

# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



## El cuidado de la persona con diabetes en Atención Primaria: un enfoque desde la fragilidad

### **Coordinación:**

Ane Urbina Juez  
Laura Romera Liébana  
Enrique Carretero Anibarro

### **Autores:**

Fernando Álvarez Guisasola  
Luis Ávila Lachica  
Clara Guede Fernández  
Carlos Hernández Teixidó  
Carolina Lapena Estella  
Flora López Simarro  
Ana Martínez Sánchez  
Diego Murillo García  
Laura Romera Liébana  
Ane Urbina Juez



# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

## Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó  
Juan Martínez Candela  
Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez  
Josep Franch-Nadal  
Francisco Javier García Soidán  
Javier Díez Espino

## Web redGDPS:

[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)

Menarini patrocina la difusión de este suplemento. Menarini no ha participado en el desarrollo del mismo ni ha influido en modo alguno en su contenido. El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Menarini. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: Vladimir Vladimirov - iStock

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [diabetespractica@redgdps.org](mailto:diabetespractica@redgdps.org).

## SUMARIO

Envejecimiento, fragilidad y diabetes mellitus: ¿qué tienen en común?	3
Cribado, diagnóstico y objetivos de control en el paciente frágil con diabetes	12
Manejo no farmacológico de la diabetes en la persona con fragilidad	19
¿Con qué estrategias farmacológicas contamos para el tratamiento de la diabetes en el contexto de la fragilidad?	29
El sobretratamiento y la desintensificación farmacológica en personas con fragilidad y diabetes mellitus	41

## Envejecimiento, fragilidad y diabetes mellitus: ¿qué tienen en común?

Laura Romera Liébana

Especialista MFyC, Unidad de Atención Domiciliaria Teladoc Health, Barcelona

Ane Urbina Juez

Especialista MFyC, Centro de Salud Sopela, Bizkaia

### RESUMEN

Vejez y fragilidad son conceptos entrelazados, pero no sinónimos. El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, lo que conduce a una función deteriorada y una mayor vulnerabilidad a la muerte. Por otro lado, y aunque la fragilidad se correlaciona con la edad avanzada, esta no es necesariamente determinante para la aparición de este síndrome geriátrico (de la misma manera que otros síndromes geriátricos, tales como la incontinencia de orina, caídas, deterioro cognitivo, depresión, etc., no aparecen en todas las personas mayores por el hecho de ser ancianas). La fragilidad, una entidad que forja vulnerabilidad en quien la padece y es consecuencia del fracaso del complejo equilibrio entre los factores de estrés endógenos y exógenos, expone a la persona a un mayor riesgo de resultados negativos relacionados con la salud: pérdida de funcionalidad, mayor número de ingresos e institucionalización, además de un incremento en la mortalidad. Por un lado, la fragilidad actúa como acelerador del envejecimiento y, por otro lado, la diabetes, con su amplio abanico de manifestaciones, va a acelerar la fragilidad, estando, por tanto, envejecimiento, fragilidad y diabetes, íntimamente ligadas con un efecto perjudicial para la salud.

**Palabras clave:** fragilidad, envejecimiento, diabetes mellitus, sarcopenia, desnutrición calórica.

**Keywords:** frailty, aging, diabetes mellitus, sarcopenia, caloric malnutrition.

### INTRODUCCIÓN

A priori, los conceptos *envejecimiento* y *fragilidad* en el ser humano podrían tildarse de sinónimos, ya que ambos implican debilitamiento en la función y capacidad reparadora del organismo, así como pérdida de adaptación tanto a su medio interno como al ambiente externo.

Sin embargo, la realidad que los diferencia es otra: el envejecimiento es un proceso biológico universal (nos afecta a todos), deletéreo (conduce inevitablemente a la muerte), gradual (comienza en la concepción), heterogéneo (no todos envejecemos de la misma manera), multifactorial e inevitable de pérdida de la integridad fisiológica dependiente del tiempo<sup>1</sup>, mientras que la fragilidad es una condición específica de disminución de la reserva funcional y capacidad adaptativa que puede afectar a algunos individuos (no es, pues, universal) en un momento determinado (en diferentes etapas de la vida), potencialmente reversible, y que no está necesariamente asociada con la edad avanzada, al

afectar también a personas más jóvenes que presentan ciertas condiciones de salud o factores de riesgo subyacentes<sup>2</sup>.

Dicho de otro modo: se puede ser mayor pero no frágil y viceversa, no toda persona frágil es indefectiblemente mayor.

En este sentido, emerge la idea de envejecimiento saludable en contraposición al término fragilidad, de tal manera que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el *envejecimiento saludable* como el proceso de desarrollar y **mantener la capacidad funcional** que permite el bienestar en la edad avanzada<sup>3</sup>; y se entiende por capacidad funcional el tener las habilidades que permiten a las personas ser y hacer lo que valoran, esto es: satisfacer sus necesidades básicas, aprender, crecer y tomar decisiones, tener movilidad, construir y mantener relaciones, y contribuir a la sociedad<sup>4</sup>. En cambio, la *fragilidad* es fruto de una vulnerabilidad extrema que merma esa capacidad

funcional y predispone a la persona que la padece a más riesgo de muerte, y a una mayor probabilidad de hospitalizaciones, multimorbilidad, institucionalización y discapacidad<sup>5</sup>, la antecala de pérdida de calidad de vida<sup>6</sup>.

Por otro lado, tampoco podemos obviar las características comunes que asocian ambas entidades, y es que la fragilidad suele manifestarse más frecuentemente en la población de edad avanzada; esto se debe a que el transcurso del tiempo se erige como un factor acumulador de estrés oxidativo y precipita cambios moleculares en los múltiples sistemas de nuestro organismo, generando un torrente de inflamación de bajo grado al que se ha bautizado como *inflammaging*<sup>7</sup>. Este estado proinflamatorio parece ser la base fisiopatológica de un envejecimiento anómalo, capaz de producir entonces patologías tales como la propia fragilidad, la diabetes mellitus (DM), el cáncer, la enfermedad cardiovascular y aterogénica, la osteoporosis, la artrosis, la artritis degenerativa y trastornos cognitivos, entre otras muchas<sup>8</sup>.

Precisamente, el trastorno del metabolismo de la glucosa en sus diversas manifestaciones, incluyendo el defecto en la secreción de insulina por el páncreas y la resistencia a la insulina, conduce de forma inexorable a cambios fisiopatológicos celulares como consecuencia de la hiperglucemia tóxica. Este fenómeno explicaría la instauración de alteraciones micro y macroangiopáticas típicas de la diabetes que contribuyen al desarrollo de enfermedades concomitantes asociadas, a su vez, con la edad<sup>9</sup>: hipertensión, enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, y un largo etcétera.

¿Qué provoca que unas u otras personas sean más proclives a presentar esta *inflammaging* y sus proteínas (“inflamasona”), y ello favorezca o potencie la fragilidad? Para entenderlo, vamos a explicar la interrelación del trinomio *envejecimiento – fragilidad – diabetes* a través de sus tres binomios:

### **BINOMIO ENVEJECIMIENTO-FRAGILIDAD: ¿EDAD CRONOLÓGICA O EDAD BIOLÓGICA?**

Consensuar una edad concreta a partir de la cual se establezca el concepto *anciano* (= adulto de edad avanzada) sigue siendo hoy misión imposible. En contraste con la posición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), que restringe el uso de esta terminología para referirse a individuos mayores de 70 años<sup>10</sup>, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera adultos mayores a aquellos de  $\geq 65$  años<sup>11</sup>, mientras que la OMS da por hecho que lo son aquellos por encima de 60 años<sup>12</sup>. En cambio, otros investigadores fijan este límite

etario con una definición más pragmática pero algo confusa por combinar ambos conceptos a la vez: “tener una edad > 75 años o presentar fragilidad”<sup>13</sup>.

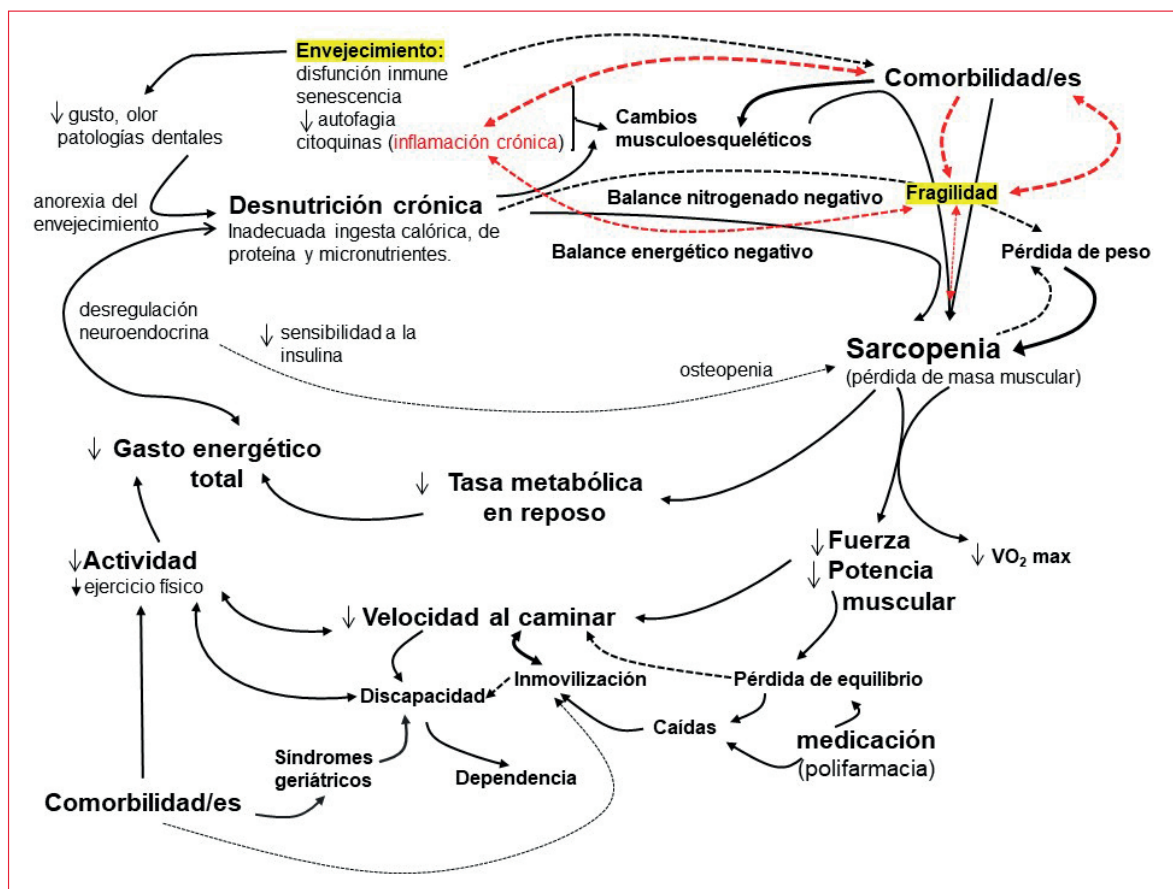
En este punto, conviene aclarar que existe una amplia heterogeneidad en la manera de envejecer; por eso, ya no interesa tanto saber cuántos años tenemos según nuestra fecha de nacimiento (**edad cronológica**, la que marca nuestro carnet de identidad), sino la edad real de nuestros tejidos, y esta la marca el estado de “salud” de nuestras células y las estructuras que le dan soporte, es decir, nuestra **edad biológica**. No tiene sentido, pues, marcar una frontera numérica de años, sino averiguar cuán rápido se van acortando nuestros telómeros en cada uno de nosotros y si podemos hacer algo para ralentizarlo. Y en este aspecto, tan importante es evitar el conjunto de noxas internas y externas (microambiente y medioambiente, respectivamente) a las que estamos sometidos a lo largo de nuestra vida, como que funcionen adecuadamente los mecanismos reparadores, ya sea eliminando productos de deshecho o reciclandolos<sup>14</sup>. Respecto a lo primero, se puede cuidar a través de la prevención y adquisición de estilos de vida saludables, si bien la segunda parte está mucho más sujeta a nuestra genética, de ahí el “frágil” equilibrio entre entorno, genética y epigenética, actores que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de una buena salud.

En la fragilidad, los mecanismos regenerativos se vuelven defectuosos precipitadamente por la *inflammaging* basal, muchas veces desencadenada por las comorbilidades preexistentes. Si en el envejecimiento fisiológico predomina la senescencia y la autofagia celular como intento de reparación, en la fragilidad domina la apoptosis<sup>15</sup>.

Los dos elementos príncipes que comparten el envejecimiento y la fragilidad son la **sarcopenia** y la **pérdida de peso** (Figura 1). Ambas alteraciones, que pueden coexistir, son especialmente patentes cuando se desencadena la fragilidad, que se convierte entonces en su gran impulsora. Resultan tan cruciales en la caracterización de la fragilidad que se han convertido en dos de los cinco criterios del modelo teórico de la fragilidad física establecida por Fried *et al.*<sup>16</sup>, y del que se hace mención en el siguiente artículo de este suplemento.

La **sarcopenia** abarca dos nociones: pérdida de masa muscular “magra” y deterioro de función muscular. En la fragilidad, al producirse una disminución en la proporción de fibras de contracción rápida (respecto a las lentas) en los músculos esqueléticos, su función clave—que es la de imprimir velocidad y fuerza al movimiento y estabilizar posturas—decae; de ahí que la potencia muscular se vea comprometida y haya más riesgo de desequilibrio y caídas<sup>17</sup> o se produzca una reducción de fuerza del apretón de mano (dinapenia)<sup>16</sup>, por ejemplo.

**Figura 1.** Elementos compartidos del binomio envejecimiento-fragilidad.



VO<sub>2</sub> max: consumo máximo de oxígeno o capacidad aeróbica; es la manera más eficaz de medir la capacidad aeróbica de un individuo. Cuanto mayor sea el VO<sub>2</sub> max, mayor será la capacidad cardiovascular.

Fuente: Modificada y adaptada del diagrama Ciclo de la fragilidad de Fried *et al.* (2001)<sup>16</sup>.

Por otro lado, la fragilidad puede producir la **pérdida de peso** relacionada no solo con la disminución de masa muscular sino con un complejo proceso de *desnutrición crónica por anorexia del mayor*, más o menos larvada<sup>18</sup>.

La presencia de uno o de los dos procesos mencionados desencadena una serie de fenotipos metabólicos de fragilidad que desarrollaremos en el binomio *fragilidad-diabetes*.

### **BINOMIO ENVEJECIMIENTO-DIABETES: EL PEZ QUE SE MUERDE LA COLA**

De lo que no hay duda es del incremento exponencial de la prevalencia tanto de la edad avanzada (sea cual sea el punto de corte que se establezca artificialmente) como de la diabetes a

nivel mundial, lo cual es ya un indicativo de que ambas condiciones se interrelacionan<sup>19</sup>.

La proporción de personas envejecidas (considerándolas a partir de los 65 años) en el mundo ha pasado del 5,1% en 1950 al 8,3% en 2015<sup>20</sup>. En España, siguiendo con este corte de edad sobre el total de nuestra población, hemos pasado del 17% en 2003 al 20% en 2022, y se proyecta que para 2040 alcancemos el 25,6% de “ancianos”, superando así a Japón, el país más longevo en la actualidad<sup>21</sup>.

Por su lado, la DM se incrementa marcadamente con el paso del tiempo, en especial a partir de los 65 años. A nivel global, alcanza su pico de prevalencia (22%) entre los 75-79 años<sup>22</sup>. En el territorio español, la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) alcanza el 26%<sup>23</sup> y, en > 75 años la cifra llega a ser del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres<sup>24</sup>.

## Envejecimiento, fragilidad y diabetes mellitus: ¿qué tienen en común?

**Tabla 1.** Principales cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento y al envejecimiento con diabetes mellitus en el cuerpo humano.

Órgano y/o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por DM
<b>Cambios en la composición corporal</b>	<p>↓ Volumen corporal de agua. ↓ Masa muscular magra. ↓ Requerimientos energéticos diarios.</p>	<p><b>Alteración de la distribución de la grasa corporal:</b> ↑ Grasa abdominal +/- visceral +/- interfibras musculares y tejido conectivo +/- subcutánea. (= <b>obesidad sarcopénica</b>)</p>
<b>Sistema cardiovascular</b>	<p><b>Remodelación vascular:</b> ↑ Grosor de la capa íntima arterial. ↑ Rigidez vascular.</p> <p><b>Presión arterial:</b> ↓ Alteración en la regulación del tono vascular. ↑ Producción de NO. ↑ PA sistólica. ↓ PA diastólica. ↑ Poscarga.</p> <p><b>Cardíacos:</b> ↓ Frecuencia cardíaca máxima. ↓ Gasto cardíaco en esfuerzo.</p>	<p><b>Alteraciones funcionales plaquetarias:</b> ↓ Disminución de producción de NO. ↑ Activación de la vía del aa. ↑ Síntesis y secreción del txa<sub>2</sub> ↑ Hidrólisis del pi: • Alteración de la homeostasis del calcio y magnesio. • Disminución del receptor de PGI<sub>2</sub>.</p> <p>↓ Disminución en la permeabilidad de la membrana. ↑ Aumento de la expresión de los receptores GPIb y GPIIb/IIIa.</p> <p style="text-align: center;">↑ Aumento del estrés oxidativo + ↑ Riesgo trombótico + ↑ Ateromatosis = ↑ <b>Alteración de la fx endotelial.</b></p> <p><b>Alteraciones cardíacas:</b> ↑ IC. ↑ de ERO → hipoxia neuronal de los nervios sensitivos primarios → <b>neuropatía.</b></p>
<b>Aparato respiratorio</b>	<p>↓ Movimiento ciliar del epitelio bronquial. ↓ Reflejo tusígeno. ↓ Percepción de disnea. ↓ Distensibilidad pulmonar. ↓ FEV1 y FVC (30 ml/año en promedio). ↓ Presión parcial de oxígeno arterial.</p>	<p>↓ FEV1 y FVC (&gt;30 ml/año en promedio). ↑ Asociación a déficit de alfa-1-antitripsina.</p>
<b>Sistema nervioso</b>	<p><b>Central:</b> ↓ Peso y volumen de predominio frontal. ↓ Número de neuronas y sinapsis en la sustancia gris.</p> <p><b>Cognición:</b> ↓ Velocidad de procesamiento de información y respuesta. ↓ Ejecución de operaciones mentales y preceptuales.</p> <p><b>Periférico:</b> ↓ Velocidad de conducción nerviosa. ↓ Número de placas neuromusculares.</p> <p><b>Autónomo:</b> ↑ Niveles plasmáticos de NA. ↓ Expresión de receptores cardíacos y vasculares para NA.</p>	<p>↓ Pericitos intramurales microvasculares de la retina → <b>retinopatía diabética.</b></p> <p>↑ Lesiones de la microcirculación → mayor asociación a <b>demencia vascular.</b></p> <p>↑ Depósitos de la proteína β-amiloide → formación de ovillos neurofibrilares, similar a la EA.</p> <p>↑ Recaptación de serotonina y NA → mayor asociación a <b>depresión.</b></p> <p>Anomalías de la señalización celular: ↑ Diacilglicerol. ↑ Proteína quinasa C. Desregulación del canal de Na<sup>+</sup>. ↑ Desmielinización → <b>polineuropatía.</b></p>

Órgano y/o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por DM
<b>Riñón</b>	<p>↓ Masa renal a expensas de la corteza.                      ↓ Flujo sanguíneo renal (10% por década después de los 50 años).                      ↓ Depuración de creatinina (1 ml/min/año después de los 50 años).</p>	<p>↑ Hiperfiltración                      +                      Estimulación de factores de crecimiento y citocinas                      =                      Nefropatía diabética.</p>
<b>Aparato digestivo</b>	<p>↓ Producción de saliva (solo afecta al 25% de los adultos mayores).                      ↓ Vaciamiento gástrico.                      ↓ Secreción de pepsina y ácido clorhídrico.                      ↓ Enzimas microsomales hepáticas (citocromo P450 CYP3A).                      ↓ Fase I (oxidativa del metabolismo hepático).</p>	<p>↓ VIP                      +                      ↓ CGRP                      =                      Disminución del peristaltismo                      → Mayor asociación a gastroparesia diabética.</p> <p>↓ GLP-1                      +                      ↓ GIP                      =                      ↓ Efecto incretina</p>
<b>Sistema endocrinológico</b>	<p>Disminución de la masa y producción hormonal de las glándulas:                      ↑ PTH, ↓ vitamina D.                      ↓ Magnesio → <b>aumento del riesgo de diabetes.</b>                      ↓ Calcitonina: mayor riesgo de osteoporosis.                      ↓ TSH: mayor riesgo de hipotiroidismo.                      ↑ Cortisol y aldosterona:                      ↑ TA.                      ↓ HGH.                      ↓ Insulina y ↓ IGF-I → <b>aumento del riesgo de diabetes.</b>                      ↓ DHEA, ↓ estradiol, ↓ testosterona.</p>	<p>Alteración del metabolismo de la glucosa:                      ↓ Células β pancreáticas:                      ↓ secreción de la insulina.                      ↑ de AVP y coceptina:                      ↑ resistencia a la insulina.                      ↓ Magnesio → ↑ resistencia a la insulina, ↑ riesgo de desarrollo de retinopatía, nefropatía y pie diabético.                      ↑ Lipólisis                      ↑ Gluconeogénesis.                      ↓ IGF-I.                      ↓ Adiponectina.                      ↑ Leptina.</p> <p>En general,                      ↑ GBA.                      ↑ Hiperglicemia mantenida:                      ↑ Sorbitol → ↑ agua y ↑ proteínas acumuladas intracristalino → predisposición a cataratas.</p>
<b>Sistema inmunológico e inflamatorio</b>	<p><b>Inmunosenescencia:</b>                      Involución del timo:                      ↓ Linfocitos T.                      ↓ Linfocitos B                      ↑ Células NK.                      ↑ IL (IL-1, IL-2, IL-6)                      ↑ TNFα                      ↑ IFNα</p>	<p>↑↑ Citoquinas proinflamatorias → ↑ asociación a infecciones agudas (↑ infección de orina, virasis, candidiasis, sobreinfección respiratoria, etc.).</p>

DM: diabetes mellitus; NO: óxido nítrico; PA: presión arterial; AA: ácido araquidónico; TxA<sub>2</sub>: tromboxano; PI: fosfatidil-inositol; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; fx: función; IC: insuficiencia cardíaca; ERO: especies reactivas de oxígeno; EA: enfermedad de Alzheimer; NA: noradrenalina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; CGRP: proteínas relacionadas con calcitonina G; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; PTH: parathormona; TSH: hormona estimulante de la tiroides; HGH: hormona del crecimiento humano; IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I; AVP: hormona vasopresina arginina; GBA: glucemia basal alterada; DHEA: dehidroepiandrosterona; NK: *natural killer*; IL: interleuquinas; TNFα: factor de necrosis tumoral; IFNα: interferón alfa.

Fuente: Elaboración propia.

Es fácil deducir que debe haber elementos comunes compartidos que interconecten el envejecimiento con la DM, tal y como se recoge en la Tabla 1.

La etiología de la DM en las personas mayores suele ser multifactorial: la genética, otras comorbilidades y algunos de sus tratamientos predisponentes a la aparición de diabetes y/o los determinantes socioeconómicos relacionados con la edad y la nutrición, entre algunos de sus posibles nexos<sup>25</sup>.

El envejecimiento fisiológico causa alteración en la homeostasis de la glucosa como, por ejemplo, la disminución de la capacidad inicial de las células  $\beta$  pancreáticas para secretar insulina; esto se traduce en un aumento gradual de los niveles de glucosa en ayunas, estimado entre el 1 y el 2%, por cada década<sup>25</sup>. A parte, la preexistencia de prediabetes y diabetes amplifica en gran medida un envejecimiento acelerado y sus complicaciones en el adulto mayor<sup>26</sup>, conduciéndolo más rápidamente hacia la discapacidad<sup>27</sup>.

### **BINOMIO FRAGILIDAD-DIABETES: ¿QUÉ ES ANTES, EL HUEVO O LA GALLINA?**

Si ya resulta complicado definir la fragilidad, tan dinámica y heterogénea como el propio envejecimiento, añadir a la ecuación el amplio espectro metabólico que supone la diabetes es sumergirse en un desafío.

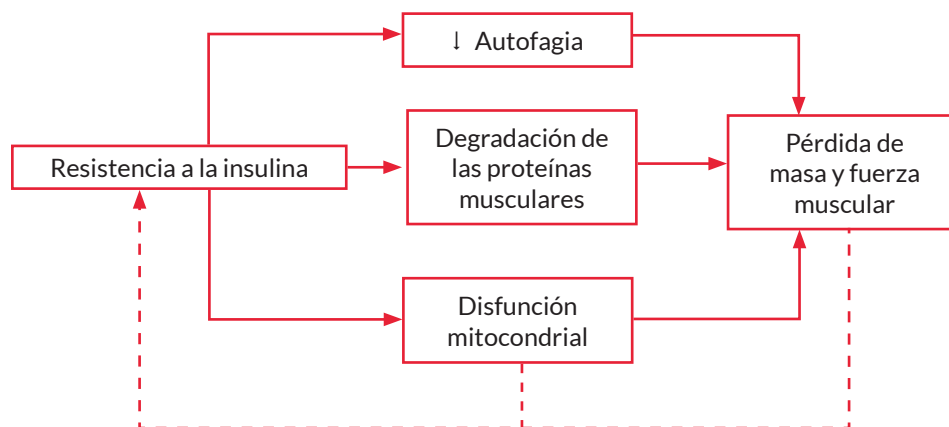
La fragilidad debida a la hiperglucemia persistente podría atribuirse a la disfunción mitocondrial del músculo esquelético (por inflamación y estrés oxidativo) y al daño microvascular que conducen a la sarcopenia<sup>28</sup> (figura 2). Diversos estudios corroboran que la DM predispone a la fragilidad en las personas de edad avanzada en cuanto a sus efectos debilitadores en el sistema musculoesquelético<sup>29</sup>: a mayor duración de la DM, mayor deterioro de la función y masa muscular medidas por la fuerza cuadricepsital<sup>30</sup> y una marcha más lenta en adultos  $\geq 65$  años<sup>31</sup>. Además, hasta el 28% de las personas con DM necesitan ayuda con las actividades de la vida diaria (en comparación con el 16% en las personas sin DM)<sup>32</sup>.

A su vez, otras comorbilidades derivadas de la diabetes pueden contribuir al desarrollo y perpetuación de la fragilidad<sup>33</sup>.

Del otro lado, la hipoglucemia producida por agentes anti-diabéticos puede aumentar, a su vez, el riesgo de fragilidad al inducir lesiones cerebrales subclínicas menores reiterativas, o bien, caídas y fracturas recurrentes que, con el tiempo, pueden conducir a un deterioro funcional<sup>34</sup>.

Por otra parte, si la fragilidad puede conllevar directamente al desarrollo de DM se desconoce con exactitud, aunque estudios recientes sugieren que sí está asociada con la aparición de DM2 en personas mayores que viven en la comunidad ( $\geq 65$  años)<sup>35</sup>, probablemente en relación con el efecto de la fragilidad en el músculo durante el envejecimiento<sup>36</sup>.

**Figura 2.** Ciclo de la pérdida muscular acelerada en la DM2 que conduce a la fragilidad.



**Explicación:** la presencia de resistencia a la insulina en la DM2 provoca disminución de la autofagia, degradación de proteínas musculares y disfunción mitocondrial (líneas continuas), procesos que conducen a la pérdida de masa y/o fuerza muscular. Se crea un ciclo en el que la pérdida de esta masa reduce superficie efectiva para el transporte de la glucosa a través de las membranas celulares y posibilita la exacerbación de la resistencia a la insulina (línea punteada). La progresión de la disfunción mitocondrial empeora todavía más la resistencia a la insulina, lo que sigue resultando en una pérdida acelerada de músculo, recomenzando el ciclo.

Fuente: Adaptado de Kalyani *et al.*<sup>32</sup>



De la misma manera que sucede con el envejecimiento, la fragilidad no es un fenómeno homogéneo, y menos en presencia de las distintas expresiones de la diabetes. De aquí se desprenden dos tipos principales de fenotipos metabólicos como expresión de los dos extremos de un abanico glucémico y estructura corporal:

- El *fenotipo frágil de desnutrición anoréxica (DA)* con pérdida significativa de masa muscular y resistencia a la insulina reducida en un extremo del espectro.
- El *fenotipo frágil de sarcopenia obesa (SO)* con aumento de la grasa visceral y resistencia a la insulina en el otro<sup>28</sup> (Figura 3).

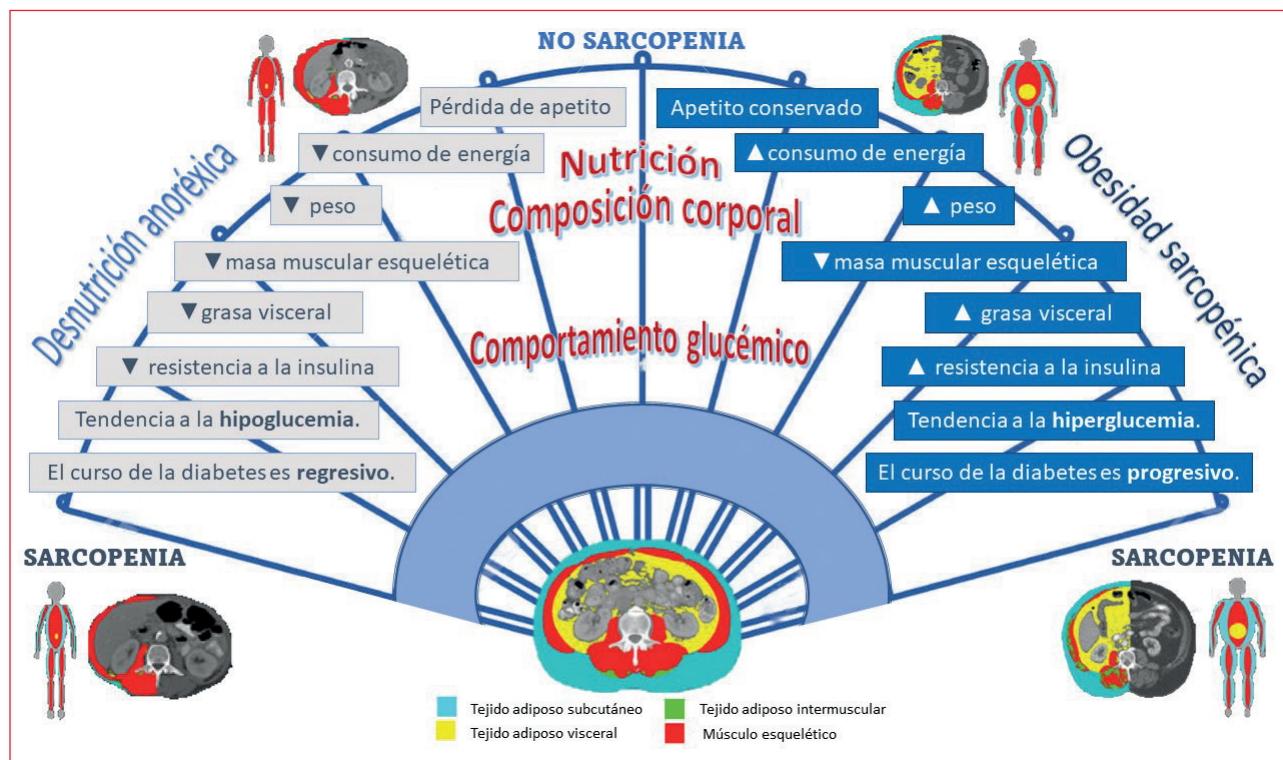
### CONCLUSIÓN DEL TRINOMIO ENVEJECIMIENTO-FRAGILIDAD-DIABETES

Nos encontramos en un contexto mundial de envejecimiento occidental. Huelga decir que, en 2040 y si los pronósticos no fallan, España será el país más longevo del mundo. Por ende, y

aunque la fragilidad no es una condición exclusiva del adulto mayor, cabe esperar estadísticamente que el incremento paulatino en la edad media poblacional conlleve un **aumento en la prevalencia e incidencia de fragilidad**. Actualmente su prevalencia global en mayores de 65 años oscila entre el 10 y el 25 %, porcentaje que tiende a aumentar en rangos etarios más altos<sup>37</sup>. Este hecho la convierte en una verdadera emergencia social, fundamentalmente en presencia de determinadas patologías, como la diabetes, que favorecen su desarrollo. Es por ello que su diagnóstico precoz y abordaje integral son clave si queremos disminuir los devastadores efectos adversos en salud que de ella se derivan.

En definitiva, *la prediabetes es a la diabetes lo que la fragilidad a la discapacidad*. Con este aforismo de cuño propio queremos resaltar la importancia de identificar y abordar tanto la prediabetes como la fragilidad a tiempo, ya que su detección y manejo adecuado pueden prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Figura 3. Fenotipos metabólicos en personas frágiles con diabetes.



Fuente: Adaptado de Kalyani *et al.*<sup>32</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
2. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):27-37.
3. World Health Organization (2017). WHO clinical consortium on healthy ageing: topic focus: frailty and intrinsic capacity: report of consortium meeting, 1-2 December 2016 in Geneva, Switzerland. World Health Organization.
4. Michel JP, Sadana R. "Healthy Aging" Concepts and Measures. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1;18(6):460-464.
5. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Jun;19(6):480-483.
6. O'Donovan MR, Sezgin D, Liew A, O'Caomh R. Burden of disease, disability-adjusted life years and frailty prevalence. *QJM*. 2019 Apr 1;112(4):261-267.
7. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
8. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1035:104-16.
9. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Apr;31(4):287-295.
10. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):538-40.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S195-S207.
12. WHO. 1st world report on ageing and health. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> (consultado el 10 de mayo de 2023).
13. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, Miranda C, Ena J. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018 Mar;218(2):74-88.
14. Bürkle A. Mechanisms of ageing. *Eye (Lond)*. 2001 Jun;15(Pt 3):371-5.
15. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Sep 1;72(9):1218-1225.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al., Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:146-156.
17. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013;42:145-150.
18. de Sire A, Ferrillo M, Lippi L, Agostini F, de Sire R, Ferrara PE, et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):982.
19. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:93-6.
20. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241.
21. Datos de la Pirámide de la población empadronada en España. Estadística del Padrón Continuo. Datos definitivos 01/01/2022. Publicado: 24/01/2023. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2023. España.
22. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108078.
23. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
24. Formiga F, Pérez-Maraver M. La diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Es básico saber cómo individualizar [Diabetes mellitus type 2 in the elderly. It is essential to know how to personalise the management]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 4;142(3):114-5.
25. Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1498-9.
26. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:1055-60.
27. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):563-75.
28. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Sep;34(9):1949-1967.
29. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodríguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, Morley JE, Munshi M, Woo J, Vellas B. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):10-20.
30. Kalyani RR, Tra Y, Yeh H-C, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:769-75.

31. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, López-García E, Rodríguez-Manas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9):748-54.
32. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct;2(10):819-29.
33. Munshi MN, Meneilly GS, Rodríguez-Mañas L, Close KL, Conlin PR, Cukierman-Yaffe T, et al. Diabetes in ageing: pathways for developing the evidence base for clinical guidance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):855-67.
34. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people-a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;10:156-67.
35. Veronese N, Stubbs B, Fontana L, Trevisan C, Bolzetta F, De Rui M, et al. Frailty Is Associated with an Increased Risk of Incident Type 2 Diabetes in the Elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Oct 1;17(10):902-7.
36. Jang HC. Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Metab J*. 2016 Jun;40(3):182-9.
37. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 2021 Jan 8;50(1):96-104.

## Cribado, diagnóstico y objetivos de control en el paciente frágil con diabetes

Luis Ávila Lachica

Especialista MFyC, Centro de Salud Vélez Norte, Málaga

Carlos Hernández Teixidó

Especialista MFyC, Centro de Salud Calamonte, Badajoz

### RESUMEN

El cribado y diagnóstico de la fragilidad en pacientes con diabetes mellitus (DM) y sospecha de padecer este síndrome geriátrico, caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica global, es esencial para mejorar su manejo y calidad de vida.

El cribado de fragilidad se recomienda para todos los adultos mayores de 65 años, aunque la edad no ha de ser una condición exclusiva para considerar aplicarlo.

La Atención Primaria es un lugar adecuado para detectar la fragilidad, especialmente en etapas tempranas, pero muchas de sus consultas tienen una carga excesiva de pacientes, lo que constituye un escollo para plantear su valoración; además, el tipo de paciente vulnerable que más se podría beneficiar de una detección precoz de la fragilidad suelen sufrir más dificultades de acceso a los servicios de salud, lo que, sin duda, obstaculiza la identificación anticipada y el diagnóstico oportuno de la fragilidad.

Una detección a tiempo puede ayudar a retrasar la aparición de la dependencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Existen multitud de escalas para el cribado y diagnóstico de fragilidad, como la Escala clínica de fragilidad (CFS) de Rockwood, la escala FRAIL de la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA) y la Escala de fragilidad de Edmonton (EFS). Estas escalas evalúan diferentes componentes relacionados con la fragilidad, como la pérdida de peso, la fatiga, la resistencia, la deambulación y la comorbilidad.

En cualquier caso, debemos tener en mente todos los factores de riesgo que pueden conllevar fragilidad, lejos de la pura edad cronológica avanzada, como son el bajo peso, el sexo femenino, la soledad, la falta de ejercicio, la polifarmacia y la presencia de enfermedades concomitantes. Además, no hemos de olvidar otras barreras para el cribado y diagnóstico de la fragilidad, como la falta de concienciación pública, las dificultades de acceso a la Atención Primaria (AP) en determinados entornos y la falta de claridad sobre las vías de tratamiento.

**Palabras clave:** fragilidad, cribado, diagnóstico, diabetes mellitus, objetivos terapéuticos.

**Keywords:** frailty, screening, diagnosis, diabetes mellitus, therapeutic goals.

### INTRODUCCIÓN

---

Durante años, definir el concepto de *fragilidad* ha generado dificultades para investigadores y clínicos debido a la controversia que ocasiona su encuadre. Hoy en día se acepta que la fragilidad es un **síndrome geriátrico complejo** caracterizado por

la **disminución de la reserva fisiológica global** del paciente<sup>1</sup>. Esta pérdida supone un detrimento en numerosos dominios, no solo metabólico, muscular e inmunológico, sino también en el funcionamiento cognitivo y social de la persona<sup>2</sup>.

La fragilidad puede considerarse como un estado previo a la discapacidad, mientras que la discapacidad se define como la necesidad de asistencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). La Figura 1 muestra la cascada de deterioro funcional en los adultos mayores, desde la independencia hasta la fragilidad y la discapacidad<sup>3-6</sup>. Una intervención específica puede detener, ralentizar o invertir esta cascada de deterioro<sup>7</sup>.

Con respecto al cribado, el grupo de trabajo de *The task force of the International Conference of Frailty and Sarcopenia Research* (ICFSR) recomienda ofrecer a todos los adultos mayores de 65 años un cribado oportunista de fragilidad utilizando un instrumento sencillo y validado adecuado al contexto específico<sup>7</sup>.

La AP parece ser el lugar lógico para detectar la fragilidad en las personas mayores<sup>8,9</sup>, particularmente en sus primeras etapas, cuando es más probable que se pueda intervenir<sup>10</sup>. Sin embargo, muchas consultas de AP se enfrentan a una carga excesiva de pacientes, y también deben dividir su atención entre el diagnóstico y el manejo de enfermedades crónicas e infecciosas que pueden presentar sus pacientes mayores. Además, muchos adultos mayores tienen dificultades para acceder a los servicios de salud<sup>11</sup>, lo que, a su vez, condiciona una barrera importante para la identificación y el diagnóstico oportuno de fragilidad. Es por ello que la fragilidad debe ser identificada en todos los ámbitos sanitarios<sup>12</sup>.

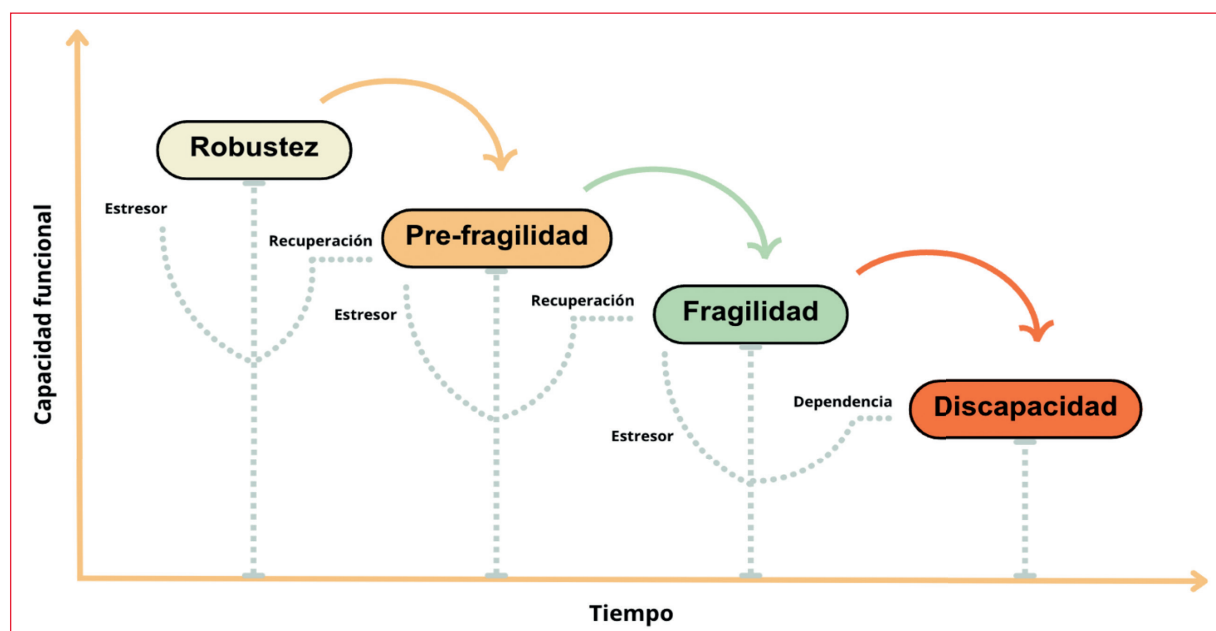
Pese a que la fragilidad está relacionada en muchos casos con la edad, pudiera parecer que se trata de un proceso irreversible. Sin embargo, su diagnóstico precoz facilita un mejor manejo, enlenteciendo la aparición de la dependencia y el deterioro de la calidad de vida del paciente<sup>13</sup>.

## CRIBADO DE FRAGILIDAD

Debido a la falta de un instrumento único de “medida”, el cribado de fragilidad no está exento de controversia<sup>14</sup>. Y es que un instrumento de cribado en fragilidad necesita ser eficiente en su identificación<sup>15</sup>. Actualmente, existe una gran variedad de instrumentos de cribado de fragilidad, cada uno con múltiples componentes incluidos. Las herramientas de cribado recomendadas por el grupo de trabajo ICFSR incluyen la escala clínica de fragilidad (CFS) de Rockwood<sup>16</sup>, la escala FRAIL de la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA)<sup>17</sup>, y la escala de fragilidad de Edmonton (EFS)<sup>18</sup>.

La escala CFS de Rockwood se basa en el juicio clínico, y consiste en una escala gráfica de nueve puntos acompañada del texto correspondiente que describe el *continuum* de la fragilidad en diferentes grados<sup>16</sup>. Con puntuaciones desde el 1 al 9, se clasifica a los pacientes de acuerdo con su estado clínico, desde la no fragilidad hasta la fragilidad grave.

**Figura 1.** La cascada de deterioro funcional en adultos mayores desde la independencia hasta la fragilidad y la discapacidad (en ausencia de intervención).



Fuente: Basado en conceptos y hallazgos de Dapp *et al.*<sup>3</sup> Hoogendijk *et al.*<sup>4</sup>, Clegg *et al.*<sup>5</sup> y Fried *et al.*<sup>6</sup>

La escala FRAIL es la recomendada por el Consorcio Internacional para la Medición de los Resultados en Salud (ICHOM) como parte de un conjunto estándar de medidas de resultados para estudios de adultos mayores<sup>19</sup>. Consta de cinco componentes: fatiga, resistencia, deambulación (velocidad de marcha lenta), enfermedad y pérdida de peso (5 % o más en el año anterior) y puede evaluarse con datos recopilados previamente en la historia clínica<sup>10,17</sup>. Además, ha sido validada para predecir resultados adversos como la discapacidad y la mortalidad, una vez excluida la discapacidad de la cohorte original<sup>17</sup>. La escala FRAIL también predice la limitación física y la mortalidad de forma similar al fenotipo de fragilidad de Fried<sup>20</sup>.

Por otro lado, la EFS consta de nueve componentes: limitación funcional, salud autodeclarada, estado de salud general, cognición, apoyo social, estado de ánimo, rendimiento funcional, polifarmacia y continencia<sup>18</sup>. Es utilizada con mayor frecuencia en el ámbito hospitalario<sup>21</sup>, aunque también es adecuada para el entorno comunitario<sup>22</sup>.

### Factores de riesgo de fragilidad

Algunos metaanálisis, como el de Wang *et al.*, han comparado la influencia de la situación basal y de las enfermedades concomitantes con la fragilidad de los ancianos, respectivamente. El análisis de la influencia de la situación basal en la fragilidad encontró que la edad avanzada, el bajo peso, el sexo femenino, la soledad, los bajos niveles de ejercicio, la polifarmacia, el mayor nivel educativo (completar la educación obligatoria, que no el tiempo de educación), el tabaquismo, el consumo de alcohol y la malnutrición se asociaban con que los adultos mayores tenían más probabilidades de experimentar fragilidad<sup>23</sup>. La DM tipo 2 (DM2) es en sí misma un factor de riesgo directo para el desarrollo de fragilidad<sup>24</sup>. Igualmente, los datos de enfermedades concomitantes objetivan que la disfunción auditiva, el deterioro cognitivo, dormir mal, tener antecedentes de caídas, el dolor y la depresión pueden aumentar el riesgo de fragilidad entre la población envejecida<sup>23</sup>.

### Base de la evidencia para el cribado de fragilidad

Muchos instrumentos de cribado de fragilidad están bien establecidos como predictores de resultados adversos como mortalidad, deterioro funcional y largas estancias hospitalarias<sup>7</sup>. Sin embargo, solo una evidencia de baja certeza ha encontrado que el cribado de fragilidad es efectivo para informar las decisiones de tratamiento y las expectativas de recuperación en un entorno hospitalario<sup>25</sup>. De hecho, la base de la evidencia que demuestra

que el cribado de fragilidad conduce a un mejor manejo de las personas mayores con fragilidad es escasa. Esto puede deberse a que instrumentos como la escala CFS de Rockwood se centran en diagnósticos clínicos de enfermedades y discapacidades, lo que limita su facultad para abordar completamente la fragilidad clínica. En el contexto de cuidados agudos no planificados, el cribado puede no tener un impacto significativo en las decisiones clínicas relacionadas con el cuidado y manejo del paciente<sup>26</sup>.

### Escalas diagnósticas de fragilidad

Identificar el nivel de fragilidad es un concepto clínico útil para predecirla y prevenirla<sup>2,27-29</sup>. La fragilidad en los ancianos implica un cambio de perspectiva sobre la edad, sustituyendo el término anticuado de *edad cronológica* por el parámetro más preciso y personalizado de *edad biológica*, de manera que su detección pueda aplicarse individualmente. Para ello es necesario seleccionar un instrumento válido adecuado<sup>30</sup>. Los problemas para identificar la fragilidad y sus categorías, comunes en el pasado<sup>3</sup>, se están resolviendo ahora con numerosas herramientas que también pueden aplicarse a los ancianos<sup>31</sup>; a pesar de ello, muchas no resultan viables en nuestras consultas de AP. En la Tabla 1 se ha recogido un esquema de las más importantes.

### Barreras para el cribado de la fragilidad

Existen varias barreras significativas para la implementación de programas de cribado de la fragilidad, incluyendo la falta de concienciación pública sobre ella, las dificultades de las personas mayores para acceder y costearse los servicios de AP, la aceptabilidad del cribado por parte de los adultos mayores y la falta de claridad sobre qué vías de tratamiento deben seguir al cribado o al diagnóstico<sup>11</sup>. Las consultas de AP también se enfrentan a dificultades a la hora de añadir un componente adicional a las consultas de los pacientes.

### ¿Es rentable el cribado de fragilidad?

Dada la limitada certeza sobre la relación coste-efectividad de la detección de fragilidad, no se puede determinar claramente si los beneficios de cribado justifican la potencial carga económica de realizarlo. La evidencia que respalda tal cribado proviene de un reciente ensayo clínico llevado a cabo por Bleijenberg *et al.*<sup>42</sup>; este estudio informó que la implementación proactiva del cribado de fragilidad en AP se asoció con una alta probabilidad de obtener beneficios significativos.

Tabla 1. Escalas de valoración de fragilidad.

Escala de evaluación de la fragilidad	Parámetros evaluados
Escala FRAIL de fragilidad <sup>22</sup>	Fatiga, resistencia, deambulación (capacidad aeróbica), comorbilidad, pérdida de peso.
The Cardiovascular Health Study (CHS) Frailty Screening Measure 6	Pérdida de peso no intencionada, debilidad, agotamiento (fatiga extrema), lentitud en la marcha, escasa actividad física.
The SHARE Frailty Instrument (SHARE-FI) <sup>31</sup> (aplicado a personas de >50 años)	Agotamiento, pérdida de peso, debilidad medida por la fuerza de agarre manual, lentitud, poca actividad física, aplicado a personas de >50 años.
El instrumento de fragilidad SHARE (SHARE-FI) 75+ <sup>32</sup> (aplicado a personas de >75 años)	Fatiga, falta de apetito, debilidad, lentitud.
Escala de fragilidad de atención domiciliaria interRAI <sup>33</sup> (international Residential Assessment Instrument)	29 ítems de evaluación; incluye áreas de función, movimiento, cognición y comunicación, vida social, nutrición y síntomas clínicos.
Escala de fragilidad del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF) <sup>34</sup>	Pérdida de peso, nivel de energía reducido, incapacidad para levantarse de una silla, nivel de energía reducido.
Indicador de fragilidad de Tilburg (TFI) <sup>35</sup>	Características sociodemográficas del individuo. Aspectos del dominio físico: salud física, pérdida de peso inexplicable, dificultad para caminar, equilibrio, problemas de audición, problemas de visión, fuerza en las manos y cansancio físico. Dominio psicológico: cognición, síntomas depresivos, ansiedad y afrontamiento. Dominio social: vivir solo, relaciones y apoyo sociales.
Easycare Two-step Olders Screening (Easycare-TOS) <sup>36</sup>	14 preguntas sobre el funcionamiento del paciente en aspecto somático, dominios psicológicos y sociales.
Índice de fragilidad (Frailty Index o FI) <sup>30</sup>	Medida cuantitativa de acumulación de déficits. Incluye 40 variables relacionadas con la salud física, cognitiva y funcional. Se calcula dividiendo el número total de déficits presentes en un individuo entre el número total de déficits evaluados.
Indicador de fragilidad de Groningen (GFI) <sup>37</sup>	Cuestionario autoadministrado de 15 elementos, incluyendo la evaluación de pérdida de funciones basada en cuatro dominios: físico, cognitivo, social y psicológico.
Batería de rendimiento físico breve (SPPB) <sup>38</sup>	Equilibrio, velocidad de marcha en 4 metros y prueba de "levantarse y sentarse" de una silla.
Escala fragilidad de Edmonton <sup>18</sup>	Valora diversos dominios: esfera cognitiva, estado de salud general, soporte social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia, rendimiento y habilidades funcionales.
Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Clinical Frailty Scale (CFS) <sup>16</sup> o Escala de Fragilidad Clínica	Evalúa clínicamente y clasifica en su conjunto conceptos como capacidad funcional, movilidad/deambulación, cognición y presencia de enfermedades crónicas, expresados en nueve categorías.
Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST) <sup>39</sup>	Las primeras seis preguntas evalúan el estado del paciente (vivir solo, pérdida de peso involuntaria, fatiga, dificultades de movilidad, problemas de memoria y velocidad de la marcha), mientras que las dos últimas adicionales evalúan el estado médico general, opinión personal sobre el estado de fragilidad del individuo y la voluntad del paciente de ser derivado a la clínica de fragilidad para una evaluación adicional.
PRISMA-7 <sup>40</sup>	Detecta, a través de siete preguntas que corresponden a las iniciales de su acrónimo, la presencia de fragilidad evaluando los siguientes elementos: edad avanzada, género, enfermedades crónicas, dependencia, inactividad, apoyo social, necesidad de elementos de soporte físico (bastón, caminador, silla de ruedas).
FiND <sup>41</sup> (The Frail Non-Disabled [FiND] Questionnaire, o cuestionario del frágil sin discapacidad).	Consta de diez preguntas que cubren diferentes áreas relacionadas con la fragilidad, como la fuerza, el equilibrio, la movilidad y la resistencia.

Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, otro metaanálisis holandés con un enfoque proactivo en la identificación de la fragilidad (que también incluyó los datos del estudio de la investigación de Bleijenberg *et al.*) reveló lo opuesto: que no era coste-efectivo<sup>43</sup>.

### OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA PERSONA CON DIABETES Y FRAGILIDAD

A la hora de establecer unos objetivos terapéuticos será necesario adaptarlos a la situación funcional o estado de fragilidad del paciente, a su estado cognitivo y a su esperanza de vida<sup>44</sup>.

Pese a que la mayoría de los estudios y guías de práctica clínica (GPC) se centran en la edad como primer parámetro a considerar a la hora de buscar objetivos terapéuticos, algunas como los *Standards of Care in Diabetes* de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) introducen y valoran ya la complejidad, la fragilidad y las características del paciente, más que la edad, a la hora de proponer objetivos de glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial (PA) y lípidos<sup>45</sup>.

Tal y como exponemos en el artículo de *Diabetes Práctica*<sup>46</sup> los pacientes frágiles leves (clasificados según la CFS como los niveles 4-5) deben ser considerados de igual forma que los ancianos robustos para la adecuación de los objetivos terapéuticos por tener una esperanza de vida similar, primando tratamientos que no aumenten el riesgo de hipoglucemia, de hipotensión o de caídas. Para ellos, puede ser razonable un objetivo de HbA1c de 7-7,5%, manteniendo glucemias basales y preprandiales entre 80 y 130 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 80 y 180 mg/dl<sup>45</sup>. Su objetivo de PA será similar al del resto de personas con DM2 (< 130/80 mmHg)<sup>47,48</sup>.

En aquellos pacientes considerados frágiles intermedios (CFS 6) o de complejidad intermedia<sup>45</sup> (coexistencia de tres o más enfermedades crónicas y/o con limitaciones en dos o más actividades de la vida diaria) se deben mantener objetivos de HbA1c de 7,6 a 8,5%<sup>44</sup>, ambos valores incluidos. Se pueden plantear glucemias basales o preprandiales más relajadas entre 90 y 150 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 100 y 180 mg/dl. Se debe tener en cuenta el tratamiento hipoglucemiante que tiene pautado y valorar, si fuera necesario, una deprescripción o simplificación de la pauta de insulina. Cabe destacar que las personas frágiles insulinizadas tienen un aumento de mortalidad con cifras de HbA1c inferiores al 6%, pudiendo llegar a igualarse

la mortalidad tanto en cifras de HbA1c de 5,6% como con cifras superiores a 11%<sup>49</sup>. Su objetivo de PA seguirá siendo similar al resto de personas con DM2 (130/80 mmHg)<sup>47,48</sup>.

Los objetivos terapéuticos para pacientes frágiles graves (CFS 7-9) o con un deterioro cognitivo moderado-grave serán más laxos. El control glucémico objetivo vendrá determinado por el imperativo de evitar episodios de hipoglucemia y/o de hiperglucemia sintomática. Para ello, se pueden plantear cifras de glucemia basal entre 100 y 180 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 110 y 200 mg/dl<sup>45</sup> (Tabla 2).

En lo relativo al control lipídico, algunas GPC recomiendan el uso de estatinas hasta el objetivo individualizado en pacientes frágiles leves y moderados. Sin embargo, en personas frágiles graves recomiendan la valoración de posibles beneficios con el uso de estatinas. Los objetivos de LDL recomendados y propuestos para frágiles leves y moderados hasta complejidad intermedia son similares a los marcados para personas robustas, siendo sugerida la cifra de LDL a 100 mg/dl como límite para personas con DM2 sin eventos previos, y cifras más estrictas (no se determina el límite preciso por no existir evidencia clara) en pacientes en prevención secundaria<sup>45</sup>.

En conclusión, al establecer objetivos terapéuticos en personas con diabetes y fragilidad, es fundamental adaptarlos a la situación funcional, cognitiva y esperanza de vida del paciente. Aunque la edad solía ser el principal factor considerado, ahora se reconoce la importancia de evaluar la complejidad, fragilidad y características individuales del paciente. Los pacientes frágiles leves pueden tener objetivos terapéuticos similares a los ancianos robustos, priorizando tratamientos que minimicen el riesgo de complicaciones como hipoglucemia, hipotensión o caídas. Para los pacientes frágiles intermedios, se pueden relajar un poco los objetivos de control glucémico, teniendo en cuenta las comorbilidades y limitaciones funcionales. En el caso de pacientes frágiles graves o con deterioro cognitivo moderado-grave, los objetivos terapéuticos serán más laxos, enfocándose en evitar episodios de hipoglucemia o hiperglucemia sintomática. Respecto al control lipídico, se recomienda el uso de estatinas en pacientes frágiles leves y moderados, mientras que en los frágiles graves se deben evaluar los posibles beneficios antes de su prescripción. Los objetivos de LDL se basarán en consideraciones individuales y antecedentes clínicos. En general, la individualización de los objetivos terapéuticos es esencial para optimizar el cuidado de las personas con diabetes y fragilidad.



**Tabla 2.** Resumen de objetivos de control glucémico y de presión arterial en personas con diabetes de acuerdo con la fragilidad.

	Objetivo HbA1c (%)	Glucemia basal y/o preprandial (mg/dl)	Glucemia prenocturnas (mg/dl)	Objetivo de presión arterial (mmHg)
Leve	7-7,5	80-130	80-180	< 130/80
Moderado	7,6-8,5	90-150	100-180	< 130/80
Grave	Evitar hipoglucemias y/o hiperglucemias sintomáticas	100-180	110-200	< 140/90

Fuente: Elaboración propia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/ National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
- Dapp U, Minder CE, Anders J, Golgert S, von Renteln-Kruse W. Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens—results from the Longitudinal Urban Cohort Ageing Study (LUCAS). *BMC Geriatr*. 2014 Dec 19;14:141.
- Hoogendijk EO, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Flores Ruano T, Viña J, Rodríguez-Mañas L, et al. A New Functional Classification Based on Frailty and Disability Stratifies the Risk for Mortality Among Older Adults: The FRADEA Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Sep;20(9):1105-1110.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787.
- Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):744-7.
- Abbasi M, Rolfson D, Khera AS, Dabravolskaj J, Dent E, Xia L. Identification and management of frailty in the primary care setting. *CMAJ*. 2018 Sep 24;190(38):E1134-E1140. Erratum in: *CMAJ*. 2019 Jan 14;191(2):E54.
- Woo J. Designing Fit for Purpose Health and Social Services for Ageing Populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 25;14(5):457.
- van Gaans D, Dent E. Issues of accessibility to health services by older Australians: a review. *Public Health Rev*. 2018 Jul 16;39:20.
- Canadian frailty network. Assessing frailty [Internet]. Canadian Frailty Network. Disponible en: <https://www.cfn-nce.ca/frailty-matters/how-screening-for-frailty-helps/> (consultado el 16 de mayo de 2023).
- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017 Aug;33(3):293-303.
- Romera-Liébana L, Orfila-Pernas F. Tratar la diabetes mellitus en el anciano frágil. *Diabetes Práctica* 2019;10(03):73-108.
- Gray WK, Richardson J, McGuire J, Dewhurst F, Elder V, Weeks J, et al. Frailty Screening in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr;64(4):806-23.
- 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 Aug 30;173(5):489-95.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):601-8.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9.
- Akpan A, Roberts C, Bandeen-Roche K, Batty B, Bausewein C, Bell D, et al. Standard set of health outcome measures for older persons. *BMC Geriatr*. 2018 Feb 2;18(1):36.
- Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1478-86.
- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016 Jun;31:3-10.
- Thompson MQ, Theou O, Tucker GR, Adams RJ, Visvanathan R. FRAIL scale: Predictive validity and diagnostic test accuracy. *Australas J Ageing*. 2020 Dec;39(4):e529-e536.
- Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34):e30169.

24. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 1;16(9):748-54.
25. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2016 Sep;32(9):1157-65.
26. Hogan DB, Maxwell CJ, Afilalo J, Arora RC, Bagshaw SM, et al. A Scoping Review of Frailty and Acute Care in Middle-Aged and Older Individuals with Recommendations for Future Research. *Can Geriatr J*. 2017 Mar 31;20(1):22-37.
27. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018 Feb;34(1):25-38.
28. De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *Br J Gen Pract*. 2009 May;59(562):e177-82.
29. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 May;46(2):127-37.
30. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014 Jan;43(1):10-2.
31. Romero-Ortuno R. The Frailty Instrument of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE-FI) predicts mortality beyond age, comorbidities, disability, self-rated health, education and depression. *Eur Geriatr Med*. 2011 Dec 1;2(6):323-326.
32. Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty Instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open*. 2014 Dec 23;4(12):e006645.
33. Morris JN, Howard EP, Steel KR. Development of the interRAI home care frailty scale. *BMC Geriatr*. 2016 Nov 21;16(1):188.
34. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):382-9.
35. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Schols JM. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist*. 2012 Oct;52(5):619-31.
36. van Kempen JA, Schers HJ, Philp I, Olde Rikkert MG, Melis RJ. Predictive validity of a two-step tool to map frailty in primary care. *BMC Med*. 2015 Dec 3;13:287.
37. Drubbel I, Bleijenberg N, Kranenburg G, Eijkemans RJ, Schuurmans MJ, de Wit NJ, Numans ME. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 May 21;14:64.
38. Ramírez-Vélez R, López Sáez de Asteasu M, Morley JE, Cano-Gutiérrez CA, Izquierdo M. Performance of the Short Physical Performance Battery in Identifying the Frailty Phenotype and Predicting Geriatric Syndromes in Community-Dwelling Elderly. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):209-217.
39. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, Bismuth S, Oustric S, Cesari M. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629-31.
40. Raïche M.R. Hébert, M-F Dubois, and the PRISMA partners. User guide for the PRISMA-7 questionnaire to identify elderly people with severe loss of autonomy. In *Integrated service delivery to ensure persons' functional autonomy*, ed. R. Hébert, A. Tourigny, and M. Gagnon, 147-65. Quebec: Edisem.
41. Cesari M, Demougeot L, Boccalon H, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Vellas B, Andrieu S. A self-reported screening tool for detecting community-dwelling older persons with frailty syndrome in the absence of mobility disability: the FiND questionnaire. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101745.
42. Bleijenberg N, Drubbel I, Neslo RE, Schuurmans MJ, Ten Dam VH, Numans ME, et al. Cost-Effectiveness of a Proactive Primary Care Program for Frail Older People: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Dec 1;18(12):1029-1036.e3.
43. Blom JW, Van den Hout WB, Den Elzen WPJ, Drewes YM, Bleijenberg N, Fabbrocetti IN, et al; TOPICS-MDS research consortium. Effectiveness and cost-effectiveness of proactive and multidisciplinary integrated care for older people with complex problems in general practice: an individual participant data meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Sep;47(5):705-14.
44. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas 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 Mar;218(2):74-88.
45. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D; on behalf of the American Diabetes Association, 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S216-S229.
46. Romera Liébana L, Urbina Juez A. Recomendaciones en el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus según grado de fragilidad. *Diabetes Práctica* 2023;14(03):92-102.
47. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
49. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Relationship between HbA1c and all-cause mortality in older patients with insulin-treated type 2 diabetes: results of a large UK Cohort Study. *Age Ageing*. 2019 Jan; 0:1-6.

## Manejo no farmacológico de la diabetes en la persona con fragilidad

Carolina Lapena Estella

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

Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona

Ana Martínez Sánchez

Especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria, Centro de Atención Primaria El Carmel, Gerencia Territorial de Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona

Fernando Álvarez Guisasola

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

### RESUMEN

La evidencia actual sitúa la terapia no farmacológica como una estrategia clave en el manejo integral de la persona con diabetes y fragilidad. Este tipo de abordaje específico puede mejorar la calidad de vida y reducir los riesgos de enfermedades asociadas. La comunidad y la Atención Primaria y comunitaria desempeñan un papel esencial en la promoción del autocuidado y la prevención desde edades tempranas para lograr un envejecimiento saludable, como resultado de unos estilos de vida en consonancia con una nutrición equilibrada, ejercicio físico multimodal y la construcción de vínculos sociales estables.

**Palabras clave:** fragilidad, diabetes mellitus tipo 2, prescripción social, referencia comunitaria, educación diabetológica, ejercicio físico, nutrición.

**Keywords:** frailty, type 2 diabetes mellitus, social prescribing, community referral, diabetes education, physical exercise, nutrition.

### INTRODUCCIÓN: ¿DE QUÉ ESTAMOS HABLANDO CUANDO NOS REFERIMOS A TERAPIA NO FARMACOLÓGICA EN LA PERSONA CON FRAGILIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)?

La fragilidad se suele considerar un síndrome geriátrico, aunque ya hemos precisado en artículos de este suplemento que el fenómeno de fragilidad no necesariamente va ligado al concepto de edad cronológica, sino al de la biológica y, por tanto, al umbral a partir del cual la reserva fisiológica y la capacidad de adaptación del organismo empieza a ser insuficiente para mantener la autonomía de la persona<sup>1,2,3</sup>. Cuando una persona sufre un deterioro orgánico rápido en un corto espacio de tiempo, la adaptación física y psíquica pueden comprometerse y producir eventos negativos que afecten a múltiples dimensiones de la persona y requerir su hospitalización, institucionalización, aparición de discapacidad o, incluso, su muerte<sup>4</sup>.

La diabetes mellitus, por su parte, es otra condición de salud de alta prevalencia global que conlleva complicaciones en salud

conocidas y se acompaña asimismo de un riesgo aumentado de pérdida funcional y de morbimortalidad, de manera similar a la fragilidad<sup>5,6</sup>. Se deduce que, cuando conviven fragilidad y diabetes, se va a producir un incremento en el riesgo de complicaciones para quienes sufran ambas condiciones. No obstante, la fragilidad, especialmente en sus etapas más precoces, puede ser reversible, del mismo modo que un manejo metabólico y holístico adecuado de la diabetes puede resultar en un salto diferencial en la reducción de resultados adversos en salud<sup>7</sup>.

La Atención Primaria y la comunidad tendrían un papel fundamental: en ningún otro ámbito se constata mejor el efecto de la **prevención** y la **proactividad** de las personas involucradas en los cuidados (ya sean profesionales o no) en procurar

el bienestar en cualquier etapa de la vida. Así, la promoción de autocuidado y la incorporación de hábitos saludables desde edades tempranas fomentarían un envejecimiento saludable<sup>8</sup>.

Dos de los principales promotores en cualquier *terapia no farmacológica* serían:

- La **comunidad** como entorno cercano y familiar: tiene la capacidad de condicionar y fomentar estilos de vida saludables, brindar apoyo emocional y promover la conciencia sobre la importancia de la prevención y el autocuidado. A través de programas comunitarios, se pueden implementar estrategias educativas, actividades físicas adaptadas y espacios de encuentro que promuevan la participación activa y el intercambio de experiencias entre personas con fragilidad y diabetes mellitus.
- La **Atención Primaria (AP)**, por su parte, desempeña un papel central en la prevención, la detección temprana, el seguimiento y el tratamiento integral de estas condiciones. Los profesionales de AP y otros profesionales implicados en primera línea tienen la oportunidad de establecer vínculos de confianza con las personas, pueden aportar atención personalizada, realizar evaluaciones periódicas y coordinarse para ofrecer una atención multidisciplinaria necesaria (e imprescindible).

Las intervenciones no farmacológicas dirigidas a la DM2 giran en torno a la **educación terapéutica** como clave del autocuidado, enfocada en las estrategias de adaptación de la persona y su entorno y movilizando los propios recursos de salud. En cuanto a la mejor estrategia comunicativa que debe aplicarse en las personas con diabetes se recomienda la **entrevista motivacional**, cuyo objetivo es mantener y promover hábitos saludables y explorar ambivalencias para provocar cambios beneficiosos.

La relevancia de la terapia no farmacológica incluye el conjunto de intervenciones y enfoques que trascienden el uso de medicamentos, centrándose en aspectos fundamentales como la modificación de la alimentación, el ejercicio físico, la educación para la autogestión, el apoyo psicosocial y otras medidas que promueven la salud global y el bienestar<sup>9</sup>.

Las intervenciones para prevenir la fragilidad que han demostrado efectividad hasta el momento son: el abordaje de la polifarmacia, el manejo de la sarcopenia, el abordaje de las causas de la pérdida de peso y cansancio (depresión, anemia, hipotensión, hipotiroidismo y déficit de vitamina B12), el fomento de la participación social, el apoyo para recibir determinados tipos de programas de ejercicio físico y la suplementación calórica/proteica si se evidencia una pérdida de peso o desnutrición<sup>10</sup>.

Hay que tener en cuenta que los adultos, especialmente los mayores, con diabetes y fragilidad constituyen un grupo muy heterogéneo en su estado de salud, funcional y cognitivo, y requieren una cuidadosa individualización de sus regímenes de tratamiento<sup>11</sup>.

### ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO DEL METABOLISMO GLUCÍDICO EN CONTEXTO DE FRAGILIDAD

La elevada prevalencia de trastornos del metabolismo de la glucosa en adultos mayores es preocupante porque la hiperglucemia, incluso en el rango de prediabetes, se ha asociado con un mayor riesgo de fragilidad incidente<sup>12</sup>.

#### ¿Qué sabemos de la terapia no farmacológica en prediabetes y fragilidad?

En lo que respecta a la prediabetes, el *Programa de Prevención de la Diabetes* (PPD)<sup>13</sup> investigó los efectos de la modificación del estilo de vida (MEV), la metformina o el placebo en la prevención de la diabetes en personas con un alto riesgo de desarrollar DM2 (disglucemia de algún tipo y sujetos con sobrepeso/obesidad con glucemia basal alterada), y reveló que una intervención en el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso y al aumento del ejercicio físico fue altamente efectiva en la prevención de la progresión a la diabetes, especialmente en aquellos  $\geq 60$  años, siendo la metformina menos eficaz (reducción del 31 %) <sup>13,14</sup>.

En cuanto a la fragilidad en prediabetes, un ensayo más reciente dirigido a reducir la prevalencia de fragilidad en la edad adulta<sup>15</sup> demostró que, en personas con alto riesgo de DM, la MEV intensiva puede reducir la prevalencia de fragilidad en edades avanzadas; sin embargo, la metformina se mostró ineficaz en la disminución de la prevalencia de fragilidad.

#### ¿Qué sabemos de la terapia no farmacológica en la prevención de la diabetes y la fragilidad?

Los mayores con diabetes están más expuestos a sufrir fragilidad<sup>16</sup> y, paralelamente, la fragilidad es un factor predictivo claro de discapacidad, dependencia y mortalidad<sup>5</sup>.

Las recomendaciones de reconocidos expertos y sociedades científicas en materia de fragilidad señalan como un aspecto fundamental el cribado para la detección temprana de esta

condición en personas con DM2; tal vez el mayor punto de discrepancia estriba en la edad a la que aplicarlo, si a partir de los 55 años<sup>17</sup>, o a partir de los 65 años<sup>16</sup> y, por otro lado, el conflicto de si el cribaje ha de ser sistemático u oportunista<sup>18</sup>.

Cualquier patología crónica de origen metabólico, como la DM2, asienta su abordaje no farmacológico<sup>19</sup> en la autogestión de tres pilares esenciales para enmarcar un estilo de vida saludable: una correcta nutrición, el ejercicio físico y una ajustada educación terapéutica.

Existe cada vez más evidencia de que la MEV basada en la combinación de educación terapéutica, consejo nutricional, programas de actividad física estructurada y adaptada de resistencia progresiva en pacientes ancianos frágiles<sup>20</sup> con DM2<sup>21</sup> o prefrágiles<sup>22</sup> genera beneficios en la salud y la calidad de vida de esta población.

## EVIDENCIA DE INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN PERSONAS CON DIABETES Y FRAGILIDAD

Examinemos las distintas dimensiones en las que se puede intervenir proactivamente para revertir o enlentecer la progresión de la fragilidad:

### Evidencias generales en nutrición

La nutrición, parte fundamental del cuidado integral de la diabetes a cualquier edad, merece unas consideraciones especiales en los adultos mayores frágiles. Estas personas siguen, por lo general, recomendaciones alimentarias restrictivas iniciadas en los años previos, cuando su estado de salud era mejor, y que se mantienen por inercia<sup>23</sup>. Satisfacer adecuadamente las necesidades nutricionales requeridas por un adulto frágil con una ingesta calórica más baja puede exponer a esa persona con DM2 a un riesgo importante de deficiencias. Si a esto añadimos que las personas mayores con DM2 tienen más riesgo de hipoglucemia por alteraciones en su sistema nervioso autónomo, la restricción calórica podría, además, aumentar el potencial número de hipoglucemias. Por ello, conviene interrogar de forma activa a la persona y/o a su cuidador/a sobre episodios que se hayan producido, con la intención de advertirlas, prevenirlas y, en caso de que se produzcan, dar las pautas adecuadas para tratarlas correctamente a través de una apropiada educación terapéutica<sup>16</sup>.

Si bien los requerimientos de energía disminuyen con la edad, las necesidades de macro y micronutrientes son similares a lo largo de toda la edad adulta. Además, los ancianos se encuentran en potencial riesgo de desnutrición debido a la anorexia, al gusto y olfato alterados, a las dificultades para tragar, a los problemas orales/dentales e impedimentos funcionales que dificultan la preparación y consumo de los alimentos<sup>16</sup>. Por este motivo, la evaluación nutricional en la valoración geriátrica integral (VGI) constituye una estrategia eficaz para la detección de la desnutrición en personas con DM de edad avanzada y frágiles<sup>6,24-29</sup>; en ella, debe tenerse en cuenta la presencia o no de heridas o problemas bucodentales, así como valorar la disfagia<sup>30</sup>. El primer paso consistiría en hacer una cribaje orientativo nutricional. En las guías de práctica clínica (GPC) no existe todavía un acuerdo sobre qué escala específica aplicar en esta población concreta, aunque muchas coinciden en subrayar la minievaluación nutricional, o *Mini-Nutritional Assessment* (MNA<sup>®</sup>) en inglés, como una herramienta útil por su sencillez<sup>31</sup>. El índice de masa corporal (IMC) no siempre es un predictor preciso del grado de adiposidad en los adultos mayores debido a los cambios en la composición corporal con el envejecimiento<sup>32</sup>. Además, el perímetro abdominal (PA) podría estar aumentado por el sedentarismo o una dieta inadecuada, con incremento de grasa visceral, mientras la proporción de músculo estaría disminuida<sup>33</sup>. A partir de los distintos valores recogidos (incluido el peso), los profesionales de medicina y de enfermería valorarán si la persona precisa ser evaluada por un nutricionista, ya que la terapia educativa nutricional dirigida ha demostrado beneficios clínicos<sup>34</sup>.

Para lograr la máxima efectividad en las intervenciones nutricionales, las recomendaciones han de tener en cuenta la cultura, las preferencias, las habilidades personales y los objetivos metabólicos acordados con la persona o su cuidador/a. Las necesidades nutricionales en esta etapa vital son cambiantes y por eso quizás deban modificarse las pautas alimentarias para mejorar la calidad de vida teniendo en cuenta la situación de fragilidad y la presencia de comorbilidades. Aquí resulta imprescindible la simplificación en las recomendaciones<sup>33</sup>.

Cuando no se alcanzan las necesidades nutricionales con la ingesta habitual, las intervenciones adicionales incluyen: fomentar comidas fraccionadas y frecuentes, alimentos más enriquecidos, cambiar la textura o agregar suplementos nutricionales líquidos (ya sean fórmulas regulares o específicas para la diabetes) entre comidas<sup>32</sup>.

Por otra parte, la adaptación nutricional dependerá también del fenotipo frágil desde el punto de vista del desbalance entre

masa magra-masa grasa determinante, entre otros, de sarcopenia<sup>33,35</sup>:

- Tendencia al adelgazamiento y caquexia por malnutrición por una dieta insuficiente y/o por la mala absorción de los nutrientes.
- Tendencia a la obesidad sarcopénica, la condición más frecuente entre los adultos mayores, aunque el aumento del IMC y del PA en personas con fragilidad suelen enmascarar una pérdida real de masa muscular.

Resulta complicado encontrar intervenciones que separen netamente las nutricionales de las del ejercicio físico en pacientes con DM en edad avanzada, de ahí que se indiquen en bloque<sup>6</sup>; por ejemplo, para los adultos mayores con DM2, sobrepeso/obesidad y capacidad para hacer ejercicio de manera segura, se debe considerar una intervención intensiva en el estilo de vida centrada en cambios en la dieta, actividad física y pérdida de peso modesta (p. ej., del 5 al 7 % del peso total) por sus beneficios en calidad de vida, movilidad y funcionalidad física, y control de factores de riesgo cardiometabólico. De hecho, las estrategias que combinan la actividad física con la terapia nutricional para promover la pérdida de peso pueden mejorar el rendimiento y la función física en fragilidad<sup>20,21</sup> y reducir el riesgo cardiometabólico en los adultos mayores<sup>16,36</sup>.

Aunque la evidencia científica es débil por la dificultad en el diseño de las investigaciones, la adherencia a una dieta típicamente mediterránea (rica en frutas y verduras), asegurando el consumo óptimo de proteínas, puede disminuir la aparición de fragilidad y mejorar su pronóstico<sup>33</sup>.

### Recomendaciones sobre la ingesta de proteínas

En líneas generales, no hay evidencia firme sobre cuál debe ser la proporción más adecuada de proteínas en la dieta de una persona con diabetes y sin enfermedad renal crónica (ERC)<sup>37</sup>.

En cuanto a la ingesta de macronutrientes, solo la ingesta baja en proteínas se ha relacionado con el síndrome de fragilidad<sup>33</sup>. Sin embargo, en las personas frágiles, no queda claro si la estrategia de incrementar la ingesta proteica aporta beneficios reales (si reduce la morbilidad), aunque algunas GPC proponen mantener en tales casos un IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>, así como establecer un consumo proteico de, al menos, 1-1,2 gr de proteína/kg de peso/día<sup>38</sup>.

Diversos grupos de expertos recomiendan un aporte óptimo de proteínas para mantener la masa muscular en estas personas<sup>35</sup>, aunque si está afectada la función renal, el consumo proteico elevado podría ser perjudicial: en personas con ERC

y un filtrado glomerular (FG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o proteinuria, y que no están en diálisis, la ingesta de proteínas no debería sobrepasar los 0,8 g/kg de peso/día<sup>35,37</sup>. Ingestas superiores a 1,3 g/kg de peso/día se han asociado con aumento de albuminuria, pérdida más rápida de la función renal y mayor mortalidad cardiovascular<sup>16,19</sup>.

### Recomendaciones sobre la ingesta de hidratos de carbono

No existe una proporción ideal de carbohidratos para la persona con DM2, ni tampoco en la frágil<sup>37</sup>. En general, debe ajustarse a las recomendaciones generales a:

- Evitar los carbohidratos refinados y alimentos con azúcares añadidos. También zumos de frutas y refrescos, tanto azucarados como edulcorados<sup>37</sup>.
- En general, y sobre todo en personas ancianas con alteración cognitiva o nivel cultural bajo, el método “del plato” puede ser una buena opción<sup>37</sup>.
- Es preferible consumir hidratos provenientes de cereales integrales, legumbres, vegetales y frutas. Una dieta rica en fibra disminuye la probabilidad de eventos cardiovasculares. Se recomienda una dieta con una ingesta diaria entre 25 y 30 g de fibra<sup>39</sup>.

### Recomendaciones sobre la ingesta de grasas

En el caso de las grasas tampoco hay una proporción probada adecuada en la dieta de las personas con DM2, si bien<sup>37</sup>:

- Deben potenciarse las grasas monoinsaturadas para mejorar tanto el control de la glucemia como evitar eventos cardiovasculares (CV).
- Se recomienda la ingesta de ácidos grasos omega 3: pescado (2 o 3 veces por semana, incorporando una de ellas pescado azul) y frutos secos o semillas para prevenir la enfermedad CV.

### Recomendaciones sobre la ingesta de sal

Las recomendaciones van encaminadas a moderar la ingesta de sodio sobre los 2,3 g/día, con mayor restricción en las personas que tengan HTA, quienes podrían consumir como máximo 1,5 g/día<sup>37</sup>.

### Recomendaciones sobre déficits vitamínicos y otros complementos

No hay evidencias de que la suplementación vitamínica de determinadas especias o hierbas y algunos minerales mejoren el

control en pacientes con DM2<sup>37</sup>, como tampoco en pacientes con fragilidad concomitante.

En las personas mayores, la exposición solar suele ser limitada debido a la menor actividad al aire libre, y la producción cutánea de vitamina D disminuye con la edad debido a cambios en la piel (más deshidratada) y con menos precursores en la epidermis<sup>40,41</sup>. Los niveles bajos de esta vitamina se han relacionado con la presencia del síndrome de fragilidad, y su deficiencia se ha relacionado, no sin cierta controversia, con una mayor mortalidad en estas personas<sup>33,38</sup>. Según las directrices recientes del Ministerio de Sanidad, se recomienda valorar la suplementación con vitamina D en personas mayores frágiles, en riesgo de malnutrición o con riesgo de caídas y con niveles séricos < 30 ng/ml (75 nmol/L), con dosis de 20 a 25 µg/día (800-1.000 UI/día)<sup>42</sup>.

Por otro lado, los niveles de vitamina A, C y E también aparecen disminuidos en los mayores frágiles por los hábitos dietéticos, aunque tales déficits son más carenciales y no parecen tener repercusión funcional<sup>43</sup>.

### Evidencias generales en ejercicio físico

El principal factor de riesgo de la fragilidad es la inactividad física, expresada en forma de sedentarismo. Este proceso produce un deterioro de la fuerza y masa muscular afectando el equilibrio, y determina una pérdida de resistencia cardiovascular. Entre sus principales consecuencias estarían un incremento del riesgo de caídas y una disminución en la funcionalidad de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)<sup>42,44</sup>. Con el sedentarismo, además, aumenta la resistencia insulínica, la sarcopenia y la dinapenia, lo que a su vez contribuye al deterioro cognitivo y a la depresión<sup>42,45</sup>.

Por su lado, la DM2 conduce también a la involución músculo-esquelética y, al coexistir con otras patologías puede aumentar el riesgo de caídas y tener un impacto negativo en la actividad física y la funcionalidad<sup>46,47</sup>.

Las personas mayores con diabetes son menos activas físicamente y tienen más deterioro funcional que las personas de la misma edad sin diabetes<sup>48</sup>; no obstante, las intervenciones a través del ejercicio físico mejoran el estado funcional en los adultos mayores con o sin DM2. En el estudio *Look AHEAD*<sup>49</sup>, a los participantes de 65 a 76 años de edad que recibieron una intervención intensiva en el estilo de vida se les objetivó un menor rendimiento en el estado físico en comparación con los pacientes más jóvenes, pero aun así mejoraron los parámetros de

capacidad física en una media de más del 15 %<sup>50</sup>. En los adultos mayores, incluso la actividad física de baja intensidad se asocia con una mejor autoevaluación de la salud física y el bienestar psicosocial<sup>46,51</sup>. Por tanto, se debe insistir a las personas frágiles y a aquellas que les cuidan de la necesidad de mantener una vida tan activa como sea posible, así como limitar el tiempo en actividades sedentarias, ya sea en personas que salen a la comunidad como aquellos que viven más reclusos en domicilio<sup>52</sup>.

Las intervenciones centradas en el ejercicio físico son efectivas para retrasar e, incluso, revertir la fragilidad, y se erige por sí sola como la estrategia con mejor perfil de coste-efectividad en la prevención de este síndrome<sup>33,35</sup>.

Es por esto que el ejercicio físico debe prescribirse como tratamiento para la fragilidad relacionada con la edad<sup>53</sup> y, como cualquier otro tratamiento, debe ajustarse a la dosis correcta<sup>54</sup>. En este sentido, las recomendaciones van dirigidas a incrementar la flexibilidad, la fuerza muscular y el equilibrio de la persona frágil con DM2, con el objetivo último de evitar caídas y mantener la capacidad funcional<sup>44,54</sup>.

En general, las personas con fragilidad deberían trabajar sobre el equilibrio y la potenciación muscular antes de iniciar programas aeróbicos<sup>55</sup>. El entrenamiento de fuerza parece ser el elemento clave para prevenir la sarcopenia y las caídas, ya que logra mantener la capacidad funcional durante más tiempo, incluyendo a personas mayores<sup>54</sup>.

Qué actividades concretas, su duración, el número exacto de repeticiones y la frecuencia son aspectos todavía no consensuados en las GPC<sup>56</sup>. Parece ser que las intervenciones grupales son tan efectivas como los programas de ejercicio individualizados<sup>33</sup>; si bien deben ser siempre adaptadas y personalizadas, aunque sean grupales. Sin embargo, como está bien establecido el impacto del aislamiento social sobre la fragilidad, el ejercicio en grupo goza del beneficio adicional de la socialización<sup>57</sup>.

### Evidencias generales en la interacción social

La interacción y la participación social, así como la autonomía personal, son ejes fundamentales para un envejecimiento saludable en diabetes. Promover el cuidado social exige el conocimiento del entorno inmediato de la persona (casa, familia, presencia o no de cuidador/a), las características del barrio en el que vive y los códigos de su grupo cultural. Un nivel socioeconómico bajo aumenta el riesgo de multimorbilidad, fragilidad y discapacidad<sup>61</sup>.

**Tabla 1.** Características de los ejercicios recomendados para mejorar el rendimiento físico en la prevención de fragilidad.

<b>TIPOS de EJERCICIO que se deben incluir</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicios de equilibrio.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicios realizados en distribución de cargas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicios destinados a disminuir la necesidad de ayuda para la marcha, trabajando sobre todo los grandes grupos musculares de extremidades inferiores.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prácticas de actividades funcionales (tales como subir escaleras, levantarse de una silla, coger objetos).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un componente adicional de resistencia para mejorar la forma física general. Entre 8 y 10 ejercicios que trabajen grandes grupos musculares, entre 10 y 15 repeticiones por ejercicio, al menos dos veces por semana.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un componente adicional de entrenamiento de fuerza de intensidad moderada, personalizado según características clínicas personales.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un componente adicional de flexibilidad. Al menos 10 minutos de flexibilidad, mínimo 2 veces por semana (como ejercicios de estiramiento de grandes grupos musculares y estructuras tendinosas, entre 10-30 segundos por estiramiento, 3-4 repeticiones).</li> </ul>
<b>“DOSIS” en la PRESCRIPCIÓN de los EJERCICIOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresivo en intensidad.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescripción individualizada de la intensidad necesaria.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicios escogidos para actuar sobre los factores de riesgo específicos para un paciente concreto o grupo de individuos.</li> </ul>
<b>CUALIDADES del PROGRAMA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesiones recomendadas de 30 a 60 minutos (suele ser necesaria una progresión hasta alcanzar dicha duración), adaptado según grado de fragilidad.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Llevadas a cabo por el/los participantes al menos tres veces a la semana.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenidas durante un mínimo de 6 semanas (aunque para lograr beneficios mantenidos en el tiempo deban ser realizados probablemente a largo plazo).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionados tanto de forma grupal como individualizada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Que contemplen mecanismos de soporte que motiven a los participantes a mantener la adherencia (como fomentar las relaciones interpersonales entre los participantes o realizar seguimiento telefónico en aquellos programas de ejercicio basados en el domicilio).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condicionamiento aeróbico: al menos 30 minutos de ejercicio de moderada intensidad cinco o más veces a la semana. Se entiende por moderada intensidad aquellas actividades que aumentan el ritmo cardíaco y son puntuadas por el propio paciente en una escala de intensidad como 5-6 sobre 10. Una marcha vigorosa o a paso ligero puede ser adecuada para muchos pacientes ancianos como ejercicio aeróbico.</li> </ul>
<b>DISEÑO y PUESTA en marcha</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas diseñados por profesionales entrenados (en la mayoría de ocasiones, conducido y supervisado por fisioterapeutas).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clases conducidas por instructores debidamente formados (para asegurar que los ejercicios supongan una superación para la persona, pero sin dejar de ser seguros, y siempre bajo el concepto de adaptación).</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de la síntesis de varias publicaciones<sup>44,58-60</sup>.



Los factores sociales que impactan en los resultados de salud en la persona con DM y fragilidad se pueden agrupar en:

- *Ejes de desigualdad*, que incluyen variables como edad, género, clase social, etnia y territorio. Las desigualdades sociales en salud son las “diferencias en salud injustas, evitables y sistemáticas entre los grupos socioeconómicos de una población”<sup>62</sup>. Deben ser tenidas en cuenta por los profesionales sanitarios y minimizarlas en la medida de lo posible para obtener mejores resultados en salud<sup>63</sup>.
- *Determinantes sociales*, son las condiciones de vida en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud. Tienen un impacto en la salud, la funcionalidad y la calidad de vida de las personas<sup>64</sup>. Incluyen factores como la estabilidad económica, el sistema sanitario, el nivel educativo y el entorno o la vivienda, entre otros, que afectan tanto a la salud física y mental de las personas, incluyendo el control glucémico en el caso de la diabetes<sup>63</sup>. Vivir en un determinado barrio podría dificultar el acceso a determinados grupos de alimentos frescos<sup>65</sup> o la posibilidad de realizar ejercicio físico exterior según las barreras orográficas o la inexistencia de zonas verdes para practicarlo, por ejemplo. La adaptación del entorno como espacios amigables para las personas mayores frágiles podría beneficiar a su salud<sup>42</sup>, lo que incluye no solo la eliminación de barreras arquitectónicas, sino también la mejora de la iluminación y/o acústica del ambiente, y la implicación de las personas que forman parte del entorno habitual de estas personas (comercios, servicios comunitarios del barrio, etc.).
- *Soporte social*, que hace referencia a las relaciones sociales y su influencia en la salud. Tener un adecuado apoyo social está asociado con una mejor salud, mientras que la falta de apoyo social se ha relacionado con un mayor riesgo de morbilidad, mortalidad y un aumento del uso y gasto en servicios sanitarios. Las relaciones sociales pueden contribuir a la supervivencia y mejor recuperación en caso de enfermedad<sup>66</sup>.

Los profesionales de AP deben incorporar los recursos de su entorno al realizar prescripción social o al promover los activos comunitarios de un barrio. En los últimos años se están llevando a cabo diferentes intervenciones para vincular a las personas frágiles con fuentes de apoyo no sanitarias de la comunidad, táctica fundamental en la prescripción social<sup>67</sup>. Los programas de prescripción social que mayor efectividad han demostrado son los relacionados a la indicación de ejercicio físico en parques, arteterapia, iniciativas de vida saludable o bancos de tiempo<sup>68</sup>.

### Conclusión.

#### Retos en el abordaje no farmacológico de la diabetes

La atención a las personas frágiles con DM2 presenta importantes retos que deben ser abordados para mejorar su calidad de vida y bienestar. Uno de los principales obstáculos es la creación de evidencia sólida, ya que estos grupos suelen ser poco estudiados y la heterogeneidad de sus características y las intervenciones utilizadas dificultan la generación de evidencia robusta. Esto es especialmente relevante tanto en el entorno sanitario como en el comunitario.

Otro reto importante es incorporar la fragilidad en la mirada profesional y promover la formación adecuada para su detección y abordaje. Es esencial que los profesionales de la salud estén sensibilizados y capacitados para identificar a las personas frágiles y brindarles la atención adecuada.

Además, es fundamental individualizar las intervenciones según la VGI, adaptándolas al estado de la persona, su situación, entorno y preferencias. Esto permitirá diseñar planes de cuidados personalizados que aborden de manera integral las necesidades específicas de cada individuo frágil.

Enfrentar estos desafíos requerirá de una colaboración multidisciplinaria, la promoción de la investigación en el campo de la fragilidad y el desarrollo de estrategias de formación y concienciación. Con un enfoque integral y una mayor comprensión de la fragilidad, será posible mejorar la calidad de vida de las personas frágiles y optimizar la atención que reciben en los entornos sanitario y comunitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bain Kevin T, Holmes Holly M, Beers Mark H, Maio Vittorio, Handler Steven M, Pauker Stephen G, Berkow Robert. Manual Merck de Geriatria. Elsevier España, 2005 (2 ed. cast).
2. Jiménez M A, Abellán Van Kan G, et al.; Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2007.
3. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011 Feb;27(1):27-37.
4. Clegg A, Bates C, Young J, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing.* 2016;45:353-60.
5. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:748-54.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S195-S207.
7. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med* 2008;24:455-69.
8. World Health Organization. United Nation's Decade of Healthy Ageing (2021-2030). Geneva: World Health Organization, 2020.
9. Liu Y, Meng H, Tu N, Liu D. The Relationship Between Health Literacy, Social Support, Depression, and Frailty Among Community-Dwelling Older Patients With Hypertension and Diabetes in China. *Front Public Health.* 2020 Jun 30;8:280.
10. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):771-787.
11. Munshi MN, Meneilly GS, Rodríguez-Mañas L, Close KL, Conlin PR, Cukierman-Yaffe T, et al. Diabetes in ageing: pathways for developing the evidence base for clinical guidance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):855-867.
12. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(9):1701-1707.
13. Diabetes Prevention Program Research G, Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1075-81.
14. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group . 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-1686.
15. Hazuda HP, Pan Q, Florez H, Luchsinger JA, Crandall JP, Venditti EM, et al. Association of Intensive Lifestyle and Metformin Interventions With Frailty in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Apr 30;76(5):929-936.
16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown, Dennis Bruemmer FM, et al.; on behalf of the American Diabetes Association, 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S216-S229.
17. Morley JE, Malmstrom TK, Rodríguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(12):853-859.
18. Ambagtsheer RC, Beilby JJ, Visvanathan R, Dent E, Yu S, Braunack-Mayer AJ. Should we screen for frailty in primary care settings? A fresh perspective on the frailty evidence base: A narrative review. *Prev Med.* 2019 Feb;119:63-69.
19. Olga O, Sanz N, Álvarez A, García J, Amor J, Ariztegui A, et al. Abordaje integral del paciente con DM2 en enfermería y medicina. Fundación redGDPS, 2021.
20. Romera-Liébana L, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M, et al. Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Nov 10;73(12):1688-1674.
21. Rodríguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J, et al.; European MID-Frail Consortium. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Aug;10(4):721-733.
22. Gené Huguet L, Kostov B, Navarro González M, Hervás Docon A, Colungo Francia C, Vilaseca Llobet JM, et al. A. Long-Term Effects on Preventing Frailty and Health Care Costs Associated with a Multifactorial Intervention in the Elderly: Three-Year Follow-Up Data from the Pre-Frail 80 Study. *Gerontology.* 2022;68(10):1121-1131.
23. Dorner B, Friedrich EK, Posthauer ME. Practice paper of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1554-1563.
24. Baruah MP, Kalra S, Unnikrishnan AG, Raza SA, Somasundaram N, John M, et al. Management of hyperglycemia in geriatric patients with diabetes mellitus: South Asian consensus guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Apr;15(2):75-90.
25. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: Position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:497-502.
26. 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 May 1;104(5):1520-1574.

27. The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020.
28. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
29. Gómez-Peralta F, Carrasco-Sánchez FJ, Pérez A, Escalada J, Álvarez-Guisasola F, Miranda-Fernández-Santos C, et al. Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 «Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano», *Revista Clínica Española*. 2022.
30. Campos A, Cegri F, Costa M.A, Enseñat P, Fisa M, Franco M, López E, et al. Membres del Grup de Treball d'Atenció a la Gent Gran de l'Alficc. 2022.
31. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al.; MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009 Nov;13(9):782-8.
32. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res* 2004;12:913-920.
33. Acosta-Benito MA, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo multidisciplinar [Frailty in primary care: Diagnosis and multidisciplinary management]. *Aten Primaria*. 2022 Sep;54(9):102395.
34. Miller CKEL, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252-259.
35. 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;12:1227-47.
36. Villareal DT, Banks M, Sinacore DR, Siener C, Klein S. Effect of weight loss and exercise on frailty in obese older adults. *Arch Intern Med* 2006;166:860-866.
37. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017 Apr;9(4):320-324.
38. Martín Lesende I, Acosta Benito MA, Goñi Ruiz N, Herreros Herreros Y. Visión del manejo de la fragilidad en Atención Primaria [Vision of the management of frailty in Primary Health Care.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Oct 8;95:e202110159. Spanish.
39. Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Jan;109(1):39-54.
40. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720-55.
41. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Nov-Dec;19(6):744-52.
42. Ministerio de Sanidad. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Madrid; 2022.
43. Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, Fernandes BS, Solmi M, Schofield P, Veronese N, Stubbs B. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas*. 2017 May;99:66-72.
44. Izquierdo M, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Martínez-Velilla N, Alonso Bouzón C, Rodríguez-Mañas L, et al. Programa multicomponente de ejercicio físico para la prevención de la fragilidad y el riesgo de caídas. *Vivifrail*©. 2017.
45. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Informes, Estudios e Investigación 2014.
46. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35:2650-64.
47. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012;35:1672-9.
48. Cadore EL, Izquierdo M. Exercise interventions in polypathological aging patients that coexist with diabetes mellitus: improving functional status and quality of life. *Age (Dord)*. 2015;37:64.
49. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308:2489-2496.
50. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, et al. Look AHEAD Study Group Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:305-316.
51. Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, et al. Objective light-intensity physical activity associations with rated health in older adults. *Am J Epidemiol* 2010;172:1155-1165.
52. Kehler DS. The impact of sedentary and physical activity behaviour on frailty in middle-aged and older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018 Jun;43(6):638.
53. Viña J, Salvador-Pascual A, Tarazona-Santabalbina FJ, Rodríguez-Mañas L, Gómez-Cabrera MC. Exercise training as a drug to treat age associated frailty. *Free Radic Biol Med*. 2016 Sep;98:159-164.
54. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol*. 2020 Aug;35:101513.
55. Losa-Reyna J, Baltasar-Fernandez I, Alcazar J, Navarro-Cruz R, Garcia-Garcia FJ, Alegre LM, Alfaro-Acha A. Effect of a short multicomponent exercise intervention focused on muscle power in frail and pre frail elderly: A pilot trial. *Exp Gerontol*. 2019 Jan;115:114-121.

56. OHTAC Public Engagement Subcommittee. Public Engagement for Health Technology Assessment at Health Quality Ontario—Final Report From the Ontario Health Technology Advisory Committee Public Engagement Subcommittee [Internet]. Toronto: Queen's Printer for Ontario; 2015 April. Disponible en: <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/other-reports/specialreports>.
57. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, et al. Social Frailty Leads to the Development of Physical Frailty among Physically Non-Frail Adults: A Four-Year Follow-Up Longitudinal Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Mar 10;15(3):490.
58. Abizanda P, Álamo C, Cuesta F, Gómez J, González A, Lázaro M, et al. Guía de buena práctica clínica en Geriátría. Fragilidad y Nutrición en el anciano. Sociedad Española de Geriátría. 2014.
59. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD007146.
60. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002759.
61. Dugravot A, Fayosse A, Dumurgier J, Bouillon K, Rayana TB, Schnitzler A, et al. Social inequalities in multimorbidity, frailty, disability, and transitions to mortality: a 24-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Jan;5(1):e42-e50.
62. Guia\_implementacion\_local.pdf [Internet] [citado el 31 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/Implementacion\\_Local.htm](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/Implementacion_Local.htm) pdf
63. Hernández-Teixidó C, López-Simarro F, Arranz Martínez E, Escobar Lavado FJ, Miravet Jiménez S. Vulnerabilidad y determinantes sociales en diabetes [Vulnerability and social determinants in diabetes]. *Semergen*. 2023 Jul 21;49(8):102044.
64. Healthy People 2020. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion [Internet] [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://health.gov/healthypeople/priority-areas/social-determinants-health>.
65. Marpadga S, Fernández A, Leung J, Tang A, Seligman H, Murphy EJ. Challenges and successes with food resource referrals for food-insecure patients with diabetes. *Permanente J*. 2019;23:18-097.
66. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. 2015;10(2):227-37.
67. Oster C, Skelton C, Leibbrandt R, Hines S, Bonevski B. Models of social prescribing to address non-medical needs in adults: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023 Jun 15;23(1):642.
68. Chatterjee HJ, Camic PM, Lockyer B, Thomson JM. Non-clinical community interventions: a systematised review of social prescribing schemes. *Arts Health*. 2018;10(2):97-123.

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

Laura Romera Liébana

Especialista MFyC, Unidad de Atención Domiciliaria Teladoc Health, Barcelona

Diego Murillo García

Especialista MFyC, Centro de Salud Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz

Ane Urbina Juez

Especialista MFyC, Centro de Salud Sopela, Bizkaia

### RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### CONCLUSIÓN

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

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



## El sobretratamiento y la desintensificación farmacológica en personas con fragilidad y diabetes mellitus

Clara Guede Fernández

Especialista MFyC, Centro de Salud de Lavadores, Vigo

Flora López Simarro

Especialista MFyC, Barcelona

### RESUMEN

En personas frágiles con diabetes mellitus tipo 2 adquiere una relevancia cada vez mayor el correcto abordaje de la misma con los objetivos enfocados en mejorar la calidad de vida de los pacientes y no tanto en el control estricto de los niveles glucémicos.

En las personas con diabetes el abordaje de la fragilidad conlleva la desintensificación de tratamiento en cuanto a evitar el sobretratamiento de los pacientes y facilitar la deprescripción de los fármacos que ya no aporten beneficio y/o aumenten riesgos para la salud de los pacientes. A partir de un caso clínico procuraremos una aproximación al abordaje y manejo de esta situación en nuestra práctica clínica habitual.

La búsqueda de evidencia muestra escasez de estudios, aunque la mayoría sugieren que la deprescripción podría ser segura, factible, bien tolerada y generar beneficios importantes, reflejando la necesidad de realizar estudios adicionales con metodología rigurosa.

Por ello, este artículo es una propuesta de cara a plantear argumentos y resultados para motivar a los clínicos al cambio de paradigma y disminuir la inercia clínica inversa.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, fragilidad, sobretratamiento, deprescripción.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, frailty, overtreatment, deprescribing.

Lucía es una persona de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de 20 años de evolución, vive con su esposo y tienen una hija que reside cerca de ellos. En el último control en 2020 (previo al inicio de la pandemia) presentaba un índice de masa corporal (IMC) de 39 kg/m<sup>2</sup>. Seguía tratamiento con insulina glargina 36 UI que se administraba por la noche, metformina 850 mg en régimen de desayuno y cena y un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) semanal. Entonces, su control glucémico medido por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) era de 7,5% y la función renal medida por el filtrado glomerular (FG) era 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el cociente albumina/creatinina de 30 mg/g. En este momento la familia refiere que empieza a tener “olvidos”. No se pudo iniciar el estudio de deterioro cognitivo por la situación pandémica.

Acude de nuevo en febrero de 2021, acompañada de su hija que nos explica que ha supervisado de cerca la dieta y la

administración de los fármacos durante todo este tiempo. En la exploración destaca IMC: 41 kg/m<sup>2</sup>; en la analítica se aprecia un empeoramiento de la función renal (FG 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un cociente albumina/creatinina de 453 mg/g), glucemia basal 81 mg/dl y una HbA1c de 6,2%. Respecto al deterioro cognitivo la hija refiere que está estable, si bien presenta falta de energía y lentitud en la marcha.

En este momento nos cuestionamos si estamos frente a una paciente con criterios de fragilidad y en una situación de sobretratamiento.

Para el diagnóstico de fragilidad, la herramienta por la que optamos para la detección de esta condición, entre las muchas disponibles para el clínico es el cuestionario de FRAIL, que nos da una puntuación de 3. Por tanto, podríamos tildar a Lucía de paciente frágil con diabetes de larga evolución y

otras comorbilidades interrelacionadas. A continuación, se puede proceder a la aplicación de la escala clínica de fragilidad (ECF) de Rockwood, encuadrándose en una ECF de 4 (fragilidad leve).

Posteriormente se deberá realizar una valoración geriátrica integral (VGI) en visitas sucesivas y de forma compartida con enfermería y trabajador social, entre otros referentes. La VGI implica abordar cada circunstancia identificada y, de esta manera, generar estrategias respaldadas por la evidencia científica para mejorar el manejo del conjunto de la paciente. Este proceso incluye, sin duda, el análisis de la medicación y, por tanto, el planteamiento de una posible deprescripción.

### INTRODUCCIÓN

En este artículo hablaremos del sobretratamiento y de la desintensificación farmacológica en personas con DM2 y fragilidad. Si bien la fragilidad no debe verse como una parte inevitable o sinónimo del envejecimiento, su prevalencia aumenta con la edad cronológica ya que, en personas mayores de 65 años, la prevalencia es del 7%, mientras que en personas mayores de 80 años es alrededor del 40 %<sup>1</sup>. Encontrar evidencias para esta situación concreta es difícil, dado que la mayoría de las veces se vincula sobretratamiento y deprescripción con el aumento del rango etario.

*Sobretratamiento, desintensificación o deprescripción* son términos relativamente nuevos que forman parte del concepto de “inercia terapéutica”. Phillips *et al.* describen este término y con él se refieren a la no intensificación de los tratamientos cuando estos estarían indicados, pero ya hacen una recomendación de no aplicar las guías de práctica clínica (GPC) de forma rígida para algunos pacientes en los que se podría incurrir en un excesivo tratamiento, recomendando su individualización<sup>2</sup>. Más tarde, Khunti y Davis proponen formalmente que el término “inercia terapéutica” incluya no solo la intensificación del tratamiento sino también su suspensión o reducción, siempre y cuando sea apropiado hacerlo, como en el caso de pacientes de edad avanzada que reciban un sobretratamiento con niveles bajos de HbA1c<sup>3</sup>.

### SOBRETRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Las personas frágiles y mayores con DM2 suelen tener asociadas gran cantidad de comorbilidades, lo que conlleva con

frecuencia a la polifarmacia y, en ocasiones, al sobretratamiento. Muchas de estas comorbilidades son concordantes con la diabetes (factores de riesgo y complicaciones macro o microvasculares), otras son discordantes (no relacionadas con la diabetes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caídas, incontinencia urinaria, artritis, depresión, etc.) y otras son condiciones avanzadas o clínicamente dominantes que restan prioridad al control glucémico por ser limitantes para la vida (enfermedad renal crónica terminal, demencia y cáncer).

### Definición de sobretratamiento en diabetes mellitus

El concepto de sobretratamiento es un tema en debate y no todas las sociedades se ponen de acuerdo en su definición. La dificultad estriba en dónde fijar la cifra de objetivo de control de la HbA1c para determinados pacientes considerados frágiles. La Sociedad Americana de Diabetes (en inglés, *American Diabetes Association*, ADA) no establece un límite inferior de HbA1c para este grupo de edad, recomendando un valor de HbA1c < 7-7,5% para los más sanos con menos enfermedades crónicas coexistentes y función cognitiva y estado funcional conservados, objetivos glucémicos menos estrictos (HbA1c < 8%) para aquellos con múltiples enfermedades crónicas, deterioro cognitivo o dependencia funcional, mientras que para pacientes muy complejos el objetivo sería evitar hipoglucemias e hiperglucemias sintomáticas<sup>4</sup>; en cambio, para la Sociedad Americana de Geriátrica los objetivos de control son HbA1c de 7-7,5%, 7,5-8% y 8-9% para el paciente sano, complejo y muy complejo, respectivamente<sup>5</sup>.

Otros autores, además de las cifras de HbA1c, tienen en cuenta los fármacos utilizados. Así podrían incluirse en la definición de pacientes sobretratados aquellos con HbA1c < 6,5% con tres o más medicamentos hipoglucemiantes o insulina<sup>6</sup>. Por otro lado, Huang *et al.* lo definen como el control estricto de la glucemia (HbA1c < 7%) asociado al uso de fármacos con riesgo de producir hipoglucemias (insulina o sulfonilureas) o el mantenimiento de un tratamiento cuando los daños potenciales exceden los posibles beneficios<sup>7</sup>.

En una reciente revisión crítica del término *sobretratamiento* se encontraron 12 definiciones diferentes. Todas ellas incluían un umbral de HbA1c, si bien únicamente cuatro tuvieron en cuenta la individualización según la edad y el estado de salud de los pacientes y diez consideraban los tratamientos utilizados (cuatro descripciones englobaban fármacos con riesgo de producir hipoglucemias), de manera que los autores recomiendan la promoción de una definición estandarizada basada en el riesgo individual de hipoglucemia y/o sus complicaciones<sup>8</sup>.

Giugliano *et al.* piden que las asociaciones científicas lleguen a un acuerdo sobre cómo medir e informar de la inercia terapéutica en la práctica clínica habitual y alientan a los médicos a considerar la inercia clínica *inversa* como una causa de la persistencia de una terapia inadecuada en pacientes vulnerables<sup>9</sup>.

### Riesgos del sobretratamiento en diabetes mellitus

El riesgo más importante del sobretratamiento es la aparición de **hipoglucemia**, una condición asociada con mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Los mecanismos contrarreguladores de la hipoglucemia están atenuados y los episodios hipoglucémicos recurrentes pueden conducir a una falta de conciencia de esta. Además, la polifarmacia puede aumentar el riesgo de hipoglucemia grave, especialmente cuando los pacientes toman sulfonilureas o insulina. Con frecuencia, los signos de hipoglucemia son inespecíficos (sudoración, mareos, confusión, trastornos visuales) y se confunden con síntomas neurológicos o demencia.

En un estudio realizado en los Países Bajos, el 20% de las personas de  $\geq 70$  años estaban sobretratadas y, de este grupo, el 20,3% presentó hipoglucemias y el 30% informó de haber sufrido accidentes con caídas<sup>10</sup>. En Turquía la prevalencia de sobretratamiento en el grupo de  $\geq 65$  años fue del 28,7%, así como del 28,2% en el grupo de  $\geq 80$  años, siendo la prevalencia de hipoglucemia en los últimos tres meses del estudio del 23,3% y del 22,7%, respectivamente<sup>11</sup>.

La hipoglucemia es causa de **hospitalizaciones** en pacientes frágiles, siendo más frecuente que el ingreso por hiperglucemia (105 *vs.* 70 ingresos por 100.000 personas/año) y este riesgo aumenta en los que tienen un control glucémico estricto<sup>12</sup>.

Otro riesgo importante asociado al sobretratamiento es el aumento de la **mortalidad**. En el proyecto multicéntrico europeo OPERAM, los pacientes  $\geq 70$  años con DM2 y multimorbilidad con sobretratamiento no tuvieron mayor deterioro

funcional ni hospitalizaciones en el análisis multivariante, pero sí presentaron mayores tasas de mortalidad (hazard ratio, HR: 1,64; IC del 95%: 1,06-2,52)<sup>13</sup>. Del mismo modo, en los pacientes  $\geq 75$  años ingresados y valorados de forma retrospectiva se encontró que la mortalidad al año era mayor en aquellos sobretratados (44,5%), asociándose con peor estado de salud previo, desnutrición y sobretratamiento con fármacos hipoglucemiantes<sup>14</sup>. Un estudio prospectivo realizado en Australia en personas  $\geq 75$  años encontró que el grupo de tratamiento con metformina tuvo mayor mortalidad cuando la HbA1c era  $< 6,5\%$ , del mismo modo que para sulfonilurea e insulina cuando los niveles de HbA1c eran  $< 7\%$ <sup>15</sup>, lo que indicaría que la mortalidad dependía de las cifras de HbA1c y del tipo de tratamiento hipoglucemiante (Tabla1).

### Prevalencia del sobretratamiento en diabetes mellitus

Diferentes estudios a nivel internacional y nacional nos muestran el sobretratamiento al que están sometidos los pacientes frágiles con diabetes, bien por los objetivos de control alcanzados o bien por los fármacos utilizados, independientemente del estado de salud y de las comorbilidades asociadas que presentan estos pacientes.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES), el 61,5% de las personas  $\geq 65$  años tenía un nivel de HbA1c  $< 7\%$  y este porcentaje fue similar para los diferentes estados de salud de los pacientes (62,8%, 63% y 56,4% para los que tenían buena salud, grado de salud intermedia y deficiente, respectivamente, con una  $p = 0,26$ ) (Figura 1). De estas personas, el 54,9% estaba en tratamiento con insulina o sulfonilureas, siendo esta cifra similar para todas las categorías de salud<sup>16</sup>.

En un registro de mejora de la calidad asistencial en personas  $\geq 75$  años, el 26% tenía un control estricto de HbA1c ( $< 7\%$ ) utilizando fármacos con alto riesgo de producir hipoglucemias.

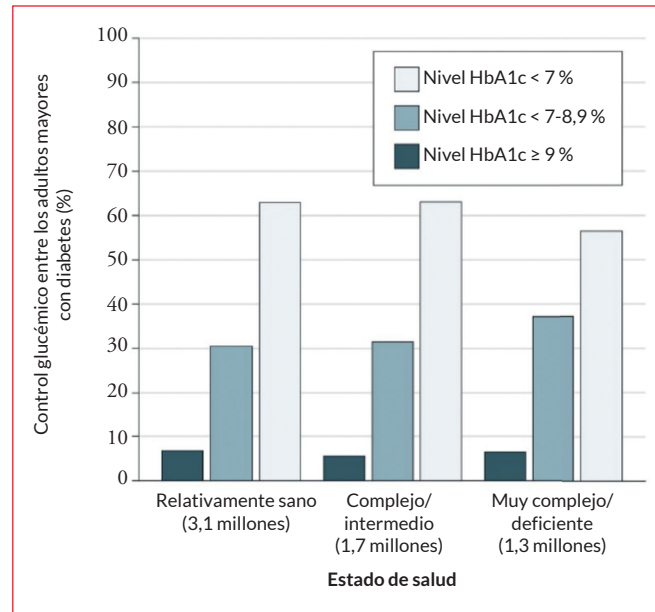
Tabla 1. Mortalidad según fármaco antihiperoglucemiante y cifra de HbA1c.

Tratamiento	Pacientes (n = 367)	Nivel de HbA1c	Mortalidad por todas las causas (HR, IC 95 %)
Metformina	60,4%	$< 6,5\%$	2,63 (IC95% 1,39-4,97)
Sulfonilurea	35,3%	$< 7\%$	2,49 (IC95% 1,14-5,44)
Insulina + otros fármacos	23,2%	$< 7\%$	2,22 (IC95% 1,12-4,43)

HbA1c: hemoglobina glicosilada; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Adaptada de los resultados del estudio de Bruce DG *et al.*<sup>15</sup>

**Figura 1.** Control glucémico logrado en personas con diabetes  $\geq 65$  años de EE. UU., clasificados según estado de salud (relativamente saludable, complejo/intermedio y muy complejo/deficiente).



HbA1c: hemoglobina glicosilada.

El número de adultos mayores estadounidenses con diabetes correspondiente a cada categoría de estado de salud se indica en millones de personas.

Fuente: Tomada y traducida de Lipska KJ *et al.*<sup>16</sup>

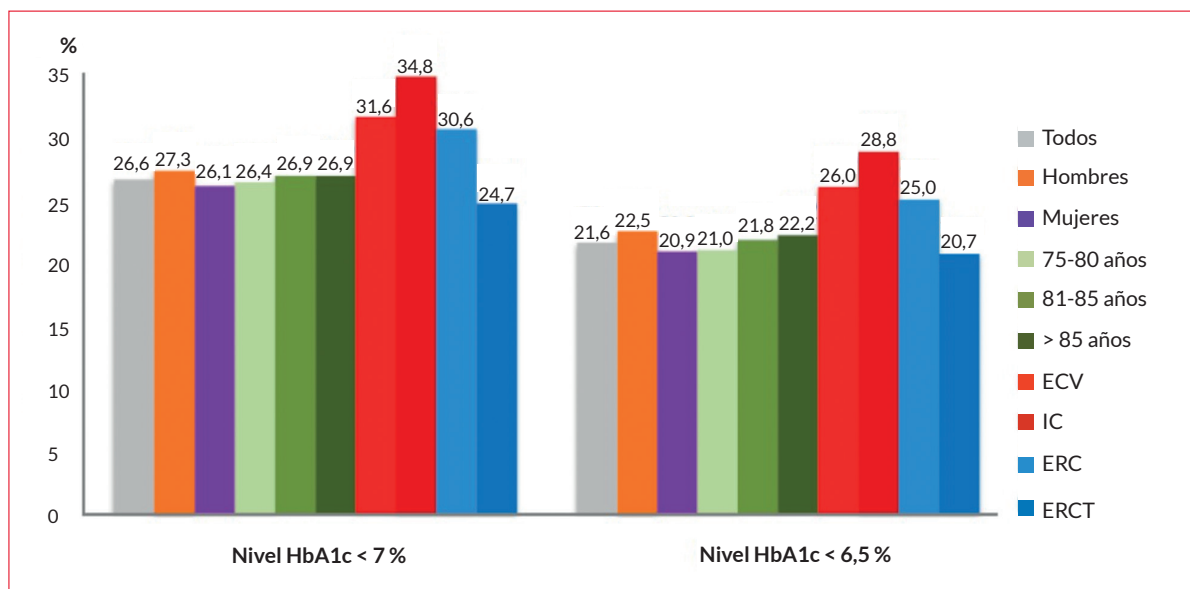
Los pacientes que presentaron más probabilidades de control estricto con fármacos de riesgo fueron aquellos que tenían edad avanzada, sexo masculino, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica (ERC) y cardiopatía isquémica, sin diferencias en cuanto a la intensidad del tratamiento entre profesionales que prestaban la asistencia (endocrinología, médico de familia, cardiología)<sup>17</sup>. En este sentido, McCoy *et al.* hablan de la **paradoja del manejo de la glucemia**: detectaron que la HbA1c media era más alta entre los pacientes sin comorbilidades (7,4%) frente al valor medio de HbA1c en pacientes con comorbilidades concordantes, que fue del 7,3%, mientras que para las comorbilidades discordantes fue del 7,1%, y del 7% para la presencia de comorbilidades avanzadas. Entre los pacientes con comorbilidades discordantes, la HbA1c media disminuyó a medida que aumentaba el número de comorbilidades, pasando del 7,1% con una comorbilidad al 6,6% con tres o más. En cuanto al tipo de fármacos, se encontró que el uso de insulina disminuía con la edad y aumentaba con la acumulación de comorbilidades; por el contrario, el registro de sulfonilureas aumentaba con la edad y disminuía con la acumulación de comorbilidades<sup>18</sup>.

Diferentes estudios realizados en nuestro país muestran resultados similares. Así, en la base de datos del Sistema de

Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en Cataluña, encontramos que el 59,1% de las personas de  $\geq 75$  años presentaban una HbA1c < 7%, y el 37,7% mostraban una HbA1c < 6,5%. La sospecha de potencial sobretratamiento (HbA1c < 7%) recayó en el 26,6% de los pacientes tratados con algún fármaco de alto riesgo (47,8% sulfonilureas, 43,5% glinidas y el 28,1% insulina). Utilizando el umbral de HbA1c < 6,5%, el sobretratamiento se dio en el 21,6% de esta población, y por las familias de fármacos antes referidos, estas cifras fueron, respectivamente: 24,4%, 17,9% y 12,3%. No se hallaron diferencias significativas para los diferentes grupos de edad; en cambio el sobretratamiento potencial fue más frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular, IC, ERC e insuficiencia renal grave (Figura 2), concluyendo que probablemente una de cada cuatro personas mayores con DM2 podría estar en riesgo de sobretratamiento<sup>19</sup>.

Se observan resultados similares en el trabajo de Rodríguez-Poncela *et al.* donde el 58,1% de los pacientes presentaron una HbA1c < 7% y el 36,8% una HbA1c < 6,5%. Entre los pacientes con HbA1c por debajo del 7%, el 15,2% recibía tratamiento con insulina, sulfonilureas o repaglinida<sup>20</sup>. En otro estudio realizado en Málaga en pacientes con DM2  $\geq 80$  años,

Figura 2. Potencial sobretratamiento según criterios de HbA1c < 7 % o HbA1c < 6,5 % por sexo, subgrupos de edad y comorbilidades.



ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal (muy avanzada).

Fuente: Tomada de Mata-Cases *et al.*<sup>19</sup>

el 73,2% de ellos tenían un valor medio de HbA1c <7,5 %, siendo el 65 % pacientes complejos y la mayoría de los que presentaron una HbA1c < 7,5 % estaban tratados con metformina, fármacos secretagogos e insulina<sup>21</sup>.

Un momento clave en el sobretratamiento es el del alta tras un ingreso hospitalario. Una investigación al respecto reveló que el 53 % tenía una HbA1c media <7% antes del ingreso y a un 10 % se le intensificó el tratamiento al alta (a un 5 % con algún tipo de insulinas y a un 3 % con sulfonilureas). Sin embargo, el 49 % de estos pacientes tenían pocas probabilidades de beneficiarse, bien por expectativa de vida limitada o por estar ya en el objetivo de HbA1c<sup>22</sup>.

## LA DEPRESCRIPCIÓN EN LA PERSONA CON DIABETES MELLITUS

### Definición de deprescripción

Reeve *et al.* propusieron como definición de deprescripción “el proceso de retirada de un medicamento inapropiado, supervisado por un profesional sanitario, con el objetivo de gestionar la polifarmacia y mejorar los resultados”<sup>23</sup>. En la actualidad, no hay una taxonomía internacional para los términos que

describen las actividades realizadas dentro del proceso de revisión de la medicación, lo que dificulta la comparación de las intervenciones<sup>24</sup>.

### Beneficios de la deprescripción en diabetes mellitus

Cuando nos planteamos la deprescripción de fármacos hipoglucemiantes pensamos que mejoraremos los riesgos del sobretratamiento (hipoglucemias, hospitalizaciones y mortalidad) o, al menos, la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la búsqueda de evidencia muestra escasez de estudios en este sentido, si bien la mayoría sugieren que la deprescripción podría ser segura, factible, bien tolerada y generar beneficios importantes, proponiendo la necesidad de realizar estudios adicionales con metodología rigurosa<sup>25</sup>.

Un estudio llevado a cabo en Suecia con pacientes mayores institucionalizados, cuyos niveles de HbA1c eran  $\leq 6\%$ , y a quienes se les registró la glucemia durante tres días consecutivos, detectó eventos de hipoglucemias nocturnas. Se procedió a retirar los hipoglucemiantes orales y la insulina (si la dosis era < 20 UI) o se redujo a la mitad en caso de que la dosis fuera > 20 UI. A los seis meses, la HbA1c media había pasado de 5,2% a 5,8 % y el proceso de retirada tuvo éxito en el 75 % de los pacientes<sup>26</sup>.

Seidu *et al.*, en una revisión sistemática para valorar tasas y resultados clínicos de la deprescripción, recogieron diez estudios (observacionales y de intervención) con datos de 26.558 pacientes. Las tasas de deprescripción oscilaron entre el 13,4 % y el 75 %. La mayoría de los estudios no informaron de deterioro en los niveles de HbA1c ni de episodios de hipoglucemia, caídas u hospitalizaciones en la desintensificación. En cuanto a los eventos adversos y la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de comparación en la mayoría de los estudios<sup>27</sup>. Otra revisión sistemática reciente de estudios comparativos, centrada en medir los efectos de la deprescripción frente a la continuidad de los fármacos hipoglucemiantes, añade cuatro estudios nuevos. Después de la deprescripción, tres estudios no informaron de cambios clínicamente significativos en el control de la glucosa y dos estudios mostraron reducciones en los eventos adversos (hipoglucemia, mortalidad por todas las causas y fracturas no vertebrales); sin embargo, la calidad de la evidencia fue muy baja<sup>25</sup>.

En una intervención realizada por farmacéuticos en personas mayores que vivían en la comunidad, se encontró que aquellos que fueron sometidos a un proceso de deprescripción presentaron un riesgo significativamente menor de experimentar hipoglucemia en comparación con el grupo control (1,5 % frente al 3,1 %,  $p < 0,02$ ). Asimismo, en el grupo de deprescripción se observó un mayor cambio en la HbA1c (0,3 frente a 0,2,  $p < 0,01$ ) y una menor mortalidad por todas las causas (2,3 % frente a 5,6 %,  $p < 0,01$ ), sin diferencias en el riesgo de hiperglucemias ni en el coste de los medicamentos<sup>28</sup>.

### Prevalencia de la deprescripción en diabetes mellitus

La evidencia científica muestra que los niveles de deprescripción son bajos. En la base de los veteranos americanos, con casi 400.000 pacientes > 70 años con diabetes, solo a uno de cada cuatro se le modificó la prescripción a pesar de haberse indicado la desintensificación<sup>29</sup>. En la misma base de datos, se analizaron pacientes con esperanza de vida limitada y/o demencia avanzada que ingresaban en residencias de ancianos, identificando que el 40 % de ellos estaban sobretratados, y a los 90 días se había logrado desintensificar el tratamiento en el 45,5 %, asociándose este procedimiento con valores más bajos de HbA1c y con el uso de fármacos de alto riesgo hipoglucemiante<sup>30</sup>.

Un estudio realizado en Holanda por farmacéuticos comunitarios utilizó un algoritmo para identificar pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, implementando la deprescripción de la medicación cardiometabólica que llevaban pautada (anti-diabéticos, antihipertensivos y estatinas). A los tres meses se

modificó el tratamiento en el 50 % de los pacientes del grupo de intervención: al 48 % se le suspendió o redujo la dosis de, al menos, un medicamento –insulina, sulfonilurea, diurético, betabloqueante, estatina, etc.– en comparación con el 31 % de los pacientes del grupo control ( $p = 0,018$ )<sup>31</sup>.

### La deprescripción como proceso

Dentro de las tareas de la medicina en general y del médico de familia en particular, se encuentra la toma de decisiones compartidas, siempre en el marco de un compromiso ético con las personas que atendemos. En esta línea de la ética de la profesión del médico de familia se encuentra la “crisis” de la deprescripción debido a que, en muchas ocasiones, se prefiere “no cambiar nada o dejarlo como está”, en virtud de un *primum non nocere* mal entendido. Precisamente, lo éticamente correcto es realizar una deprescripción cuando se determina que un tratamiento ya no proporciona beneficios a una persona con una determinada patología. Tener presente la deprescripción en nuestro día a día constituye uno de los principales retos de la medicina en el siglo XXI, dado el aumento de la longevidad de la población, así como del incremento de la fragilidad, no necesariamente en edades avanzadas<sup>32</sup>.

Esta tarea no resulta nada sencilla porque conlleva romper barreras como la de vencer la inercia terapéutica, la reflexión de sopesar los riesgos/beneficios de un tratamiento y la de comunicar correctamente a familiares y pacientes por qué un determinado tratamiento se va a modificar. Por otro lado, los pacientes no siempre están de acuerdo con esta decisión (resistencia al cambio). Una encuesta realizada en Indonesia con 196 personas con DM2 ≥60 años recogió que dos tercios de los pacientes estaban dispuestos a suspender el tratamiento con un fármaco hipoglucemiante, especialmente si la recomendación venía de su médico de familia; sin embargo, aquellos pacientes que utilizaban múltiples medicamentos reguladores de la glucosa tenían menos disposición para dejar de tomarlos ( $p = 0,02$ ), constituyendo este el grupo prioritario para realizar una futura intervención real<sup>33</sup>.

Las personas con DM2 suelen llevar años con tratamientos farmacológicos y son conocedores de su función en la reducción de los niveles de glucosa en sangre y las complicaciones micro y macrovasculares. El conocimiento adquirido se debe a la educación sobre la diabetes que se ha proporcionado a lo largo del tiempo, involucrando a cada paciente como parte activa en el control de su enfermedad metabólica. El desafío para la medicina de hoy es conseguir que también sean parte activa en el proceso de la deprescripción<sup>34</sup>.

La deprescripción no es un único acto médico, sino un proceso de reflexión donde se revisa y se evalúa detalladamente el plan terapéutico de una persona con una determinada patología para sustituir, suspender o modificar la dosis de un fármaco por cualquier causa justificada como puede ser un cambio en las condiciones clínicas del paciente, un cambio en su estado funcional, un ingreso en una residencia, etc.<sup>23</sup>.

Tal proceso se inicia con la identificación de aquellos pacientes susceptibles de desintensificación del tratamiento y/o deprescripción de un determinado fármaco, pudiendo utilizarse herramientas validadas para tal fin como apoyo para los profesionales (médicos y farmacéuticos)<sup>35</sup>.

Es crucial tener en cuenta una serie de aspectos para lograr una deprescripción eficaz, como son las preferencias, los valores y el contexto social del paciente, así como los posibles beneficios, daños, costes e inconvenientes de las diferentes intervenciones (Tabla 2)<sup>34</sup>. Se debe evaluar el estado de salud general del paciente y ser conscientes de dónde se encuentra en el curso de su vida, valorando el impacto a largo plazo del control estricto de la glucemia.

**Tabla 2.** Situaciones en las que considerar la desintensificación del tratamiento farmacológico en el paciente con diabetes mellitus.

Debemos considerar la desintensificación de tratamiento si:
Esperanza de vida corta
Función cognitiva baja
Estado funcional bajo
Preferencia del paciente por cuidados menos intensivos
Elevado número de comorbilidades o gravedad de estas
Larga duración de la diabetes
Complicaciones vasculares
Hipoglucemia y otros eventos adversos de medicamentos
Bajo nivel de recursos y/o apoyo social/familiar/cuidados

Fuente: Adaptada de Aubert CE *et al.*<sup>34</sup>

### ¿Cómo llevamos a la práctica la deprescripción en los pacientes con diabetes y fragilidad?

Las GPC recomiendan la individualización de los objetivos glucémicos, reconociendo la necesidad de objetivos relajados en adultos mayores frágiles<sup>4</sup>, pero hay poca orientación y evidencia sobre cómo deprescribir de forma segura los fármacos en este sector poblacional concreto.

Actualmente, muchas de las GPC apuntan a que la población diana para deprescribir serían personas > 65 años con, al menos, un fármaco hipoglucemiante y en riesgo de presentar hipoglucemias (edad avanzada, control glucémico estricto, múltiples comorbilidades, interacciones farmacológicas, antecedentes de hipoglucemia, función renal alterada o en tratamiento con sulfonilureas o insulina), con riesgo de sufrir otros efectos adversos o para quienes el beneficio del tratamiento es incierto debido a fragilidad, demencia o expectativa de vida limitada. El umbral de la edad es arbitrario dada la falta de correlación entre la edad cronológica y biológica. Otros objetivos además de los comentados, son reducir la carga de la medicación y mantener o mejorar la calidad de vida<sup>36</sup>.

La GPC canadiense se refiere a dos tipos de deprescripción: (1) disminuir dosis o suspender un fármaco y (2) cambiar un fármaco por otro con menor riesgo de hipoglucemias<sup>36</sup>.

Este proceso de deprescripción debe estar “centrado en el paciente” y se debe desarrollar un plan de acción. Aubert *et al.* proponen un modelo sencillo que constaría de diferentes fases (Tabla 3)<sup>34</sup>. Además de deprescribir fármacos hipoglucemiantes, se retiraría aquella medicación que no sea necesaria, siendo interesante recordar la poca evidencia científica en este grupo de pacientes en cuanto al tratamiento con antihipertensivos y/o hipolipemiantes. Otro objetivo es la reducción de las evaluaciones específicas de la diabetes que ya no mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Strain *et al.* hacen una propuesta para deprescribir en pacientes con DM2 y fragilidad en función del grado de esta, y la presencia de comorbilidades que limiten el uso de ciertos fármacos. Además, recomienda reevaluar la fragilidad anualmente y cada tres meses tras la intervención (Tabla 4)<sup>37</sup>.

Hay otra cuestión que preocupa a los profesionales y se refiere al tipo de control que se ha de hacer tras la deprescripción. Farrell *et al.* recomiendan realizar un control diario durante 1-2 semanas y posiblemente aumentar los autoanálisis dado el retraso en la variación de la HbA1c<sup>36</sup>, aunque esto puede comportar una sobrecarga en la atención y puede no ser necesario dada la escasa probabilidad de presentar hiperglucemia sintomática tras una deprescripción moderada. Probablemente, con la medición de la HbA1c unos meses después será suficiente –lo que reduciría el control de glucosa capilar en domicilio– y no ya en el marco de una utilización más eficiente de los recursos, sino en el contexto de mejorar la calidad de vida de las personas<sup>34</sup>. En la misma línea, la ADA recomienda no aumentar los controles en situaciones de final de vida tras la deprescripción, ya que el control glucémico no reduce las hipoglucemias, excepto en pacientes en tratamiento con insulina o sulfonilureas<sup>4</sup>. Asimismo,

**Tabla 3.** Fases del plan de descripción del tratamiento antihiper glucemiante.

<b>1. Identificar problemas relevantes y determinar objetivos de control</b>
<b>2. ¿El paciente es candidato para la deprescripción? Sí/No:</b> a. ¿Los objetivos de control son adecuados a sus características clínicas, sociales y personales? b. ¿Existe mayor riesgo que beneficio en algún fármaco prescrito?
<b>3. Abordar la desintensificación en consulta:</b> a. Indagar el deseo de hacer partícipe de esta decisión a algún familiar y/o cuidador. b. Exponer los riesgos de continuar con el régimen de tratamiento actual. c. Presentar las diferentes opciones y cómo se llevarían cabo. d. Confirmar que el paciente entiende las opciones explicadas.
<b>4. Implementar la deprescripción:</b> c. Acordar el plan. d. Impacto en el control del paciente (control HbA1c a los 3 meses). e. Valorar el bienestar del paciente.

Fuente: Adaptada de Aubert CE *et al.*<sup>34</sup>

**Tabla 4.** Criterios para la deprescripción de antihiper glucemiantes en pacientes según grado de fragilidad.

<b>Saludable/prefrágil/fragilidad leve (deprescribir si HbA1c &lt; 7%)</b>	
	Si IC: suspender pioglitazona y saxagliptina.
	Si FG<30: suspender metformina.
	Cambiar insulina NPH o insulina mixta por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análogos basales (glargina 300 o degludec), reduciendo un 20 % la dosis.</li> <li>• Análogos basales + iSGLT-2 o arGLP-1, reduciendo un 30 % la dosis de insulina y suspendiendo sulfonilureas.</li> </ul>
<b>Fragilidad moderada (deprescribir si HbA1c &lt; 7,5%)</b>	
	Si IC: suspender pioglitazona y saxagliptina.
	Si FG<30: suspender metformina.
	Reducir o suspender sulfonilureas y glitazonas.
	Sospecha de hipoglucemias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir dosis de insulina 20 %.</li> <li>• Cambiar insulina NPH o mixta por análogos basales (glargina 300 o degludec), reduciendo un 20 % la dosis.</li> </ul>
<b>Fragilidad grave</b>	
	Muy grave ante cualquier cifra de HbA1c: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender metformina y arGLP-1 (pérdida de apetito y bajada de peso) → cambiar por iDPP-4.</li> <li>• Suspender glitazonas (riesgo de IC y fracturas) → cambiar por iDPP-4.</li> <li>• Suspender sulfonilureas → riesgo de hipoglucemias.</li> </ul>
	Si HbA1c < 7,5 %: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender iSGLT-2 si no presenta IC.</li> <li>• Cambiar insulina NPH o mixta por iDPP-4 + análogo insulina basal (reduciendo un 20 % la dosis de insulina).</li> </ul>

HbA1c: hemoglobina glicosilada; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; FG: filtrado glomerular. IC: insuficiencia cardíaca; iDPP-4: inhibidores de la dipeptil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: Adaptada de Strain WD *et al.*<sup>37</sup>



en pacientes con comorbilidades asociadas con el aumento en la renovación de glóbulos rojos (hemodiálisis, transfusión reciente o terapia con eritropoyetina) los niveles de HbA1c pueden no ser valorables, pudiendo precisar la utilización de un sensor o punción digital para su control<sup>4</sup>.

A la paciente presentada al inicio le aplicamos las fases propuestas por Aubert *et al.*<sup>34</sup>:

**1. Identificar problemas relevantes:** inicio de deterioro cognitivo, aumento de peso, empeoramiento de la función renal y glucemia en ayunas cercana a 80 mg/dl.

**Objetivos de control:** reducir el riesgo de hipoglucemias, mejorar la función renal, minimizar la progresión de su deterioro cognitivo y simplificar el plan terapéutico.

**2. ¿El paciente es candidato para la deprescripción? Sí.**

– **¿Los objetivos de control son adecuados a sus características clínicas, sociales y personales?** Una HbA1c 6,2% no es adecuada para ella.

– **¿Existe mayor riesgo que beneficio en algún fármaco prescrito?** Sí. El tratamiento con insulina supone un gran riesgo de hipoglucemias. La dosis de metformina debería reducirse a la mitad por el FG de la paciente. Respecto al tratamiento con arGLP-1 en personas mayores ha demostrado beneficios en los ensayos clínicos y en la vida real, puede reducir la polifarmacia y mejorar la adherencia terapéutica<sup>38</sup>.

**3. Abordar la desintensificación en consulta:** explicamos a la paciente y a su hija cómo y por qué resulta perjudicial para su salud en este momento la insulina.

**4. Implementar la deprescripción:** reducimos insulina un 50% y harán autoanálisis en el domicilio para ir reduciendo y, finalmente, suspenderla. En cuanto al empeoramiento de su función renal, una vez confirmada la ERC, existiría un beneficio cardiovascular en mejorar la misma, por lo que estaría indicada la introducción de un fármaco de la familia de los iSGLT-2. Probablemente, con metformina (ajustando dosis a su FG) y un iSGLT-2 será suficiente para su control glucémico, pudiendo retirar también el arGLP-1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med.* 2008 Aug;24(3):455-69, vi.
2. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziener DC, Barnes CS. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001 Nov 6;135(9):825-34.
3. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-Time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes.* 2017 Apr;11(2):105-106.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S216-S229.
5. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus; Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Nov;61(11):2020-6.
6. de Vries ST, Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Denig P. Potential overtreatment and undertreatment of diabetes in different patient age groups in primary care after the introduction of performance measures. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1312-20.
7. Huang ES. Potential Overtreatment of Older, Complex Adults With Diabetes. *JAMA.* 2015 Sep 22-29;314(12):1280-1.
8. Christiaens A, Henrard S, Boland B, Sinclair AJ. Overtreatment of older people with type 2 diabetes-a high impact frequent occurrence in need of a new definition. *Diabet Med.* 2023 Feb;40(2):e14994.
9. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Espósito K. Clinical inertia, reverse clinical inertia, and medication non-adherence in type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2019 May;42(5):495-503.
10. Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr;20(4):1066-1069.
11. Akin S, Bölük C, Ozgur Y, Aladağ N, Geçmez G, Keskin O, et al. Overtreatment and hypoglycemia prevalence in geriatric patients with type-2 diabetes in the turkish population. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Jul-Sep;15(3):311-316.
12. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Mingos K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1116-24.
13. Christiaens A, Baretella O, Del Giovane C, Rodondi N, Knol W, Peters M, Jennings E, O'Mahony D, Spinewine A, Boland B, Henrard S. Association between diabetes overtreatment in older multimorbid patients and clinical outcomes: an ancillary European multicentre study. *Age Ageing.* 2023 Jan 8;52(1):afac320.

14. Christiaens A, Boland B, Germanidis M, Dalleur O, Henrad S. Poor health status, inappropriate glucose-lowering therapy and high one-year mortality in geriatric patients with type 2 diabetes. *BMC Geriatr*. 2020 Sep 24;20(1):367.
15. Bruce DG, Davis WA, Davis TME. Glycaemic control and mortality in older people with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Dec;20(12):2852-2859.
16. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycaemic control. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):356-62.
17. Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of Intensive Glycaemic Management in Older Adults with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jul;66(6):1190-1194.
18. McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Paradox of glycaemic management: multimorbidity, glycaemic control, and high-risk medication use among adults with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Feb;8(1):e001007.
19. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Vlacho 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 Aug 31;11(17):5134. doi: 10.3390/jcm11175134.
20. Rodríguez-Poncelas A, Barrot-de la-Puente J, Coll de Tuero G, López-Arpi C, Vlacho B, Lopéz-Simarro F, et al. Glycaemic control and treatment of type 2 diabetes in adults aged 75 years or older. *Int J Clin Pract*. 2018 Mar;72(3):e13075.
21. Gómez-Huelgas R, Mancera-Romero J, Pérez-Belmonte LM, Luna-Moreno MI, Ruiz del Moral L, Bernal-López MR. Management of type 2 diabetes in very old patients according to glycaemic control and health status. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129: 567-570.
22. Anderson TS, Lee S, Jing B, Fung K, Ngo S, Silvestrini M, et al. Prevalence of Diabetes Medication Intensifications in Older Adults Discharged From US Veterans Health Administration Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3):e201511. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e206250.
23. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;80(6):1254-68.
24. Alharthi M, Wright D, Scott S, Blacklock J. Terms used to describe and define activities undertaken as a result of the medication review process: Do they require standardisation? A systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2023 Apr;45(2):304-319.
25. Deng Z, Thompson W, Korenvain C, Lega IC, Farrell B, Lochnan H, et al. Benefits and Harms of Deprescribing Antihyperglycemics for Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Can J Diabetes*. 2022 Jul;46(5):473-479.
26. Sjöblom P, AndersTengblad, Löfgren UB, Lannering C, Anderberg N, Rosenqvist U, et al. Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Nov;82(2):197-202.
27. 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 Jul;21(7):1668-1679.
28. Hui RL, Chang CC, Niu F, Tang YK, Harano D, Deguzman L, et al. Evaluation of a Pharmacist-Managed Antidiabetic Deprescribing Program in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Aug;25(8):927-934.
29. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus ML, Min LC, et al. Rates of Deintensification of Blood Pressure and Glycemic Medication Treatment Based on Levels of Control and Life Expectancy in Older Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2015 Dec;175(12):1942-9.
30. Niznik JD, Hunnicutt JN, Zhao X, Mor MK, Sileanu F, Aspinall SL, et al. Deintensification of Diabetes Medications among Veterans at the End of Life in VA Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Apr;68(4):736-745.
31. Crutzen S, Baas G, Denig P, Heringa M, Taxis K. Pharmacist-led intervention aimed at deprescribing and appropriate use of cardiometabolic medication among people with type 2 diabetes. *Res Social Adm Pharm*. 2023 May;19(5):783-792.
32. Oktora MP, Kerr KP, Hak E, Denig P. Rates, determinants and success of implementing deprescribing in people with type 2 diabetes: A scoping review. *Diabet Med*. 2021 Feb;38(2):e14408.
33. Oktora MP, Yuniar CT, Amalia L, Abdulah R, Hak E, Denig P. Attitudes towards deprescribing and patient-related factors associated with willingness to stop medication among older patients with type 2 diabetes (T2D) in Indonesia: a cross-sectional survey study. *BMC Geriatr*. 2023 Jan 12;23(1):21.
34. Aubert CE, Lega IC, Bourron O, Train AJ, Kullgren JT. When and how to deintensify type 2 diabetes care. *BMJ*. 2021 Nov 5;375:e066061.
35. Andreassen LM, Kjome RL, Sølvik UØ, Houghton J, Desborough JA. The potential for deprescribing in care home residents with Type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2016 Aug;38(4):977-84.
36. 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 Nov;63(11):832-843.
37. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2021 May;12(5):1227-1247.
38. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. 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 Apr; 174:108737.

