Gomez-Peralta F, Abreu C, Mora-Navarro G, Lopez-Morandeira P, Perez-Gutierrez E, Cordero-Garcia B, et al. Switching from premixed insulin to basal insulin analogue for type 2 diabetes and role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-113453> [Epub ahead of print], Jul 13.
181. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228–34.
182. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus 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;175:1942–9.
183. de Miguel-Yanes JM, Inglada-Galiana L, Gomez-Huelgas R, Spanish Society of Internal Medicine. Prioritization of patient-related factors according to renal function in antidiabetic drug selection: the REDIM Project. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:199–205.
184. Rodriguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turro-Garriga O, Barrot-de la Puente J, Franch-Nadal J, Mundet-Tuduri X, et al. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2014;15:150.
185. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, et al., en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014;142, 85e1-10.