

Recomendaciones en el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus según grado de fragilidad

Coordinación:

Laura Romera Liébana

Especialista MFyC de la Unidad de Atención Domiciliaria
Teladoc Health, Barcelona

Ane Urbina Juez

Especialista MFyC del Centro de Salud Sopela,
Bizkaia

Autoría:

Fernando Álvarez Guisasola

Especialista MFyC del Centro de Salud de Ribera del Órbigo. SACYL, Gerencia de Atención Primaria, León

Luis Ávila Lachica

Especialista MFyC del Centro de Salud Vélez Norte, Málaga

Clara Guede Fernández

Especialista MFyC del Centro de Salud de Lavadores, Vigo

Carlos Hernández Teixidó

Especialista MFyC del Centro de Salud Calamonte, Badajoz

Carolina Lapena Estella

Especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria Sanllehy, Barcelona

Flora López Simarro

Especialista MFyC, Barcelona.

Diego Murillo García

Especialista MFyC del Centro de Salud Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz

Revisión por el Comité de expertos de la redGDPS:

Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Carlos Hernández Teixidó, Chema Fernández Lacín, Diego Murillo García, Domingo Orozco Beltrán, Enrique Carretero Anibarro, Fernando Álvarez Guisasola, Fernando Gallo Trebol, Francisco Adán Gil, Francisco Carramiñana Barrera, Francisco Javier Bartolomé Resano, Francisco Javier Ortega Ríos, Igotz Aranbarri Osoro, José Javier Mediavilla Bravo, José Luis Martín Manzano, José Manuel Comas Samper, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Luis Ávila Lachica, Manuel Ruiz Quintero, M.^a del Rosario Serrano Martín, Margarita Alonso Fernández, Mateu Seguí Díaz, Jorge Navarro Pérez, Noelia Sanz Vela, Nuria Casado Pradas, Olga Gómez Ramón, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Xavier Cos Claramunt, Xavier Mundet Tudurí.

RESUMEN

El manejo de la fragilidad en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) emerge como un desafío crítico en la atención médica actual. La interacción de estos dos factores de riesgo complejos requiere un enfoque holístico y personalizado para garantizar resultados óptimos en la salud de los pacientes afectados. A medida que la población envejece y la prevalencia de la diabetes aumenta resulta imperativo abordar la fragilidad como un componente clave en la toma de decisiones clínicas. Por este motivo, el cribaje de fragilidad en personas con DM2 se vuelve crucial para identificar de manera precoz a aquellos que podrían beneficiarse de intervenciones específicas. Una vez detectados los pacientes potencialmente frágiles, se debe evaluar el grado de fragilidad en el que se enmarcan a través de una valoración geriátrica integral (VGI), lo que proporciona una visión completa de la salud del paciente. De esta manera, se podrán implementar estrategias terapéuticas individuales, farmacológicas y no farmacológicas, que aborden sus necesidades físicas, sociales y psicoemocionales y ofrecerle la mayor calidad de vida posible, clave en fragilidad.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, fragilidad, terapia farmacológica, terapia no farmacológica, estilo de vida saludable.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, frailty, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy, healthy lifestyle.

Figura 1. Algoritmo con las recomendaciones en el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus según grado de fragilidad.



RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON DM Y FRAGILIDAD

Independientemente de la edad, ¿la persona con DM que estoy evaluando es frágil? (ayudarse de FRAU/TGUGT/M/SPPB).

SI CRIBA-E + → aplicar la Escala de Fragilidad Clínica (EFC):

- EFC 4-5: fragilidad leve.
- EFC 6: fragilidad moderada.
- EFC 7-8: fragilidad grave.

OBJETIVOS GLUCÉMICOS:

- EFC 4-5: HbA1c 7 - 7.5%
- EFC 6: HbA1c 7.6 - 8.5%
- EFC 7-8: no pedir HbA1c → evitar hiperglucemia sintomática.

a. Para identificar sarcopenia → escala SARC-F.

SI ≥4: sarcopenia.

b. Primer confort: glucemia 90-270 mg/dL (estado inminente).

c. Valorar con MNA® +/- AS.

⚠ Reevaluación regular de la fragilidad (mínimo cada 12 meses); adelantarla si cambio en el estado de salud o circunstancias. Reevaluar tratamiento antidiabético a los 3 meses después de cualquier intervención.

ABREVIATURAS:

ADNs: antidiabéticos no insulínicos; argPI1: análogo del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1; AS: analítica sanguínea; CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EDG: Escala de Deterioro Global de Resberg; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: enfermedad cerebrovascular; FG: filtrado glomerular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; MNA: Mini Nutritional Assessment; MET: metformina; OH: bebidas alcohólicas; PIO: pioglitazona; SPPB: Short Physical Performance Battery; SU: sulfonilureas; TGUGT: test "levantate y anda"; VM: velocidad de la marcha.

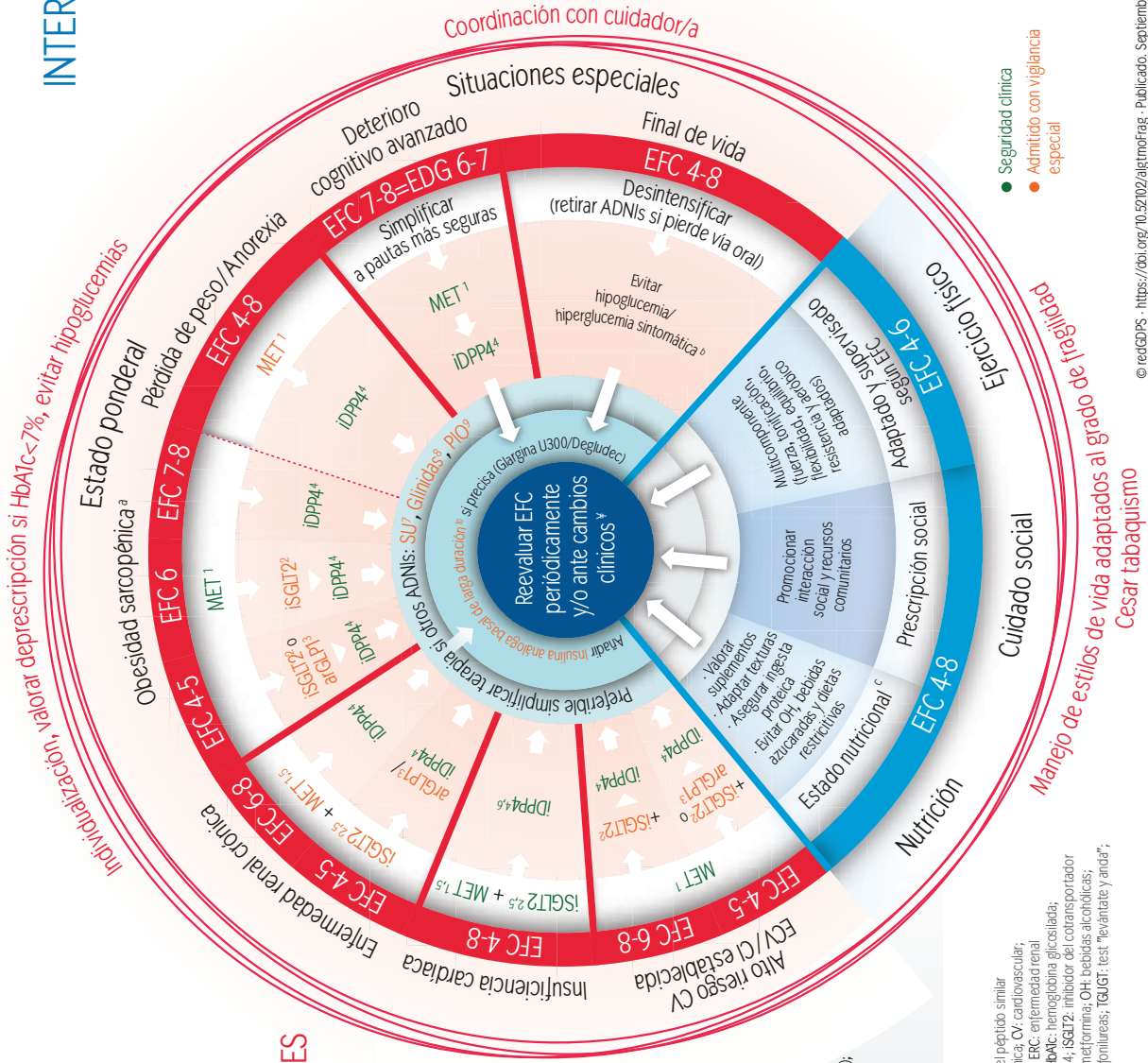
INTERVENCIÓN GENERAL

1. Si se inicia, titular dosis para mejorar la tolerancia digestiva; si ya pautada → reducir dosis al 50% si FG < 45 ml/miv, 1,73m²; stop si < 30 ml/miv, 1,73m².
2. Precaución si infecciones genitourinarias recidivantes (atención si uso de pañal).
3. Se deestimulará si riesgo de desnutrición (valoración nutricional) o hipovolemia. No iniciar si antecedente de paracetamol. Interrumpir transitoriamente si vómitos o diarreas.
4. No asociar con ardlPI1. Ajustar por FG, salvo linagliptina. Existe presentación en solución oral (sagiprinal).
5. Bioterapia ISGLT2 + MET en cualquier grado de fragilidad independientemente del valor de HbA1c (mantener en fragilidad grave si se tolera y no efectos indeseados).
6. Evitar saxagliptina por riesgo de IC.
7. Glucosazona o glibenclámina de elección en caso de pautadas; precaución por riesgo de hipoglucemia. **Desestimar glibenclámina y glibosazona.** No asociar SU con repaglinida.
8. Moderado riesgo de hipoglucemias. Repaglinida sin restricciones en cuanto al FG.
9. Evitar si IC o sospecha osteoporosis o cáncer de vejiga.
10. Apta para cualquier grado de ERC (inicio diálisis). Inicio de insulina basal con 0,1 UI/kg de peso. Si múltiples dosis de insulina (NH, bolo-basal, premezcla) → simplificar régimen a basal.

MATERIAL ADICIONAL



- Seguridad clínica
- Admitido con vigilancia especial



© redGDPS - <https://doi.org/10.52102/algmofrag> - Publicado: Septiembre 2023 - Actualizado: Septiembre 2023

Fuente: elaboración por Grupo de Trabajo de Fragilidad y diabetes de la redGDPS.

INTRODUCCIÓN

Los profesionales sanitarios que participan en el abordaje de la DM2 perciben la gran heterogeneidad clínica entre las personas a las que tratan en su práctica diaria. En Atención Primaria (AP) en particular, saber identificar las diferencias es clave para ajustar el enfoque terapéutico a las circunstancias individuales de cada paciente. La fragilidad, reconocida como una amplificadora de riesgo para eventos adversos en salud¹, constituye un condicionante muy influyente en esta variabilidad clínica de la diabetes: ambas entidades interactúan a través de múltiples factores genéticos y adquiridos compartidos², bajo un sustrato común de inflamación de bajo grado³.

Aun cuando los expertos discrepan en la conceptualización de la fragilidad⁴ y la manera de detectarla, ninguno de ellos cuestiona sus consecuencias⁵, de modo que la fragilidad se convierte en un predictor independiente de procesos clínicos negativos mucho más preciso que la edad *cronológica* de la persona⁶.

La fragilidad ha venido definiéndose como un síndrome complejo, multisistémico y asociado con la edad *biológica* que aumenta la vulnerabilidad al deterioro funcional⁷. En este sentido, la pérdida de la resistencia a los factores estresantes y la incapacidad para recuperar la homeostasis del organismo generada por la fragilidad predispone a quien la padece a una mayor morbilidad (caídas, fracturas), hospitalización, institucionalización, dependencia, discapacidad, merma en la calidad de vida y muerte. Además, cuanto más frágil es una persona, mayor es su riesgo de mortalidad^{5,7,8}.

Por su lado, la diabetes mellitus, como la fragilidad, se asocia a mayor discapacidad y mortalidad⁹, especialmente a medida que avanzamos en edad³. Por otra parte, se estima que la presencia de fragilidad es de tres a cinco veces mayor entre las personas con diabetes mellitus que entre las que no la tienen¹⁰, por lo que la coexistencia de ambas condiciones va a asegurar un “envejecimiento acelerado”³ que conviene reconocer precozmente para mejorar su manejo.

De la necesidad en comprender cómo el estado de fragilidad puede afectar al manejo de los pacientes con diabetes nace este nuevo algoritmo de la redGDPS (Figura 1), que mantiene el formato circular similar al de otros ya publicados. Este artículo se acompaña también de un extenso monográfico¹¹ que añade más detalles a cada uno de los apartados que aquí mostramos condensados por ser este un formato más visual y práctico.

La principal dificultad con la que se ha lidiado en la elaboración de este algoritmo (Figura 1) es la falta de evidencia firme en

el aspecto farmacológico al no disponer de ensayos diseñados específicamente para la población frágil; por este motivo aclaramos que las recomendaciones expuestas se basan no solo en la escasa evidencia existente, sino en la dilatada experiencia de los revisores que han guiado a quienes lo han confeccionado.

El algoritmo presentado (Figura 1) se inspira en el general de la redGDPS¹² y se divide en tres secciones: en la parte superior, los condicionantes clínicos, cuyas alternativas farmacológicas, a su vez, van a ser determinadas por el grado de fragilidad (generalmente, las personas inmersas en fragilidad ya parten de un tratamiento diabético establecido en base a una comorbilidad previa predominante, que será necesario revisar). En la parte inferior derecha, se recogen situaciones especiales de extrema fragilidad que van a requerir un especial cuidado en el manejo de la DM. Finalmente, en la parte inferior izquierda, se incide en la terapia basal que toda enfermedad metabólica crónica precisa, como es el cultivo de hábitos de vida saludables asentados en el trinomio nutrición, ejercicio físico y cuidado social. Aquí se ha querido incidir en el apoyo comunitario como un factor biológico tan relevante en fragilidad como lo puede ser la alimentación saludable y la actividad física.

Con estas directrices se sugieren estrategias —farmacológicas y no farmacológicas— para la buena praxis en la intervención integral y personalizada de las personas con diabetes mellitus y algún nivel de fragilidad.

¿A QUIÉN SE VALORA EN ESTE ALGORITMO? CRIBAJE DE FRAGILIDAD

Los profesionales clínicos que atienden de forma habitual a las personas con diabetes deben estar atentos al reconocimiento de signos o síntomas (Tabla 1) que puedan denotar fragilidad, independientemente de la edad cronológica. Sin embargo, en diabetes mellitus y otras patologías, la fragilidad —más que la edad— es el proceso que va a marcar realmente el ajuste de objetivos de tratamiento y el pronóstico¹³, incluso por encima de las comorbilidades en sí¹⁴.

El evaluador referente, ante la duda de si su percepción sobre el estado de fragilidad es correcta, puede apoyarse en distintas herramientas de cribaje para afinar más la detección:

- La escala de FRAIL¹⁵.
- El test de “levántate y anda” (en inglés, *Timed Get Up and Go Test*, TGUGT)¹⁶.

Tabla 1. Criterios para considerar una potencial fragilidad en la persona adulta con DM.

Pérdida de peso no intencional / signos de desnutrición	Historia de caídas recurrentes (o su consecuencia inmediata: fracturas), en especial, recientes
Debilidad muscular / disminución de la fuerza física	Presencia de diversas enfermedades crónicas avanzadas
Velocidad de la marcha lenta	Sedentarismo / Nivel bajo de ejercicio físico
Fatiga / agotamiento / falta de energía autopercebida frecuente	Polifarmacia
Dificultades para realizar actividades cotidianas	Aislamiento social o falta de apoyo familiar/comunitario
Problemas de equilibrio y coordinación	Quejas subjetivas de pérdida de memoria / deterioro cognitivo leve
Pérdida de capacidad para actividades instrumentales de la vida diaria	Problemas visuales o auditivos no corregidos

Fuente: Elaboración propia.

- El test de la velocidad de la marcha¹⁷,
- La batería breve de rendimiento físico (en inglés, *Short Physical Performance Battery*, SPPB, algo más extensa en tiempo para su ejecución, pero en la línea de la recomendación del Ministerio de Sanidad español)^{18,19}.

En el material suplementario (QR) del algoritmo se recoge un resumen de estas escalas, su contenido y sus puntos de corte.

Tales instrumentos ayudan al clínico al cribado de fragilidad. Si la aplicación del cribaje ha de ser sistemática u oportunita es todavía objeto de debate por las distintas sociedades. Ante un resultado positivo de la misma, se debe corroborar su presencia ya sea a través del modelo físico (que basa la fragilidad como enfermedad musculoesquelética) o a través de la visión de la fragilidad como una condición global de

salud que abarca diferentes dominios (físico, mental, funcional, nutricional, social y otros síndromes) que derivan en una gradación (Tabla 2).

Si bien ambas miradas no son incompatibles, desde nuestra perspectiva primarista se prefiere una visión más holística capaz de abarcar y generar una gradación de la fragilidad, para así poder ajustar mejor la intensidad de las intervenciones. Por ello, se ha incorporado en el algoritmo (Figura 1) la Escala de Fragilidad Clínica (EFC, en inglés: *Clinical Frailty Scale*, CFS) de Rockwood²¹ como una brújula adecuada a la hora de condensar de forma más precisa el estado de salud global de la persona. La EFC no es un cuestionario sino de una calibración en nueve niveles del aspecto clínico integral del sujeto evaluado que se adapta muy bien a nuestra realidad de las consultas (Figura 2).

Tabla 2. Comparación de los dos modelos conceptuales de fragilidad.

	Visión sindrómica Fenotipo de fragilidad (modelo físico) ¹⁷	Visión de condiciones Modelo multidimensional ²⁰
Definición	Fragilidad como síndrome de prediscapacidad	Fragilidad como acumulación de déficits
Necesidad de prevaloración clínica	Detección factible antes de la evaluación clínica	Valorable solo después de una evaluación clínica (basado en una valoración geriátrica integral)
Ítems valorados	Signos y algunos síntomas subjetivos	Enfermedades, actividades de la vida diaria, aspectos de estilo de vida (nutrición/ejercicio), apoyo social, etc.
Resultado	Categorico	Continuo
Criterios	Predefinidos	No especificados
Dirigido a	Personas (generalmente ancianas) sin discapacidad	A cualquier persona independientemente de su situación funcional y/o edad

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Grados de fragilidad según la Escala de Fragilidad Clínica (EFC) del modelo canadiense.



AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria (como manejo de dinero, transporte, trabajos, tareas domésticas más "pesadas").

Fuente: Elaboración propia inspirada en la publicación de Rockwood *et al*¹. Versión 2.0.

No obstante, en el algoritmo presentado (Figura 1) se ha preferido aglutinar los distintos niveles de la EFC en tres grandes categorías: fragilidad leve (EFC 4 y 5), moderada (EFC 6) y grave (EFC 7 y 8), dejando el nivel 9 (enfermedad terminal) como una situación especial aparte (se recoge en el triángulo específico de "final de vida").

La propuesta de EFC de Rockwood no es más que una manera funcional de reflejar el cúmulo de déficits tal y como hace una VGI. En AP existen otras herramientas prácticas a la hora de calcular el estadiaje de fragilidad en las que el clínico se puede apoyar (<https://es.c3rg.com/index-fragil-vig>).

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN LA PERSONA CON DIABETES MELLITUS Y ALGÚN GRADO DE FRAGILIDAD

El término por antonomasia que debemos resaltar en cuanto a objetivos de glucemia en ámbito de la fragilidad es uno: **individualización**. Y aquí cobra más sentido que en otras esferas de la diabetes porque las consecuencias de mantener el mismo objetivo estándar de hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7% para la población general puede ser potencialmente catastróficas para la población frágil: mayor incidencia de caídas, discapacidad y pérdida de calidad de vida²². De hecho, el descenso

a una cifra de HbA1c <7% en pacientes que usan fármacos hipoglucemiantes se asocia a un incremento de mortalidad comparativamente mayor que en aquellos que presentan valores más moderados ($\geq 7\%$ y $< 8\%$)²³.

Si tenemos en cuenta que la fragilidad predispone a la hipoglucemia, y viceversa²⁴, y que, además, el envejecimiento en diabetes mellitus genera hipoglucemias asintomáticas²⁵, resulta consecuente procurar controles menos estrictos de la HbA1c, como parecen señalar la mayor parte de guías de práctica clínica (GPC) actuales en relación a adultos mayores²⁶⁻²⁸.

No existe a día de hoy un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que haya investigado como objetivo primario una cifra glucémica concreta a medio y largo plazo en personas con fragilidad, por lo que la mayoría de las indicaciones se convierten, en realidad en meras recomendaciones sostenidas más por la experiencia que por la evidencia. A corto plazo, sin embargo, existe el consenso de evitar las amplias excursiones glucémicas en sangre para reducir el tiempo que los pacientes pasan en disglucemia²⁷. Dado que la relación en forma de U demostrada por Zaslavsky *et al.* mostró que la HbA1c de 7,6% se asociaba con el menor riesgo de fragilidad en comparación con el riesgo para una HbA1c de 6,9% (hazard ratio (HR) 1,41 [IC del 95%, 1,12-1,78]) o con el de la HbA1c de 8,2% (HR 1,30 [IC del 95%, 1,08-1,56])²⁹, es lógico sugerir que una cifra de HbA1c en torno al 7,5% puede ser un objetivo razonable para reducir el riesgo de fragilidad en la mayoría de las personas mayores con diabetes²⁷.

Los objetivos glucémicos recomendados son (la comparativa con otras sociedades científicas se recoge en el QR de material adicional del algoritmo presentado):

Valoración de la fragilidad	Objetivo glucémico recomendado (valor HbA1c)
Fragilidad leve (EFC 4-5)	7-7,5%
Fragilidad moderada (EFC 6)	7,6-8,5%
Fragilidad grave (EFC 7-8)	No basado en HbA1c: <ul style="list-style-type: none"> evitar hipoglucemias (< 70 mg/dl) sintomáticas o asintomáticas. evitar hiperglucemia sintomática (umbral glucosúrico pre o posprandial ≥ 200 mg/dl).

Fruto de la aproximación de los distintos consensos acerca de evitar los objetivos glucémicos estrictos en población frágil, el

algoritmo (Figura 1) presenta en su corona más externa los tres requisitos esenciales en el plan de atención del paciente frágil con DM: la **individualización del abordaje**, la **deprescripción farmacológica si la HbA1c < 7% para evitar un potencial sobretatamiento**³⁰, y la tan necesaria **evitación de hipoglucemias**.

INTERVENCIÓN GENERAL EN FRAGILIDAD Y DIABETES: TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

Esta faceta de la atención es esencial en el tratamiento integral de cualquier enfermedad crónica metabólica que conviva con fragilidad. Numerosos estudios han demostrado cómo las intervenciones basadas en la modificación de la actividad física, el aporte nutricional y la interacción social retrasan o previenen la fragilidad en las personas mayores, cuando las prescribe un profesional de la salud^{31,32}.

Prescripción social

La prescripción social a través de los servicios de AP permite vincular a los pacientes con fuentes de apoyo fuera del sistema sanitario en la comunidad, lo que puede generar redes comunitarias potentes³³. Resulta de gran utilidad conocer el barrio de la persona frágil y su red de apoyo. En muchas ocasiones, pues, fragilidad física y “fragilidad social” o “vulnerabilidad social” coinciden en la misma persona y tienen claros resultados negativos bidireccionales en salud³⁴.

Se sabe que promocionar la interacción social con intervenciones específicas tiene efectos protectores y mejora la calidad de vida de los participantes. Proporcionar el acceso a agentes sociales de barrio e involucrar a los cuidadores informales son también puntos esenciales en este proceso³⁵.

Estado nutricional

La fragilidad se compone de otros dominios además del social, como son la movilidad, la marcha, el equilibrio, la fuerza y la resistencia muscular, la cognición y la **nutrición**. Las últimas revisiones sistemáticas en fragilidad apoyan la **implementación de intervenciones multifactoriales** sobre aquellas que abarcan un solo dominio. Las más estudiadas son las que combinan **programas de ejercicio con medidas nutricionales** (suplementos o educación)^{36,37}. En el estudio *Look AHEAD*, que incluyó a pacientes <75 años con DM2 y obesidad, sin especificar el grado de fragilidad, una intervención multifactorial intensiva orientada a la pérdida de peso, aunque no

consiguió reducir los eventos cardiovasculares (CV)³⁸, mejoró la consecución de los objetivos de control metabólico, los factores de riesgo vascular, el estado funcional y la calidad de vida. Los programas en los que prima la educación nutricional han demostrado mejorar el control metabólico en ancianos, si bien no hay ensayos en población frágil^{39,40}.

En los adultos mayores (≥ 70 años) con DM2, en especial en aquellos en quienes se sospeche fragilidad y desnutrición, deben **evitarse dietas restrictivas hipocalóricas**²² por el riesgo de aparición de hipoglucemias y exacerbación de la malnutrición; tales dietas desequilibradas predisponen entonces a la sarcopenia y a la obesidad sarcopénica, precursores de la fragilidad³⁹, y conducen a fracturas, discapacidad física y otras comorbilidades, además de producir mayor mortalidad⁴¹. La obesidad sarcopénica, caracterizada por un índice de masa corporal (IMC) elevado y baja masa muscular proporcional³⁹, incrementa, a su vez, la resistencia a la insulina, lo que perpetúa un empeoramiento del control metabólico de la DM2.

Para la **valoración del estado nutricional** de la persona con **fragilidad** recomendamos la herramienta de cribado **mini evaluación nutricional**, más conocida en inglés como *Mini Nutritional Assessment* (MNA[®]) por ser la más precisa para la detección de riesgo de desnutrición en AP, incluso en su versión más corta⁴². Además de este cuestionario, se recomienda complementar el estudio nutricional con una analítica sanguínea, si es factible, con parámetros como la albúmina, la vitamina B12 (sobre todo en pacientes con metformina pautaada), ácido fólico o vitamina D ya que pueden aportar información relevante a la hora de plantear suplementos que, en tal caso, pasarían a ser terapia farmacológica.

Se recomienda que **las personas con DM2 frágiles y ancianos sigan una dieta rica en proteínas y ejercicio físico** adaptado a su grado de fragilidad. En estos casos, si no se dan otros factores de riesgo como la enfermedad renal crónica (ERC), se recomienda una ingesta de 1 a 1,2 g/kg de peso de la persona al día, e incluso en cantidades mayores de hasta 1,6 g/kg en caso de proceso infeccioso intercurrente³⁶.

En líneas generales, para abordar la fragilidad a nivel nutricional, recomendamos:

- Realizar una ingesta energética óptima, asegurando la ingesta suficiente de proteínas y sin restricción calórica, salvo presencia de obesidad sarcopénica, en el que se puede plantear una pérdida modesta del 5-7% de peso por sus beneficios en movilidad, calidad de vida y mejora del riesgo cardiovascular²⁶.
- Valorar suplementar con vitaminas D, B12 o ácido fólico, en caso de deficiencia⁴³.
- Fomentar patrones dietéticos saludables, como el de la dieta mediterránea⁴⁴.
- Evitar el consumo de alcohol, bebidas carbohidratadas y tabaco⁴⁵.
- Valorar el uso de espesantes y/o la preparación especial de la comida si presenta disfagia o procesos dentales que dificulten la masticación; en tal caso, conviene adaptar la dieta a la textura más confortable para la persona, que asegure una adecuada ingesta calórica y proteica⁴⁶.
- La necesidad de consultar con el nutricionista de referencia, para mejorar la estrategia con un enfoque multidisciplinar.

Ejercicio físico

Existe relación entre diabetes mellitus y sarcopenia⁴⁷: una mayor duración de la diabetes (≥ 6 años) y un mal control glucémico (HbA1c $> 8,0\%$) se asocian con una peor función muscular⁴⁸.

La evidencia más clara al respecto de la reversibilidad de la fragilidad en su etapa más temprana, con o sin DM2, estriba en el **ejercicio físico multicomponente**^{26,37,49-51}. Este tipo de intervención, ya sea sola o con suplementación nutricional o educación ha demostrado reducir la fragilidad física en los adultos ≥ 60 años que viven en la comunidad⁵².

Las GPC aplicadas a adultos mayores con DM2 insisten en que hay que alentar el **ejercicio regular**, incluida la **resistencia aeróbica** y el **entrenamiento de fuerza (ejercicios con pesas)**, en todos aquellos que puedan ejecutar tales actividades **de manera segura**²⁶. En el caso de fragilidad se añaden también los ejercicios de **equilibrio, coordinación y flexibilidad** para conservar la funcionalidad y prevenir el deterioro funcional^{11,36}. La frecuencia de los programas de entrenamiento varía según los estudios, siendo habitual un entrenamiento 2-3 veces por la semana (30-90 minutos) durante un periodo menor de 6 meses^{36,37,50}. Ante todo, es necesaria la **adaptación** de la carga de trabajo al grado de fragilidad y a las comorbilidades principales para prevenir eventos adversos.

A pesar de que los máximos beneficios en reversión sarcopénica se han demostrado en etapas precoces de fragilidad, trabajar la musculatura durante cualquier fase (moderada-grave), aunque sea intermitentemente, mejorará la capacidad funcional⁵³.

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA ANTIHIPERGLUCEMIANTE POR COMORBILIDADES EN BASE AL GRADO DE FRAGILIDAD

En la persona frágil con DM2, más que en otras facetas de esta enfermedad metabólica, el “glucocentrismo” desaparece como concepto de la misma manera que también lo hace el “comorbicentrismo”, ya que aquí lo que condiciona la terapia farmacológica va a ser el grado de fragilidad.

Es fundamental **revisar regularmente la medicación** basal pautada con el fin de evitar el uso de tratamientos inadecuados que puedan producir iatrogenia e interacciones indeseables en este grupo de personas vulnerables³⁶. Existen varias **premisas generales** a destacar en este algoritmo (Figura 1) para el uso racional de fármacos antihiperglucemiantes en el tipo de población frágil con DM2:

- Prima la **seguridad** —considerada como la evitación de efectos adversos (EA) potencialmente graves—:
 - Los adultos frágiles con DM2 son más susceptibles a la hipoglucemia, por lo que se prefieren aquellos fármacos con el **menor riesgo posible de hipoglucemia**^{*26}.
 - Se debe **evitar el sobret ratamiento**, sobre todo si $HbA1c < 7\%$ ³⁰.
 - Se aconseja la **desintensificación (o simplificación)** de pautas complejas para reducir el riesgo de hipoglucemia y polifarmacia⁵⁴, así como para mejorar la comodidad/cumplimiento terapéutico. A medida que progresa la fragilidad, algunos medicamentos pueden reducirse gradualmente y discontinuarse.
 - Se priorizarán los fármacos **no inductores de sarcopenia**** por elevar el riesgo de caídas y **se evitarán** aquellos que puedan generar **fracturas**, por ser causantes de discapacidad en última instancia. En este sentido, además, se recomienda valorar previamente el fenotipo del paciente: si obesidad sarcopénica vs. desnutrición anoréxica vs. normopeso a la hora de seleccionar el fármaco más adecuado²³.
 - Se recomiendan **verificar la terapia farmacológica total** pautada en cada caso particular de modo que, si se va a incorporar un nuevo antidiabético, se **eviten efectos potencialmente graves**⁵⁵: por ejemplo, si se piensa introducir un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y la persona ya lleva pautado un diurético del asa, se debe valorar reducir la dosis de este último para evitar hipotensión⁵⁶; en el caso de poder desencadenar una eventual cetoacidosis diabética (CAD) atribuida a esta misma familia de fármacos,

se debe procurar eludir la insulinopenia, bien evitando interrumpir la insulina basal pautada o, en caso de proceso intercurrente (infección, por ejemplo), interrumpiendo el iSGLT-2 transitoriamente.

- El fármaco pautado debe ser **bien tolerado**, entendida aquí la tolerancia como la correcta adaptación de la persona a efectos secundarios “menores” del fármaco —efectos gastro-intestinales (G-I), infecciones de orina, candidiasis genital, entre algunos de ellos—. Aquí se puede plantear la titulación muy progresiva para sortear la intolerancia G-I, como sucede con la metformina o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1), por ejemplo.
- La **efectividad** no **se mide** ya tanto por el control glucémico sino **por evitar eventos adversos** que comprometen la salud de la persona, **preservando la funcionalidad** y la **calidad de vida** de la persona tratada.
- Es imprescindible que en el proceso de **toma de decisiones** se involucre al **paciente, la familia y/o cuidadores**.

Para facilitar la comprensión de nuestras propuestas, muchas de ellas basadas en **estudios post hoc** o en otras **recomendaciones de expertos** al no existir una evidencia firme en fragilidad, se ha establecido un código de colores basados en un semáforo. De esta manera, el verde ha sido otorgado a aquellas terapias que cumplen con la mayor parte de las premisas de seguridad (S), tolerancia (T) y eficacia (E) antes mencionadas, el naranja indica que existe alguna discrepancia en este equilibrio S-T-E que nos debe obligar a una monitorización más estrecha del fármaco (especialmente sobre sus efectos secundarios) y, finalmente, el rojo (en determinados fármacos en la leyenda de la derecha del algoritmo) como sinónimo de no iniciar un determinado medicamento o la discontinuidad de este. La terapia farmacológica sugerida en cada apartado de comorbilidades se ha dividido, a su vez, en dos subsecciones, aglutinando la fragilidad por distintos grados y presuponiendo que la persona con diabetes que ha devenido frágil puede ya venir tratada previamente y, por tanto, se le puede indicar una discontinuidad de algún fármaco ya pautado con el color adjudicado, o puede que se trate de un debut diabético y se oriente al profesional hacia el inicio de un fármaco más apropiado.

*La definición de **hipoglucemia** en fragilidad y su relación con ella es compleja: resulta complicado establecer un umbral exacto por debajo del cual puede ser tolerada porque va a depender de varias características intrínsecas del individuo tratado, y de la etapa vital en la que se encuentre (ver apartado *Final de vida*). Además, el nivel de HbA1c se correlaciona inversamente con el grado de fragilidad, evaluada mediante la EFC; de ahí nuestra propuesta de objetivos glucémicos más laxos en este tipo de población (ver apartado *Objetivos de control glucémico*) que repercutirá en un uso no tan intensivo de fármacos antihiperglucemiantes.

** Uno de los aspectos que más preocupan en fragilidad es el de la **sarcopenia**, su eje definitorio; los estudios y ECAs al respecto son escasos y las distintas familias farmacológicas han arrojado datos contradictorios⁵⁷.

Terapia antihiper glucemiante en la persona con fragilidad y alto riesgo cardiovascular (RCV)

En fragilidad leve (estadios EFC 4 y 5):

Siguiendo el algoritmo general (Figura 1), aquí se propone en primer lugar la metformina (MET) en verde por su demostrada trayectoria en S, T y E para el tratamiento de alto RCV, también en personas con fragilidad, relacionándose incluso con un menor riesgo de desarrollarla⁵⁸.

A continuación, se plantean al mismo nivel de elección a los iSGLT-2 o arGLP-1, ambos en naranja, por dos razones: 1) por no existir un equilibrio totalmente balanceado en S y T (Tabla 3), que deben hacer plantear al clínico la elección según el riesgo/beneficio para el fenotipo de paciente frágil que esté tratando y, 2) por no existir una evidencia plena formal en fragilidad (sino referida a grupos de edad avanzada fundamentalmente), aunque sí se infieren resultados alentadores en RCV para los grandes estudios que implican a estas familias farmacológicas (y como luego veremos, en protección cardiorrenal).

Debemos tener en cuenta que la fragilidad empeora claramente el pronóstico global y cardiovascular en los pacientes con o sin patología cardiovascular previa⁵⁹ y que, a su vez, la diabetes es un factor de riesgo no solo para la fragilidad sino también para la enfermedad cardiovascular. Hoy sabemos que la asociación concomitante de la fragilidad y la enfermedad CV aumenta el riesgo de mortalidad con una odds ratio (OR) ajustada entre 1,6 y 4,0⁶⁰; por este motivo, pueden ser consideradas válidas aquellas opciones terapéuticas que conduzcan a una disminución de RCV en personas con fragilidad incipiente, a quienes se les puede preservar todavía de las potenciales consecuencias nefastas de un evento CV, siempre y cuando tales beneficios estén en equilibrio con la S y T farmacológica.

La representación de personas mayores (>65 años) potencialmente frágiles en los principales ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de iSGLT-2 es razonable (alrededor del 50% en los tres estudios principales, DECLARE⁶¹, EMPAREG OUTCOME⁶² y CANVAS⁶³, con buenos resultados aplicables a este grupo de edad. Los análisis *post hoc* de algunos de estos ensayos mostraron resultados en los que el efecto protector cardiovascular y cardiorrenal de tales fármacos puede extenderse para incluir a las personas de edad más avanzada (>75 años), aunque los números fueron pequeños y los eventos clínicos fueron pocos, con amplios intervalos de confianza⁶⁴.

Así, por ejemplo, en el análisis *post hoc* del EMPA-REG OUTCOME, con un 35,3% de participantes entre los 65 y los 75 años y un 9,3% con ≥ 75 años, con enfermedad

cardiovascular establecida, se demostró reducción de riesgo de mortalidad CV⁶⁵, entre otros beneficios, aunque la categorización se hizo por edad y no por fragilidad; del mismo modo, en el análisis *post hoc* del estudio DECLARE, que incluyó al 40% de pacientes entre 65 y <75 años y al 6% ≥ 75 años, se encontró que la eficacia y seguridad globales de dapagliflozina fueron consistentes independientemente de la edad⁶⁴. Esta relación riesgo/beneficio para edades avanzadas quedó confirmada en un metaanálisis de ECAs con iSGLT-2 para evaluar sus efectos sobre los resultados cardiovasculares estratificados por edad⁶⁶. En esta línea, un estudio posterior con dapagliflozina sí demostró disminución de muerte CV por estratificación de fragilidad⁶⁷. En el metaanálisis de Strain WD *et al.*⁶⁸, que incluyó tanto a iSGLT-2 como a la familia de arGLP-1, se demostró mayor reducción en eventos CV mayores sobre todo en ancianos —aunque no evaluados específicamente como frágiles— en comparación con los jóvenes, con enfermedad CV aterosclerótica establecida.

En definitiva, en pacientes mayores con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, estos agentes han demostrado beneficios CV⁶⁹. Por este motivo, en su última guía de manejo de diabetes en personas mayores²⁶, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) señala también la eficacia de los arGLP-1 en la reducción de eventos mayores CV (muertes de causa CV, ictus e infarto de miocardio), acontecimientos fatales tan frecuentes en la edad avanzada, señalando que lo consiguen en el mismo grado tanto en personas mayores como menores de 65 años⁷⁰. Otras evidencias apuntan a que la protección CV y eficacia en las personas de edad avanzada a quienes se les añade un arGLP-1 a la metformina para mejorar el control de su diabetes se encuentran en algunas moléculas concretas: la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida (esta última, además, tiene la ventaja de disponer de presentación oral). Así, el análisis *post hoc* del estudio LEADER⁷¹, que incluyó al 66% de los pacientes entre 60 y 74 años y al 9% de ≥ 75 años, encontró que los pacientes de ≥ 75 años que recibieron tratamiento con liraglutida tuvieron una reducción del riesgo del 34% (HR 0,66, IC del 95% 0,49 a 0,89, $p = 0,006$) y del 29% (HR 0,71, IC del 95% 0,55 a 0,91, $p = 0,007$) en la frecuencia MACE y MACE ampliado (definido como MACE o revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca, cada componente de los resultados cardiovasculares compuestos, muerte por cualquier causa y por causa no cardiovascular), respectivamente, en comparación con el placebo. En este estudio, quienes se benefician de los resultados positivos son justamente las personas de edad más avanzada, que suele ser la población más compleja, con mayor evolución de diabetes mellitus y, por ende, con más riesgo de fragilidad. Por otro lado, en el análisis *post hoc* del estudio

SUSTAIN-6⁷², que incluyó al 43 % de los participantes mayores de 65 años, la semaglutida semanal redujo el riesgo de la primera aparición de MACE, así como de cada componente de MACE de manera consistente en todos los subgrupos de edad, en comparación con el placebo.

Ciertamente, existen limitaciones de estos datos que incluyen el subgrupo relativamente pequeño de pacientes de ≥75 años en comparación con la población general, la duración corta del seguimiento y la naturaleza exploratoria de los análisis *post hoc* que pueden limitar la capacidad de los médicos para hacer suposiciones sobre la consistencia de los beneficios clínicos en esta categoría de pacientes con edad avanzada.

¿Qué sucede en cuanto a la S y la T en este tipo de población?

Los resultados sobre EA recogidos en los ECAs nos permiten ser optimistas tanto para los iSGLT-2 como para los arGLP-1 en mayores robustos, aunque con la **cautela** que todo clínico debe ejercer en caso de fragilidad, donde **la individualización prima por encima de todo**.

Los principales ECAs con iSGLT-2 no han mostrado diferencias sustanciales en S y T en personas mayores respecto a placebo, aunque en ningún caso se ha hecho una categorización por grado de fragilidad como tal. En el estudio EMPA-REG OUTCOME no se observaron diferencias relacionadas con la edad en eventos adversos (EA) como infecciones genitales o del

Tabla 3. Perfiles de los antidiabéticos no insulínicos en fragilidad.

	Metformina	iDPP-4	iSGLT-2	arGLP-1	Sulfonilurea	Pioglitazona	Glinidas
Hipoglucemia ⁷⁷	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderado a grave	Neutral	Leve
Efecto sobre la presión arterial (PA)		Neutral ^b	Riesgo de hipovolemia ^c				
Cetoacidosis		Neutral ^d	Efecto adverso recogido en ficha técnica ^e				
Efecto sobre el peso ^{a(77)}	Neutral/ Pérdida modesta	Neutral	Pérdida	Pérdida	Ganancia	Ganancia	Neutral
Retención hidrosalina		Neutral ^b				Precaución, retención hídrica e IC ^h	
Sarcopenia ^{f(57)}	Posible efecto beneficioso	Posible efecto beneficioso	Precaución si sarcopenia y edad avanzada ^g	Posible efecto beneficioso	Posible efecto negativo	Posible efecto beneficioso	
Fracturas		Neutral ^{78,79}	Neutral				
Efectos adversos GI	Leve a moderado	Neutral	Neutral	Moderado	Neutral	Neutral	Neutral

Fuente: Elaboración propia basada parcialmente en Samson *et al.*⁷⁷

a) Valorar, en función del grado de fragilidad del paciente, si la pérdida o ganancia de peso es deseable; b) No contraindicación ni advertencia respecto a estas características en la ficha técnica; c) Precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por iSGLT-2 pudiera suponer un riesgo; d) No debe utilizarse iDPP-4 en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética; e) Frecuencia de cetoacidosis en empagliflozina: poco frecuente; canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina: rara; f) Ninguna de las clases terapéuticas tiene indicación para el tratamiento de la sarcopenia; g) Parece apropiado considerar limitar el uso de iSGLT-2 en pacientes ancianos con sarcopenia, a menos que otras condiciones clínicas justifiquen la necesidad de su uso; h) Aumenta el riesgo de edema. Interrumpir su uso se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

tracto urinario, fracturas óseas, CAD o lesión renal aguda en el grupo tratado con empagliflozina; sin embargo, se informó de una mayor proporción de eventos consistentes con depleción de volumen con empagliflozina en comparación con placebo en pacientes de ≥ 75 años (6,8% versus 5,7%), que sin embargo ocurrieron con una frecuencia similar con empagliflozina y placebo en otros grupos de edad⁶⁵. En el estudio DECLARE la incidencia general de eventos adversos fue menor con dapagliflozina en comparación con placebo, independientemente de la edad, con una HR de 0,93 (IC del 95%: 0,86 a 1,00), 0,88 (0,81 a 0,95) y 1,02 (0,85 a 1,21) en los grupos de edad de < 65 años, ≥ 65 -75 años y ≥ 75 años, respectivamente. Sin embargo, el grupo de mayor edad (≥ 75 años) fue de tamaño reducido y se registraron pocos eventos⁶⁴.

Por otro lado, y en relación a los arGLP-1, el estudio LEADER notificó que el 63,5% de los pacientes de ≥ 75 años presentaron EA graves frente al 49,5% de los pacientes de 60 a 74 años. En el grupo de liraglutida, más pacientes presentaron trastornos gastrointestinales (46,6% frente a 33,0%, respectivamente) y la incidencia de litiasis biliar aguda fue mayor (10,0% frente a 6,3%, respectivamente) frente al grupo de placebo, independientemente de la edad. Las frecuencias de trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos fueron del 1,2, 2,4 y 1,1% de los pacientes de 60 a 74 años y del 2,8, 2,9 y 1,2% en los ≥ 75 años⁷¹.

No obstante, siguiendo el razonamiento de apuntalar la S y la T sobre la E a medida que los pacientes progresan en fragilidad se recomienda entonces una transición desde las familias más eficaces en la disminución del riesgo CV a las más seguras⁷³. En relación a la S, la metformina, los iDPP-4, los iSGLT-2, los arGLP-1 destacan por su bajo riesgo de hipoglucemia respecto a otros ADNI para cualquier rango de edad²⁶. Y en cuanto a T, los iDPP-4 encabezan esta característica, si bien no reducen ni aumentan los principales resultados cardiovasculares adversos, y por tanto su E es menor que las otras moléculas⁷⁴. Por este motivo, se recomienda a continuación, en color verde, los iDPP-4 como tratamiento antihiper-glucemiante en fragilidad leve.

En conclusión, respeto al segundo escalón sugerido en este subapartado del algoritmo (Figura 1): en las personas con diabetes y fragilidad leve, que *a priori* van a tener una mayor expectativa de vida y van a verse afectadas por una menor constitución sarcopénica que en grados más avanzados, tiene más sentido procurar una mayor E terapéutica, en detrimento mínimo de la S y la T, aunque sin perder nunca de vista estas últimas premisas.

En fragilidad moderada y grave (EFC 6, 7 y 8):

En fragilidad moderada y grave, donde el deterioro físico basado en sarcopenia es más marcado, se debe ser especialmente

cautos en la S y T, de modo que estos dos elementos de cada opción terapéutica deben primar sobre la E (Tabla 3). Por ello, se sigue manteniendo la metformina como primera línea de tratamiento mientras que, en el siguiente escalón, se prefiere iSGLT-2, en caso de elección, respecto a arGLP-1 por mejor S y T (en caso de llevarlo pautado de antemano, se aconseja valorar la discontinuación del arGLP-1 según T). Se podría plantear iSGLT-2 e iDPP-4 al mismo nivel, aunque en el balance riesgo/beneficio en caso de elevado RCV, por sus complicaciones tan frecuentes y graves en la población frágil, se tiende a priorizar todavía algo más la E sobre la T, manteniendo una S en ambas familias bastante equilibrada⁷⁵. Aun así, cabe subrayar la destacada S de los iDPP-4 por su mínimo riesgo hipoglucémico^{26,76}, su efecto neutro en tasa incidente de fracturas y su efecto neutral en el peso²⁶, habiéndose incluso detectado cierto efecto positivo en sarcopenia⁵⁷ (Tabla 3).

Terapia antihiper-glucemiante en la persona con fragilidad e insuficiencia cardíaca (IC)

Aquí se ha aglutinado la terapia propuesta en un solo apartado para todos los estadios de fragilidad, desde la más leve a la más grave. Aunque no se han llevado a cabo análisis específicos preestablecidos en población frágil para la combinación de biterapia ya establecida para la población general, nuevamente los estudios *post hoc* ya referidos más arriba sí permiten conjeturar que los beneficios cardiorrenales que pueden aportar en población frágil (E), con cualquier grado de limitación funcional, superan con creces los riesgos, que son mínimos teniendo en cuenta la seguridad aportada por ambas familias^{65,66,80}. Fruto de las ventajas clínicas más allá de la diabetes, basado en la mitigación del estrés oxidativo endotelial, incluso en pacientes frágiles con IC con fracción de eyección (FE) conservada⁸¹, cada vez son más numerosos los consensos que incorporan en las GPC la biterapia aquí propuesta en primera instancia: metformina e iSGLT-2^{22,26,76}. Así, la empagliflozina, en comparación con la sitagliptina o, en menor medida, con arGLP-1, se asoció con una reducción en la carga de hospitalizaciones CV totales e IC descompensada en pacientes mayores con DM2⁸². Nuevamente aquí, los estudios secundarios se centran en la franja etaria. Así, en un subanálisis por edad del ensayo EMPEROR-Reduced, en el que se estudiaba la eficacia y seguridad de la empagliflozina en pacientes con IC y FE ≤ 40 % (la mitad tenían diabetes) en función de la edad, estos se estratificaron en tres categorías: pacientes < 65 años, 65-75 y ≥ 75 años. En comparación con placebo, la empagliflozina redujo de forma consistente independientemente de la edad el objetivo primario (muerte CV

y/u hospitalización por IC), el total de ingresos por IC, la tasa de deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y el compuesto renal. Los eventos adversos totales, los graves y los que llevaron a la interrupción del fármaco aumentaron con la edad en ambos brazos de tratamiento, pero la empagliflozina no aumentó su incidencia respecto a placebo dentro de cada grupo de edad⁸³. Resultados similares se obtuvieron en el subanálisis para IC con fracción de eyección preservada, independientemente de la edad⁸⁴ y del estatus de fragilidad (se incluyó un 15 % de pacientes con fragilidad grave), mejorando no solo la mortalidad por riesgo CV y hospitalización por IC, sino favoreciendo su calidad de vida sin un aumento de acontecimientos adversos^{85,86}.

En un análisis *post hoc* del DAPA-HF⁶⁷, que examinó la eficacia de la dapagliflozina de acuerdo con distintos estados de fragilidad, se observó una mejoría significativa en el estado de salud relacionado con la IC (síntomas, función física y calidad de vida) para cualquier de los grados de fragilidad examinados (leve, moderado y avanzado); además, sus beneficios fueron detectados precozmente y se mantuvieron a largo plazo⁸⁷. Resultados tan positivos en E y S se observan asimismo para la ertugliflozina⁸⁸.

Se debe ser nuevamente consciente de la T y S en el uso de la biterapia, tal y como se especifica en la llamada 5 del algoritmo (Figura 1); en este sentido, se pueden recurrir a algoritmos pragmáticos que permitan seleccionar el perfil de persona con (y sin) diabetes, IC y fragilidad y cuándo introducirlos⁵⁵ o discontinuarlos⁷⁶.

En relación a la S, se debe destacar que, de entre los ensayos con iSGLT-2, solo el estudio CANVAS mostró que los pacientes tratados con canagliflozina tenían una tasa —no significativamente— mayor de fracturas de bajo traumatismo en comparación con los controles⁶³. Por otro lado, en un estudio con datos en vida real (*real world data*) sobre los controvertidos efectos de la canagliflozina y el riesgo de amputación de la extremidad inferior, no se observaron diferencias significativas, ni con otros hipoglucemiantes ni respecto a otros iSGLT-2⁸⁹.

El siguiente paso racional para el tratamiento de la IC en fragilidad, o en caso de no tolerar iSGLT-2, se constituye en el uso de los iDPP-4, cuya E en el aspecto CV no es tan contundente como otros ADNI^{26,69}, con un efecto neutro sobre ingresos en IC⁹⁰, aunque su S y T están más que probadas formalmente en población frágil⁹¹ y anciana^{92,93}. Dentro de este grupo farmacológico tan seguro, y de manera concreta cuando el corazón ve comprometida su función motora, se debe deprescribir (o no iniciar) la saxagliptina dada su asociación con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁹³⁻⁹⁵.

En este apartado descartamos los arGLP-1 como opción terapéutica para este tipo de población porque, si bien han demostrado una protección CV ya comentada en el apartado *Terapia antihiper glucemiante en la persona con fragilidad y alto riesgo cardiovascular*, no lo han hecho en una reducción significativa de ingresos por descompensación de IC⁹³, y sus potenciales desequilibrios en S y T en fragilidad hacen más seguras y prioritarias otras opciones, como las anteriormente citadas.

En conclusión, y siguiendo también las recomendaciones de otros expertos, en fragilidad leve, moderada y grave con IC y DM2, la biterapia metformina + iSGLT-2 se podría considerar como el primer escalón de tratamiento⁹⁶, siempre con precaución en estados más avanzados de fragilidad por riesgo de hipotensión, CAD y fracturas⁸⁰.

Dado que el sistema cardíaco va ligado indefectiblemente al renal, se pueden ligar muchos de los resultados positivos mencionados en esta sección para las personas con fragilidad y DM2 con los efectos beneficiosos sobre el síndrome cardiorenal en su conjunto y, por ende, sobre la enfermedad renal crónica.

Terapia antihiper glucemiante en la persona con fragilidad y enfermedad renal crónica (ERC)

Como primer escalón, se empieza sosteniendo la misma biterapia farmacológica común que la KDIGO recomienda para población robusta general por sus efectos beneficiosos en el eje cardiorenal⁹⁷, también presentes en población con DM2 de edad avanzada en contexto de práctica clínica real, con estabilización de la TFGe y reducción de albuminuria⁹⁸. En la línea de otros expertos y GPC⁹⁹, se considera también aquí que la biterapia iSGLT-2 y metformina puede tener un equilibrio adecuado en E-S-T que permita aplicarla en cualquier estadiaje de fragilidad y/o población anciana^{26,80}. Sin embargo, a diferencia del apartado anterior, la biterapia se ha remarcado en color naranja, no ya por su demostrada E por la que se marcaría en verde, sino por la cautela a la hora de ajustar el tratamiento en este tipo de población vulnerable con algún grado de afectación renal, con oscilaciones en el TFGe, así como frecuentes cambios en sus circunstancias comórbidas, lo que obligaría a retirarla en caso de intolerancia⁸⁰.

La metformina ha demostrado ser, a lo largo del tiempo, una molécula coste-efectiva cardio y nefroprotectora, capaz de disminuir mortalidad CV en grados leves y moderados de afectación renal¹⁰⁰, a la vez que, más recientemente, se han evidenciado los efectos pleomórficos de iSGLT-2 más allá de la edad¹⁰¹. Salvo un ECA específico en población

afectada por ERC y DM2, que desveló efectos positivos en la disminución sostenida de la TFGe y enfermedad renal en etapa terminal o muerte por enfermedad renal en función de los distintos estadios de fragilidad (dapagliflozina)¹⁰², la mayor parte son, otra vez, estudios *post hoc*, tanto en personas mayores con ERC y DM2 (canagliflozina y ertugliflozina) o con y sin DM2 (dapagliflozina y empagliflozina)^{103,104} y con IC con fracción de eyección preservada⁸³. Las fichas técnicas de los distintos iSGLT-2, a pesar de que la evidencia apunta a beneficios clínicos en población de edad avanzada con ERC, subrayan precaución en su uso, especialmente si se asocia con otros tratamientos depletivos¹⁰⁵ y en otras situaciones de infecciones intercurrentes.

A continuación, se han propuesto dos vías de tratamiento como segundo escalón, en función del grado de fragilidad: no obstante, en cualquiera de las franjas de EFC de este apartado se prefiere la familia de los iDPP-4 (señalado en verde), incluso sobre el uso de arGLP-1 (en naranja) en estadio leve de fragilidad, dado que la comparativa en el binomio S-T decanta la balanza en favor de los inhibidores¹⁰⁶. Sin embargo, algunos arGLP-1 han demostrado un perfil de S en personas con diabetes mellitus de ≥ 65 años a la altura de iDPP-4¹⁰⁷, lo que alienta la posibilidad de mantenerlos al mismo nivel en fragilidad leve como opción terapéutica, aunque mutuamente excluyentes.

Cabe destacar el estudio COMPO-SIT-R, que contempló la enfermedad renal en todos sus estadios —desde leve hasta la hemodiálisis— y demostró que sitagliptina no solo reducía en mayor medida el valor de la HbA1c comparada con dapagliflozina en pacientes con ERC leve, sino que en TFGe entre 60 y 90, además, fue mejor tolerada¹⁰⁸, aunque la fragilidad no se contempló como criterio preespecificado.

Terapia hipoglucemiante en la persona con fragilidad atendiendo a su estado ponderal

Atendiendo a los dos posibles fenotipos físicos generales que pueden comprometer la evolución de la fragilidad, la obesidad sarcopénica y la desnutrición anoréxica⁴⁵, se establecen las siguientes recomendaciones terapéuticas:

Obesidad sarcopénica

Se define como farmacoterapia diabética efectiva en obesidad cuando se logra una pérdida de peso de $\geq 5\%$ después de tres meses de iniciar la pauta medicamentosa²⁶.

Si la persona con DM2 que evaluamos presenta, además, sarcopenia, esa pérdida de peso ha de ser segura, es decir, en caso de recomendar terapia farmacológica para la disminución ponderal, aquella no debe producir más pérdida sarcopénica por las complicaciones que comportaría en fragilidad.

El porcentaje de peso que se aconseja perder en casos de fragilidad con obesidad en diabetes no está claro: todavía no se ha establecido el balance adecuado entre masa grasa y masa magra, o entre masa corporal magra (masa muscular total + huesos y fluidos corporales) y masa apendicular (músculo solo de extremidades superiores e inferiores), para no comprometer la función muscular que evite caídas, o disminuya la fatigabilidad, por ejemplo. Tampoco queda clara si hay una necesidad o un efecto positivo en promocionar pérdida de peso una vez declarada la fragilidad¹⁰⁹.

Se ha descrito que la prevalencia de sarcopenia es mayor en personas con DM2 que sin diabetes⁵⁷. Para poder identificar si la persona frágil y con DM2 que presenta sobrepeso u obesidad presenta sarcopenia resulta de gran utilidad en AP la escala SARC-F¹¹⁰, por su sencillez y especificidad (ver material adicional QR del algoritmo).

Por su perfil de E, S y T y, además, por la posibilidad de generar una leve pérdida de peso sin afectación sobre la sarcopenia, incluso por un potencial efecto de reversión parcial de esta⁵⁷, se sugiere la metformina como primera línea de tratamiento.

A continuación, se plantea la posibilidad de mejorar el manejo metabólico de la DM2 —o si la metformina no es tolerada— con arGLP-1 o iSGLT-2 como segunda línea (Tabla 3), preferiblemente en estadios incipientes de fragilidad, con cierta preferencia por arGLP-1 por la mejoría demostrada en la función muscular en estudios preclínicos¹¹¹, además de una pérdida ponderal que puede aliviar dolencias comórbidas de los pacientes (la sobrecarga en la artrosis del tren inferior, por ejemplo). Por no tener estudios más contundentes, se señala con el color naranja. La otra opción, los iSGLT-2 —a los que colocamos al mismo nivel que los arGLP-1 por sus efectos globales positivos extra-glucémicos—, mejoran la composición corporal en la DM2, incluida una leve disminución del peso corporal, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el área de grasa visceral, el área de grasa subcutánea, el porcentaje de grasa corporal y la reducción de la masa grasa, aunque pueden tener mínimos EA de reducción de masa muscular¹¹², con un probable efecto final neutro en el balance muscular total; ahora bien, hasta que no se obtenga más evidencia que respalde que los iSGLT-2 aumentan el riesgo de sarcopenia (y que esto contrarreste sus beneficios demostrados

sobre la composición corporal) se debe tener cautela en su prescripción en obesidad sarcopénica, de ahí que se le haya asignado también el color naranja.

A medida que vamos aumentando en fragilidad y, por tanto, en sarcopenia y otras disfunciones propias de la fragilidad (de EFC 4-5 a grados 6 y, posteriormente, 7-8), se deben ir priorizando más los efectos pleomórficos con protección CV y de mayor tendencia neutral en el peso¹¹³, así como de mayor tolerancia, sin tanta necesidad de pérdida de peso global: en estudios en población robusta la pérdida de peso en un año por arGLP-1 puede alcanzar los ~7-10 kg de media, mientras que los iSGLT-2 estarían en torno a ~2-3 kg¹¹⁴. Por tales motivos, y porque los estudios en este sentido en iSGLT-2 también son esencialmente preclínicos¹¹⁵, apuntando incluso a una activación compensatoria de apetito en el sistema nervioso central para no generar demasiada pérdida de peso¹¹⁶, la recomendación de iSGLT-2 en el segundo escalón de tratamiento para obesidad sarcopénica en fragilidad moderada aparece coloreada en naranja.

Si aun así se plantea mejorar el control glucémico-metabólico de la persona frágil, y/o las familias anteriores no son toleradas o presentan EA limitantes, se recomienda prescribir —para cualquier grado de fragilidad— iDPP-4, al no presentar *a priori* estos efectos deletéreos sobre la sarcopenia⁵⁷ y por ser la familia con el eje S-T mejor adaptado a este tipo de población (por ello, en verde, Tabla 3); de esta manera, la recomendación más razonable señalada en fragilidad avanzada es la de la combinación posible de metformina e iDPP-4.

Pérdida de peso sarcopénica por malnutrición

Otro grupo de pacientes frágiles con DM2 en riesgo son aquellos que presentan pérdida de peso inexplicable (aunque muchas veces por la propia sarcopenia) con rasgos caquécticos a causa de desnutrición, previamente valorada con el MNA® y parámetros analíticos. En este tipo de perfiles, especialmente vulnerables a hipoglucemias, tanto la metformina como los iDPP-4, constituyen las moléculas más seguras y de mayor trayectoria en el día a día de nuestras consultas.

En este apartado, y para cualquier grado de fragilidad, seguimos manteniendo la metformina en primera línea, siempre y cuando sea tolerada, por sus beneficios en la sarcopenia⁵⁷, aunque la hemos señalado de color naranja por su potencial efecto de pérdida de peso modesta¹¹⁷, que en este tipo de paciente no sería tan deseable, por lo que señalamos a continuación al iDPP-4 de color verde como fármaco prioritario para este tipo de pacientes de bajo peso.

Evidentemente, en estos casos, los fármacos que puedan provocar un descenso más acusado de peso, como los iSGLT-2 y, sobre todo, los arGLP-1 (a pesar de cierto beneficio de estos en la sarcopenia)^{2,26} quedan descartados como línea terapéutica. En España, además, los arGLP-1 están financiados por el sistema público solo si existe un IMC basal de > 30 kg/m², con lo que en este tipo de pacientes ya estarían totalmente excluidos.

SITUACIONES ESPECIALES

En esta sección se han resaltado dos de los aspectos más frecuentes que pueden coexistir en personas frágiles durante el transcurso de su diabetes. Estas situaciones constituyen un desafío clínico dadas las limitaciones que generan para un enfoque efectivo en el manejo de la DM2 y, a su vez, la preservación de la funcionalidad, especialmente para tareas complejas de autocuidado²⁶. La estrategia de manejo y ajustes se debe enmarcar siempre bajo el paraguas de una coordinación fluida y consentida por parte de las partes implicadas: el paciente, su/s cuidadore/s referentes y el profesional conductor:

Deterioro cognitivo

Por un lado, la DM2 se asocia con un aumento del riesgo de demencia de 1,5 a 2,5 veces (tanto de tipo vascular como neurodegenerativa)¹¹⁸; por otro, la fragilidad se asocia a un aumento de deterioro cognitivo (DC)¹¹⁹ y, consecuentemente, a un aumento en la pérdida de AIVD³⁸. En cualquier caso, en las personas con DM2 que ya manifiesten algún grado de DC, conviene aplicar alguna “herramienta” que nos ubique en el grado de fragilidad cognitiva y no solo física (como es la EFC); así, la Escala de Deterioro Global de Reisberg (en inglés *Global Deterioration Scale* o GDS)¹²⁰ puede ayudarnos a determinar la afectación de la capacidad mental y global de la persona frágil y, de este modo, nos permitiría individualizar mejor los objetivos de control metabólico y ajustar de forma personalizada la terapia farmacológica.

Se especula que existen mecanismos fisiopatológicos compartidos en **diabetes** y **fragilidad** que aceleran la **enfermedad neurodegenerativa**, como la inflamación de baja intensidad larvada¹²¹. Sin duda, el principal nexo entre las tres entidades es la **hipoglucemia**, que es mucho más acusada en personas frágiles y ancianas³⁹. Por tanto, el principal objetivo, en caso de manifestar estas comorbilidades en fragilidad, es la **evitación de la hipoglucemia** por encima de la eficacia en el control de la HbA1c.

Generalmente el grado de afectación cognitiva va en consonancia con el grado de limitación física y funcional; por este motivo se ha cotejado el rango de GDS 6-7 (ver las características de cada nivel de GDS en el material adicional del QR) con un grado equivalente de EFC 7-8. En este apartado, pues, se apuesta por el abordaje farmacológico más simplificado y seguro posible para este tipo de situaciones más delicadas cognitivamente y físicamente, iniciando o manteniendo la terapia con metformina y, en el caso de procurar una mejor manejo glucémico, avanzar con el iDPP-4 (ambas familias en verde por ser las moléculas de menor riesgo hipoglucémico). De nuevo, estudios preclínicos y en vida real para la metformina¹²² y para los iDPP-4¹²³ parecen revelar efectos neuroprotectores en quienes los llevan pautados, estabilizando el avance del DC en los casos instaurados¹²⁴.

Conviene resaltar que en estadios incipientes de fragilidad física y cognitiva podría plantearse el uso de un elenco más amplio de moléculas para el manejo simultáneo de la diabetes y cierto grado de disfunción mental, como los iSGLT-2 y los arGLP-1⁴⁵, por sus efectos antioxidantes cerebrales y su bajo riesgo de hipoglucemia, incluso cuando parece coexistir afectación renal o cardíaca^{81,125}; sin embargo, esta influencia neuroprotectora todavía se encuentran en etapas muy tempranas de investigación y todavía no se incorporan en este algoritmo (Figura 1).

Final de vida

En aquellas personas con DM2, vulnerables física o cognitivamente (ya sean en estadios leves, moderados o graves de EFC y EDG) y que, a su vez, presenten una enfermedad neoplásica o de órgano muy avanzada, las prioridades en los objetivos metabólicos han de ser más laxos (apartado *Objetivos de control glucémico en la persona con diabetes mellitus y algún grado de fragilidad*). Si, además, la situación es de final de vida (entendida esta de últimos meses o semanas) el foco ha de ser todavía más relajado, basándose en evitar tanto hiperglucemias como hipoglucemias sintomáticas, así como reducir la carga de una monitorización excesiva de la glucemia (especialmente si se debe pinchar digitalmente a la persona para su control)²⁶. En caso de fragilidad avanzada, se considera aceptable un valor de glucosa en ayunas <216 mg/dl, el umbral glucosúrico; sin embargo, en cuidados paliativos incipientes se considera aceptable una glucemia en ayunas entre 180-270 mg/dl, aunque siempre individualizando, de manera que en situación de últimas semanas se podrían aceptar valores entre 270-360 mg/dl²⁶. En estos casos, y en consenso con el paciente y cuidadores, se podría desintensificar, e incluso, discontinuar la terapia

oral (en especial, en casos de disfagia), para priorizar la confortabilidad y calidad de vida en sus últimas semanas o días²⁶.

Otro tema es el uso de insulina, sobre todo en casos de diabetes mellitus tipo 1, en los que una interrupción brusca de la misma en un paciente en final de vida avanzado podría desencadenar rápidamente una cetoacidosis diabética. En ocasiones, puede ser razonable mantenerla en casos de DM2 inclusive con objetivos relajados (por ejemplo, entre 270 mg/dl a 360 mg/dl) para evitar la angustia de la familia, así como también una eventual deshidratación¹²⁷.

ANILLOS CENTRALES DEL ALGORITMO

Al avanzar de manera centrípeta hacia la parte central del algoritmo (Figura 1), se han recogido un conjunto de generalizaciones referidas a:

Uso de otros ADNI

Muchas de las personas con DM2 que desarrollan fragilidad mantienen en su tratamiento antihiperglucemiante una serie de pautas farmacológicas por inercia, que deberían revisarse en un proceso activo y dinámico de deprescripción o represcripción (modificación de dosis inclusive) en función del avance de fragilidad y otras comorbilidades.

Por orden de frecuencia, se han indicado en naranja los ADNI más usados todavía en nuestro medio y de los cuales se ha de tener especial cautela a la hora de mantenerlos o de plantear iniciarlos si se requiere de un mejor control glucémico: recordemos que, en general, este no es el objetivo principal en fragilidad.

En concreto, las sulfonilureas (SU) continúan estando muy presentes en personas con comorbilidades estrechamente relacionadas con la fragilidad; todas las GPC subrayan que, en la medida de lo posible, estos fármacos deben evitarse por estar asociados a alto riesgo de hipoglucemia, especialmente las de vida media larga (glibenclamida) y algunas de vida media corta (glipizida), señaladas en rojo en el algoritmo (Figura 1)^{26,27,39}. En caso de llevar pautada gliclazida o glimepirida, con unas tasas hipoglucémicas inferiores, se puede plantear su mantenimiento en caso de buena tolerancia y tras la comprobación de que no producen hipoglucemias silentes.

Además de las hipoglucemias, parece que las SU pueden tener efectos negativos en otras dimensiones de la fragilidad (Tabla 3), como es la sarcopenia⁵⁷ y atrofia muscular en

estudios preclínicos, si bien mucho más la glibenclamida que la glimepirida¹²⁸.

Asimismo, la repaglinida, única glinida comercializada en España, se ha demostrado como el agente atrofico muscular más potente *in vitro* en animales, por encima de las SU, aunque no existen estudios sistemáticos en humanos^{128,129}.

Otros efectos en las SU pueden ser más controvertidos en fragilidad, como es el aumento de IMC en personas con bajo peso que pudiera ser positivo en estos casos (fenotipo anoréxico de la fragilidad), mientras las glinidas mantienen un efecto neutro; por otro lado, en las SU y glinidas, su papel en la predisposición a fracturas no queda claro (Tabla 3). La ventaja de la repaglinida es que pueden utilizarse en cualquier estadio de ERC, aunque el riesgo de hipoglucemia es directamente proporcional al grado de afectación renal⁹⁷. Tanto las SU como la repaglinida no deben combinarse entre sí, y deben evitarse en fragilidad y ancianos si se va a añadir insulina por el alto riesgo de hipoglucemias inducidas es esta población tan susceptible a ellas.

Por último, la razón por la que se marca la pioglitazona (PIO) en naranja y no en verde es por el delicado equilibrio entre sus ventajas e inconvenientes en fragilidad; como aspectos positivos encontramos su bajo riesgo de hipoglucemias, su adaptabilidad en estadios avanzados de ERC y su potencial beneficio en reducción de sarcopenia; por el contrario tenemos otros inconvenientes, como son la pérdida de masa ósea (puede inducir osteoporosis, lo que predispone a más riesgo de fracturas y caídas) y la capacidad de retención hidrosalina, con su consecuente efecto desencadenante de IC, especialmente en aquellos frágiles con IC larvada que no se hubiera manifestado todavía clínicamente^{27,45}. Como sucede con las SU, el aumento de peso de la pioglitazona podría mejorar el fenotipo anoréxico de fragilidad, pero, por contra, mermaría la capacidad funcional en este tipo de pacientes por sobrecarga en las articulaciones; además, podría exponerlos a un aumento del DC^{130,39}.

Insulinización

Como se ha venido remarcando a lo largo de este artículo, entre las prioridades en el manejo de la DM2 en el contexto de la fragilidad, el profesional debe procurar la máxima simplificación del tratamiento farmacológico, en especial del tratamiento insulínico en el caso de que el paciente así lo precise. Se sabe que los ancianos > 80 años tratados con insulina presentan una posibilidad incrementada de hipoglucemias graves, de caídas y fracturas³⁹, de ahí la evitación de los

regímenes con insulina, y en todo caso prima la **individualización** y la **seguridad** del paciente.

La dosis de inicio en la insulinización basal en pacientes con DM2 y fragilidad debe ser más baja que en sujetos robustos, del orden de 0,1 UI/kg³⁹, como sucede en las personas con bajo peso y ERC. Los ajustes de dosis deberán realizarse de forma gradual y progresiva. Se sugiere desintensificar la insulina si HbA1c < 7 %.

Entre las recomendaciones para simplificar la pauta insulínica cabe destacar²⁶:

- Para la insulina basal:
 - Se priorizarán las insulinas basales de curva más aplanada de larga duración con menor riesgo de hipoglucemias.
 - Los pacientes con insulina basal administrada por la noche deben pasarla a la mañana.
 - El ajuste de la insulina basal se realizará con respecto a los objetivos de glucemia basal propuestos para cada grupo de fragilidad (apartado *Objetivos de control glucémico en la persona con diabetes mellitus y algún grado de fragilidad*).
- Para la insulina prandial:
 - En personas con más de diez unidades de insulina prandial por dosis, si es posible, se debe disminuir el 50 % de la misma y añadir un antidiabético no insulínico.
 - En personas con menos de diez unidades de insulina prandial por dosis, se debe suspender la insulina prandial y añadir, si es posible, un antidiabético no insulínico.
 - En pacientes en los que se ha retirado o disminuido la insulina prandial se primará la adición de metformina si el filtrado glomerular lo permite.
 - En pacientes con insulinas premezcladas, si no es factible sustituirlas por una basal de larga duración, se debe usar el 70 % de la dosis total de basal en la mañana.
 - No se deben emplear insulinas prandiales en horario prenocturno.
 - Hasta el ajuste de la insulina prandial se administrarán dos unidades de insulina prandial si presenta glucemias pre-ingesta superiores a 250 mg/dl, o cuatro unidades si son superiores a 350 mg/dl.

Seguimiento

El tiempo de reevaluación de un paciente con fragilidad depende de muchos factores, como la gravedad de la fragilidad,

la edad del paciente, las comorbilidades y la respuesta al tratamiento. En general, se recomienda reevaluar a los pacientes frágiles en intervalos regulares para valorar la progresión de la fragilidad y ajustar el tratamiento según sea necesario. Es particularmente interesante reevaluarla después de un cambio en el estado de salud o las circunstancias (tras hospitalización, cambio en la adherencia a los fármacos, pérdida de peso, traslado a un centro sociosanitario o residencia).

En la práctica clínica, no hay una evidencia científica firme sobre cada cuánto se debe reevaluar a un paciente con fragilidad. En aquellos con fragilidad leve a moderada, la reevaluación anual puede ser suficiente para detectar cambios significativos en el estado de fragilidad y ajustar el plan de tratamiento en consecuencia. Igualmente, la evaluación de su DM2 se realizará cada tres o seis meses de acuerdo con lo marcado por las guías de práctica clínica en cuanto a su control glucémico previo.

En pacientes con fragilidad grave, puede ser necesario realizar la reevaluación con mayor frecuencia (tres a seis meses) para controlar la progresión de la fragilidad y ajustar el tratamiento en consecuencia. Incluso en personas con una corta esperanza de vida, esta reevaluación puede ser más frecuente (pérdida de movilidad, pérdida de la vía oral...). Además, en el sujeto frágil en situación de últimos meses o semanas de vida, el control metabólico dejará de ser prioritario para dar paso al confort²⁶.

Asimismo, los profesionales de referencia podrán ser alertados de cambios en el estado clínico del paciente no solo por la familia o cuidadores de la persona afectada, sino por servicios sociales y por farmacia comunitaria, así como otros centros de atención comunitaria, cuya colaboración es esencial para el *continuum* asistencial¹⁹.

En cualquier caso, es clave que los profesionales sanitarios establezcan un plan de seguimiento personalizado para cada paciente, que incluya los intervalos de reevaluación y los objetivos del tratamiento. La comunicación regular entre el paciente, la familia y el equipo de atención médica es fundamental para garantizar una atención integral y efectiva a medio y largo plazo.

CONCLUSIÓN

La gestión exitosa de la fragilidad en DM2 involucra la colaboración interdisciplinaria entre los distintos especialistas (médicos de familia, endocrinólogos, geriatras, etc.), enfermería, odontología, fisioterapia, servicios sociales, activos de salud del barrio y toda la red comunitaria de la que disponga la persona, junto con un enfoque en la modificación del estilo de vida y la detección temprana de complicaciones. La individualización de los planes de tratamiento farmacológico, la atención a la nutrición y el ejercicio, así como la consideración de los aspectos psicosociales, son esenciales para abordar la fragilidad de manera holística.

En última instancia, reconocer y tratar la fragilidad en personas con DM2 no solo mejora la calidad de vida, sino que también puede reducir la carga de enfermedades relacionadas y sus costes asociados. La investigación continua y la educación sanitaria son fundamentales para perfeccionar las estrategias de manejo y proporcionar a los pacientes una atención óptima que aborde tanto la diabetes como la fragilidad de manera efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sezgin D, O'Donovan M, Cornally N, Liew A, O'Caomh R. Defining frailty for healthcare practice and research: A qualitative systematic review with thematic analysis. *Int J Nurs Stud.* 2019;92:16-26.
2. Abd Ghafar MZA, O'Donovan M, Sezgin D, Moloney E, Rodríguez-Laso A, Liew A, et al. Frailty and diabetes in older adults: Overview of current controversies and challenges in clinical practice. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;3:895313.
3. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9.
4. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-7.
5. Drubbel I, de Wit NJ, Bleijenberg N, Eijkemans RJ, Schuurmans MJ, Numans ME. Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(3):301-8.
6. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004;2004(16):pe16.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
8. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):975-9.
9. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
10. Hanlon P, Faure I, Corcoran N, Butterly E, Lewsey J, McAllister D, et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2020;1(3):e106-e16.
11. Fragilidad GdTd. El cuidado de la persona con diabetes en Atención Primaria: un enfoque desde la fragilidad. *Diabetes Práctica.* 2023;14:1-50.
12. García J MM, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *RedGDPS 2023. Diabetes Práctica.* 2023;14:37-75.
13. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. *Diabet Med.* 2018;35(7):838-45.
14. Leung E, Wongrakpanich S, Munshi MN. Diabetes Management in the Elderly. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):245-53.
15. Thompson MQ, Theou O, Tucker GR, Adams RJ, Visvanathan R. FRAIL scale: Predictive validity and diagnostic test accuracy. *Australas J Ageing.* 2020;39(4):e529-e36.
16. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
17. 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(3):M146-56.
18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
19. Sanidad Md. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Madrid; 2022.2022.
20. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* 2001;1:323-36.
21. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-95.
22. Abdelhafiz AH, Koay L, Sinclair AJ. The effect of frailty should be considered in the management plan of older people with Type 2 diabetes. *Future Sci OA.* 2016;2(1):FSO102.
23. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(9):1949-67.
24. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis.* 2015;6(2):156-67.
25. Sinclair AJ, Task, Finish Group of Diabetes UK. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabet Med.* 2011;28(7):772-7.
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S216-S29.
27. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1520-74.
28. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernández C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017;63(11):832-43.
29. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose Levels and Risk of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1223-9.
30. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Romera-Liébana L, Molist-Brunet N, et al. Potential Risk of Overtreatment in Patients with Type 2 Diabetes Aged 75 Years or Older: Data from a Population Database in Catalonia, Spain. *J Clin Med.* 2022;11(17).

31. Luger E, Dorner TE, Haider S, Kapan A, Lackinger C, Schindler K. Effects of a Home-Based and Volunteer-Administered Physical Training, Nutritional, and Social Support Program on Malnutrition and Frailty in Older Persons: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):671 e9-e16.
32. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, Age UK, Royal College of General P. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744-7.
33. Smith TO, Jimoh OF, Cross J, Allan L, Corbett A, Sadler E, et al. Social Prescribing Programmes to Prevent or Delay Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *Geriatrics (Basel)*. 2019;4(4).
34. Hernández-Teixidó C, López-Simarro F, Arranz Martínez E, Escobar Lavado FJ, Miravet Jiménez S. [Vulnerability and social determinants in diabetes]. *Semergen*. 2023;49(8):102044.
35. Ramos P FA, Calzada N, Rey C, Robles I, Castillo G et al. Servei de Salut Comunitària, Direcció de Promoció de la Salut. Escola de salut de les Persones Grans: Protocol. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona. 2019.
36. Gómez Pavón J ALC, Cristoffori G, Aguado R, Ares Conde B. Concepto de fragilidad: detección y tratamiento. *Tipología del paciente anciano. Valoración geriátrica integral y criterios de calidad asistencial. Medicine*. 2018, Sep 26;12(62):3627-36.
37. Rodríguez-Manas 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.
38. Delahanty LM. The look AHEAD study: implications for clinical practice go beyond the headlines. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(4):537-42.
39. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Manas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018;218(2):74-88.
40. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med*. 2002;34(2):252-9.
41. Paddon-Jones D, Campbell WW, Jacques PF, Kritchevsky SB, Moore LL, Rodríguez NR, et al. Protein and healthy aging. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1339S-45S.
42. De La Montana J, Míguez M. Suitability of the short-form Mini Nutritional Assessment in free-living elderly people in the northwest of Spain. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(3):187-91.
43. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. *Nutrients*. 2020;12(11).
44. Wang Y, Hao Q, Su L, Liu Y, Liu S, Dong B. Adherence to the Mediterranean Diet and the Risk of Frailty in Old People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(5):613-8.
45. DeClercq V, Duhamel TA, Theou O, Kehler S. Association between lifestyle behaviors and frailty in Atlantic Canadian males and females. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;91:104207.
46. Hernández Morante JJ, Gómez Martínez C, Morillas-Ruiz JM. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1).
47. Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):540-1.
48. Formiga F, Rodríguez Manas L. [Elderly patients with diabetes mellitus and frailty. Association always present?]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(6):253-4.
49. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodríguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):10-20.
50. Cesari M, Vellas B, Hsu FC, Newman AB, Doss H, King AC, et al. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(2):216-22.
51. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(1):25-38.
52. MacDonald SH, Travers J, She EN, Bailey J, Romero-Ortuno R, Keyes M, et al. Primary care interventions to address physical frailty among community-dwelling adults aged 60 years or older: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228821.
53. Casas Herrero A, Cadore EL, Martínez Velilla N, Izquierdo Redin M. [Physical exercise in the frail elderly: an update]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):74-81.
54. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1668-79.
55. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: A practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol*. 2022;351:66-70.
56. Koufakis T, Doulas MN, Bargiota A, Kotsa K, Maltese G. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in frail, older people with type 2 diabetes and heart failure: do we have enough evidence to confidently support the use? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023.
57. Massimino E, Izzo A, Riccardi G, Della Pepa G. The Impact of Glucose-Lowering Drugs on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Cells*. 2021;10(8).
58. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(4):679-86.
59. Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on

- Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):216-27.
60. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1616-21.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
 64. 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.
 65. 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(R) trial. *Age Ageing.* 2019;48(6):859-66.
 66. Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108114.
 67. Butt JH, Dewan P, Merkely B, Belohlavek J, Drozd J, Kitakaze M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(6):820-30.
 68. Strain DW GJ. A systematic review and meta-analysis of the impact of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in biologically healthy older adults. *Br J Diabetes.* 2021;21:30-5.
 69. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. 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.* 2018;41(12):2669-701.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jodar 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):73.
 73. Knudsen JS, Baggesen LM, Lajer M, Nurkanovic L, Ustyugova A, Sorensen HT, et al. Changes in SGLT2i and GLP-1RA real-world initiator profiles following cardiovascular outcome trials: A Danish nationwide population-based study. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229621.
 74. American Diabetes Association Professional Practice C. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S195-S207.
 75. Wood SJ, Bell JS, Magliano DJ, Shaw JE, Cesari M, Ilomaki J. Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors vs. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Frail People With Diabetes Who Were Recently Hospitalized. *Front Pharmacol.* 2022;13:886834.
 76. 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):1227-47.
 77. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023;29(5):305-40.
 78. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, Adler A, Bethel MA, Buse JB, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):78-86.
 79. Choi HJ, Park C, Lee YK, Ha YC, Jang S, Shin CS. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int.* 2016;27(9):2709-15.
 80. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities - A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J Diabetes Complications.* 2020;34(9):107639.
 81. Mone P, Lombardi A, Kansakar U, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, et al. Empagliflozin Improves the MicroRNA Signature of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;384(1):116-22.
 82. Desai RJ, Glynn RJ, Everett BM, Schneeweiss S, Wexler DJ, Bessette LG, et al. Comparative effectiveness of Empagliflozin in reducing the burden of recurrent cardiovascular hospitalizations among older adults with diabetes in routine clinical care. *Am Heart J.* 2022;254:203-15.
 83. Filippatos G, Anker SD, Butler J, Farmakis D, Ferreira JP, Gollup ND, et al. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2297-304.
 84. Bohm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abidin A, et al. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(1):1-18.

85. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Feb;24(2):245-248. doi: 10.1002/ehf.2420. Epub 2022 Jan 18. PMID: 34989083.
86. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Canovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, López-Sampalo A, Ricci M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(3):862-71.
87. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9.
88. Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI, Cosentino F, McGuire DK, Essex MN, et al. Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(4):e143-e54.
89. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2585-97.
90. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Strand 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(2):126-35.
91. 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(9890):409-16.
92. 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.
93. Sciacqua A, Succurro E, Armentaro G, Miceli S, Pastori D, Rengo G, et al. Pharmacological treatment of type 2 diabetes in elderly patients with heart failure: randomized trials and beyond. *Heart Fail Rev*. 2023;28(3):667-81.
94. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1145-53.
95. Mannucci E, Nreu B, Monterecci C, Ragghianti B, Gallo M, Giaccari A, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2745-55.
96. Scheen AJ, Bonnet F. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance? *Diabetes Metab*. 2023;49(2):101419.
97. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127.
98. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, Trevisan M, Montefusco L, Pastore I, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res*. 2022;183:106396.
99. Moran GM, Bakhai C, Song SH, Agwu JC, Guideline C. Type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2022;377:o775.
100. Hu Y, Lei M, Ke G, Huang X, Peng X, Zhong L, et al. Metformin Use and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:559446.
101. Bellary S, Barnett AH. SGLT2 inhibitors in older adults: overcoming the age barrier. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(4):e127-e8.
102. Vart P, Butt JH, Jongs N, Schechter M, Chertow GM, Wheeler DC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease across the Spectrum of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023.
103. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther*. 2022;39(1):148-64.
104. Evans M, Morgan AR, Davies S, Beba H, Strain WD. The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing*. 2022;51(10).
105. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(4):295-311.
106. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304-10.
107. Warren M, Chaykin L, Trachtenberg 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.
108. Scott R, Morgan J, Zimmer Z, Lam RLH, O'Neill EA, Kaufman KD, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The ComposIT-R study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2876-84.
109. Ferrucci L, Schrack JA, Knuth ND, Simonsick EM. Aging and the energetic cost of life. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1768-9.
110. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.

111. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, et al. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3723-35.
112. Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279889.
113. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(3):293-302.
114. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018;19(12):1630-41.
115. Sun X, Han F, Lu Q, Li X, Ren D, Zhang J, et al. Empagliflozin Ameliorates Obesity-Related Cardiac Dysfunction by Regulating Sestrin2-Mediated AMPK-mTOR Signaling and Redox Homeostasis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes.* 2020;69(6):1292-305.
116. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(8):1645-52.
117. Ji L, Li H, Guo X, Li Y, Hu R, Zhu Z. Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial. *PLoS One.* 2013;8(2):e57222.
118. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care.* 2017;40(4):461-7.
119. Searle SD, Rockwood K. Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):54.
120. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.
121. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia—newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(9):1465-73.
122. Hu Y, Zhou Y, Yang Y, Tang H, Si Y, Chen Z, et al. Metformin Protects Against Diabetes-Induced Cognitive Dysfunction by Inhibiting Mitochondrial Fission Protein DRP1. *Front Pharmacol.* 2022;13:832707.
123. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:192-8.
124. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(9):1122-31.
125. Noel JA, Hougen I, Sood MM. The Intersection of SGLT2 Inhibitors, Cognitive Impairment, and CKD. *Front Neurol.* 2022;13:823569.
126. King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM.* 2012;105(1):3-9.
127. Jeffreys E, Rosielle DA. Diabetes management at the end of life #258. *J Palliat Med.* 2012;15(10):1152-4.
128. Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(4):231-7.
129. Mele A, Calzolaro S, Cannone G, Cetrone M, Conte D, Tricarico D. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on the sulfonylureas and glinides-induced atrophy in skeletal muscle. *Pharmacol Res Perspect.* 2014;2(1):e00028.
130. 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.