

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO

Saith Hoyos¹, Sandra Caicedo¹
Miguel Germán Borda^{1,3}
Ana María Gómez⁴
Carlos Alberto Cano^{1,2,3}

Resumen

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que causa gran impacto social y económico, por lo que entender las consideraciones especiales para la detección y el tratamiento en el anciano son una necesidad en la práctica médica actual. Previamente no se contaba con un patrón de metas establecidas para el control metabólico en los ancianos, hasta que en el año 2012 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó un consenso de expertos como guía para el manejo individual de los pacientes ancianos en el que se estipularon metas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7,0% en "adultos relativamente saludables", mientras que para aquellos que son frágiles o con una esperanza de vida de menos de 5 años, se propone un objetivo menos exigente del 8%. Como parte del tratamiento se deben tener en cuenta factores como el estado funcional, el mental, las comorbilidades, la polifarmacia, el estado nutricional y las redes de apoyo social. Existen varias opciones de medicamentos entre los que se encuentra la insulina, la metformina y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) los cuales se indican según las necesidades particulares de cada paciente.

Palabras clave

Diabetes Mellitus, tratamiento, anciano, calidad de vida, DPP-4.

1. Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
3. Semillero de investigación en neurociencias y envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
4. Unidad de endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carlos Alberto Cano, ccano@javeriana.edu.co

Abstract

Diabetes mellitus plays an important role due to its rates of morbidity, mortality and social and economical impact.

A better understanding of the aging process and diabetes is imperative in order to target appropriate interventions in the daily clinical practice. However, limited information was available about this topic. In 2012 the American Diabetes Association (ADA) published a consensus of experts to guide the individual management of elderly patients. A goal of A1C <7.0% in "relatively healthy adults" was stipulated, while for those who are frail or with a life expectancy less than five years, was set a target of 8%. As part of treatment should take into account factors such as functional status, mental status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and social support networks. There are several treatment options: healthy lifestyle, insulin, metformin and inhibitors of dipeptidyl peptidase (DPP-4), which should be used according to the particular needs of each patient.

Key words

Diabetes Mellitus, Treatment, Elderly, Quality of life, DPP-4.

Introducción

El envejecimiento en Latinoamérica ha sido acelerado en la última década y es así como el porcentaje de personas de 60 años y más ascendió de un 6 a un 8% (CEPAL 2009). En Colombia encontramos que la población mayor de 60 años corresponde al 10% y con un crecimiento acelerado, en especial en la ciudades capitales. Una consecuencia de este fenómeno es la mayor prevalencia de enfermedades crónicas discapacitantes, las cuales deterioran la calidad de vida de los ancianos y, entre ellas, ocupando un lugar muy importante por su alta prevalencia, está la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 (1).

En Colombia el estudio de "Salud, Bienestar y envejecimiento, SABE, Bogotá", reportó una prevalencia de DM del 17.5%, siendo esta alta en comparación con otros países de la región quienes han tenido cifras elevadas como por ejemplo México, en cuya encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006), la prevalencia fue del 15.4% en hombres y 19.6% en las mujeres (2); en EE UU más del 25% de la población mayor de 65 años tiene DM (3). Una explicación fisiopatológica de este fenómeno está dada por los efectos combinados del aumento en la resistencia a la insulina y la alteración de la función de los islotes pancreáticos que acompañan el envejecimiento (4).

La DM en los ancianos está relacionada con mayor mortalidad, reduce el estado funcional, aumenta el riesgo de institucionalización y de complicaciones entre las que encontramos las altas tasas de amputación de las extremidades inferiores, eventos coronarios, deterioro visual, y enfermedad renal (4). Es de resaltar que entre los mayores de 75 años aumentan al doble las visitas a las salas de

emergencia por hipoglucemia, en contraste con la población en general con diabetes (5).

Previamente no se contaba con un patrón de metas establecidas para el control metabólico en los ancianos con DM; sin embargo, en el año 2012 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó un consenso de expertos como guía para el manejo individual de los pacientes ancianos (5).

Revisaremos a continuación los aspectos más importantes en el diagnóstico y tratamiento de los ancianos con DM tipo dos.

Detección y diagnóstico

La ADA recomienda que los adultos con sobrepeso, factores de riesgo cardiovasculares y todos los mayores de 45 años deben ser estudiados entre 1-3 años, mediante una prueba de glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c) o pruebas de tolerancia oral a la glucosa (5).

Los beneficios de la identificación de la prediabetes y la DM tipo 2 en los adultos mayores asintomáticos dependen de intervenciones preventivas primarias o secundarias que probablemente sean eficaces si se tienen en cuenta aspectos como el estado funcional, las comorbilidades y la expectativa de vida de los pacientes. La mayoría estaría de acuerdo en que a un anciano funcional en general de 66 años de edad, se le debe ofrecer detección de DM ya que las intervenciones para prevenir sus complicaciones serían costo-beneficiosas (3). La ADA también considera que, en contraste, la búsqueda de prediabetes o diabetes tipo 2 temprana en un individuo de 95 años de edad con demencia avanzada sería poco probable que proporcione beneficios (5).

Tratamiento

Control glucémico

El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), proporcionó información de los beneficios del control de la glucemia sobre las complicaciones microvasculares; reclutó pacientes de mediana edad con DM tipo 2 con diagnóstico reciente, pero excluyó a los mayores de 65 años. Se evidenciaron beneficios microvasculares durante el post-proceso de seguimiento, y surgieron reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad y en infarto al miocardio, refiriendo este resultado como el "efecto legado" del control glucémico temprano (7).

El control de la glucosa del ensayo ACCORD se suspendió después de aproximadamente 3 años a causa de las muertes excesivas en el grupo de control intensivo de la glucosa (8). Un estudio de la Base de Datos del Reino Unido General Practice Research mostró que los pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 50 años (edad media 64 años) cuyo tratamiento se ha intensificado desde la monoterapia oral, mostró una asociación en forma de U entre HbA1c y la

mortalidad, con una tasa más baja de riesgo de muerte en un nivel de HbA1c de 7,5% (9). Valores bajos y altos de HbA1c estuvieron asociados con mayor mortalidad por todas las causas y por los eventos cardíacos (9). Otro estudio evidenció que la mortalidad tenía una relación en forma de U con HbA1c comparando el riesgo de mortalidad con valores < 6,0%, y > 11,0%, no obstante el riesgo de cualquier punto final (complicación o muerte) fue significativamente superior con HbA1c > 8,0% (10).

En colaboración con la ADA y otras organizaciones médicas, la California Health Care Foundation / American Geriatrics Society publicó un panel de directrices para mejorar la atención de los ancianos con DM en el año 2003. Una proporción significativa de las recomendaciones se refiere a síndromes geriátricos, y aspectos más destacados de la diabetes incluyen recomendaciones específicas con metas de HbA1c <7,0% en "adultos relativamente saludables", mientras que para aquellos que son frágiles o con una expectativa de vida menor a 5 años, un objetivo menos exigente sería como del 8% (13).

Objetivos para el control glucémico en ancianos

1. Los adultos mayores que son funcionales, cognitivamente intactos, y que tienen una expectativa de vida alta, deben recibir manejo de la DM igual que los adultos más jóvenes.
2. Los objetivos glucémicos para los ancianos que no cumplan los criterios anteriores podrán ajustarse con criterios individualizados para evitar hipo o hiperglucemia sintomática.
3. Otros factores de riesgo cardiovascular deberían ser tratados en los adultos mayores con la consideración del tiempo de evolución y el contexto individual del paciente.
4. El tratamiento de la hipertensión se indica en prácticamente todos los ancianos, los lípidos y la terapia con aspirina puede beneficiar a aquellos con expectativa de vida por lo menos igual al período de tiempo de ensayos de prevención primaria o secundaria.
5. La detección de complicaciones de la DM se debe individualizar en personas mayores, prestando especial atención a las complicaciones que llevan a la discapacidad funcional.
6. Los objetivos de la ADA para el control glucémico no mencionan específicamente la edad. La recomendación para muchos adultos es una HbA1c <7%, pero las metas son menos rigurosas para las personas con una expectativa de vida limitada, complicaciones avanzadas de la diabetes, o extensas comorbilidades (5).

Las guías europeas refieren que el tratamiento de pacientes mayores de 70 años debe basarse en la relación riesgo/beneficio de la intervención y factores de vulnerabilidad como hipoglucemia, capacidad de autogestión, la presencia o ausencia de otras patologías, estado cognitivo y la expectativa de vida.

Hay recomendaciones para llevar a cabo evaluaciones anuales del estado funcional (global / físico, cognitivo, afectivo) utilizando instrumentos validados para evitar el uso de hipoglucemiantes orales como la glibenclamida, debido a su alto riesgo de hipoglucemia en esta población y para calcular el riesgo cardiovascular en todos los pacientes menores de 85 años de edad. Las metas propuestas de HbA1c son basadas en la edad y la comorbilidad. Un rango de 7-7,5% se recomienda para los pacientes mayores con DM tipo 2 sin comorbilidades importantes y 7.6 a 8.5% para los pacientes frágiles (enfermedad dependiente, multisistémica, atención domiciliaria a hogar geriátrico, incluyendo aquellos con demencia), donde el riesgo de hipoglucemia puede ser alto y la probabilidad de beneficio relativamente bajo.

Consideraciones especiales en el tratamiento de Diabetes Mellitus en pacientes ancianos

Comorbilidades y síndromes geriátricos

La DM está asociada con mayor riesgo de varias condiciones médicas coexistentes en los ancianos que van desde las clásicas enfermedades cardiovasculares por componentes micro y macrovasculares, hasta los síndromes geriátricos, afectando la capacidad y habilidad del autocuidado, con resultados negativos sobre la salud global y la calidad de vida (5,11,12).

A. Disfunción cognitiva

Estudios longitudinales demuestran que las personas diabéticas tienen un riesgo muy incrementado para desarrollar demencia neurodegenerativa tipo Alzheimer y demencias vasculares en comparación con personas de la misma edad no diabéticas (14,47). Estudios transversales por su parte muestran que la severidad de la disfunción cognoscitiva se asocia principalmente con la duración de la DM y el mal control metabólico (47). En el ensayo ACCORD, ni el control glucémico intensivo, ni el de la presión arterial a un objetivo de presión arterial sistólica <120 mmHg, fue significativo para prevenir un deterioro de la función cerebral (14). Estudios transversales han demostrado una asociación entre la hiperglucemia e hipoglucemia y deterioro cognitivo (16,47).

B. Deterioro funcional

El envejecimiento y la diabetes son factores de riesgo para el deterioro funcional, y probablemente, como respuesta a una menor actividad física, este deterioro se agudiza (17,18). Otras condiciones médicas que acompañan a la diabetes, como la enfermedad coronaria, la obesidad, la enfermedad degenerativa de las articulaciones, la depresión, el ictus y la discapacidad visual tienen un impacto negativo en la actividad física y la funcionalidad (19).

C. Caídas y fracturas

El envejecimiento, la DM y las condiciones geriátricas influyen en el funcionamiento, asociándose con mayor riesgo de caídas y fracturas (20, 21). Las mujeres con diabetes tienen un riesgo mayor de fracturas de cadera y fracturas proximales de húmero comparadas con personas similares, ajustadas por edad (20). Es importante evaluar los riesgos de caídas y realizar periódicamente una evaluación funcional en los ancianos con DM (22).

D. Polifarmacia

Los adultos mayores con diabetes tienen un alto consumo de medicamentos, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios e interacciones fármaco a fármaco (23,24). La polifarmacia se define como el uso de seis o más medicamentos de prescripción, lo cual se asocia con un mayor riesgo de caídas en las personas mayores (25).

E. Depresión

La DM está asociada con una alta prevalencia de depresión (26) y en caso de no ser tratada, puede conducir a problemas con el auto-cuidado y con la implementación de estilos de vida saludables, por lo que esta entidad clínica se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y demencia (27,28). Herramientas clínicas, como la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (29) se pueden utilizar para evaluar periódicamente a ancianos con diabetes.

F. Visión y audición

Deficiencias sensoriales se deben considerar al educar a los adultos mayores y el apoyo a su auto-cuidado. Casi uno de cada cinco estadounidenses adultos mayores con deterioro visual padece diabetes (30). La discapacidad auditiva tanto de alta - baja y media frecuencia del sonido es aproximadamente dos veces más frecuente en las personas con DM (31).

G. Nutrición

La alimentación excesivamente restrictiva, puede ser un riesgo adicional para los ancianos con DM. El sobrepeso y la obesidad son prevalentes entre los adultos mayores. El índice de Masa corporal (IMC) puede no ser un indicador preciso del grado de adiposidad en algunos adultos mayores debido a los cambios en la composición corporal con el envejecimiento (32). La sarcopenia puede ocurrir en ancianos aun con obesidad y esta última disminuye la función física aumentando el riesgo de fragilidad (33). La pérdida de peso intencional por sobrepeso y obesidad podrían empeorar la sarcopenia, la densidad mineral ósea y los déficits nutricionales en los ancianos (34,35).

Aspectos específicos de la farmacoterapia

Edad

Los ancianos tienen un mayor riesgo de eventos adversos por medicamentos, por cambios asociados a la edad en la farmacocinética y farmacodinamia. Estos cambios pueden traducirse en un mayor riesgo de hipoglucemia, la posible necesidad de dosis reducidas y atención a la función renal para reducir al mínimo los efectos secundarios (36,37).

Hipoglucemiantes en los adultos mayores

La DM tipo 2 con inicio tardío se caracteriza por defectos importantes en la función de células B, aspecto éste que se sugiere como la diana en la atención terapéutica, preservando la liberación de insulina, así como el enfoque tradicional en la sobreproducción hepática de glucosa y resistencia a la insulina (38).

Por lo general el tratamiento farmacológico inicial es un hipoglucemiante oral; esta elección estará guiada, según la seguridad, tolerabilidad, bajo riesgo de hipoglucemia, costo, facilidad en la administración, compromiso renal y hepático. Muchas veces es necesaria una terapia combinada para llegar a los objetivos del manejo; y cuando esta última es insuficiente, la insulino terapia es una muy buena opción de tratamiento (39).

La metformina se considera a menudo la terapia de primera línea en la DM tipo 2, iniciando a dosis bajas. Dado su bajo riesgo de hipoglucemia puede ser beneficiosa para los adultos mayores, pero la intolerancia gastrointestinal, la pérdida de peso, y la enfermedad renal, pueden ser perjudiciales, en especial en pacientes frágiles y mayores de 80 años (39,40,41).

Las sulfonilúreas son medicamentos de bajo costo, pero el riesgo de hipoglucemia son un problema para los ancianos. La glibenclamida tiene el riesgo más alto hipoglucemia y no debe ser prescrito (39,41,42).

Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa - 4 (DPP-4). Son útiles para la hiperglucemia posprandial, con poco riesgo de hipoglucemia, son bien tolerados, además de que se pueden combinar con otros hipoglucemiantes e insulinas y no presentan eventos adversos como aumento de peso, retención de líquidos, ni tampoco alteran el metabolismo óseo, lo que sugiere posibles beneficios para los pacientes ancianos. De hecho, un ejemplo de tolerabilidad de estos fármacos es la sitagliptina, la cual tiene estudios en mayores de 65 años de hasta 2 años de seguimiento con buena adherencia y tasas de eventos adversos similares al placebo (39,41,43,44,47).

La literatura médica informa que las personas con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de deterioro cognoscitivo por la hiperglucemia en ayunas, la hiperglucemia crónica y por los episodios de hipoglucemia. Los DPP-4 han demostrado que en

aquellas personas con deterioro cognoscitivo leve (DCL) y diabetes, al disminuir los episodios de hipoglucemia y la variabilidad de la hiperglucemia crónica, protegen contra un rápido deterioro cognitivo (43,47).

Otro beneficio de este tipo de hipoglucemiante es la utilización del caso de la linagliptina en pacientes con falla renal crónica, dado a que es un medicamento que no necesita ajuste para la insuficiencia renal, por su eliminación por vía biliar (45,46).

La terapia con insulina. La insulino terapia se utiliza cuando la monoterapia o terapia combinada con hipoglucemiantes orales no logra alcanzar el objetivo glucémico. La insulina debe iniciarse a bajas dosis. Un análogo de insulina basal (glargina y detemir) se pueden adicionar al manejo oral cuando se tenga hiperglucemia en ayunas. Pero si el caso es la hiperglucemia postprandial, la cual es la principal causa del aumento de los niveles HbA1c, lo más indicado es un análogo de insulina de acción rápida (aspart, lispro, glulisina) previo a las comidas principales. (39, 41,42).

Conclusión

Debido a que la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 está aumentando en todo el mundo, por el aumento del sobrepeso y la obesidad, este incremento se refleja también en la población de edad avanzada, ya que datos en los EEUU reflejan que 26 millones de estadounidenses presentan diabetes, y aproximadamente el 27% son mayores de 65 años, lo que sumado al fenómeno del envejecimiento poblacional, hace que estas cifras sigan creciendo de manera exponencial; impactando notablemente a la población adulta mayor dependiendo además de si es una DM de inicio reciente o una DM crónica donde la carga micro y macrovascular, y el control metabólico afectarán la historia natural de la enfermedad (47,48). Esta carga cardiovascular es importante para observar las consecuencias de esta patología en los ancianos, principalmente en su impacto sobre la funcionalidad, el compromiso físico e incluso el cognitivo (47,49,50).

Las metas actuales de HbA1c son de <7,0% en "adultos relativamente saludables", mientras que para aquellos que son frágiles o con una expectativa de vida de menos de 5 años, el objetivo es menos exigente, siendo del 8%. Como parte del tratamiento se deben tener en cuenta factores como el estado funcional, el estado mental, las comorbilidades, la polifarmacia, el estado nutricional y las redes de apoyo social. Existen varias opciones de medicamentos entre las cuales está la insulina, la metformina y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) los cuales se indican según las necesidades particulares de cada paciente (39,47).

Ante la aparición de la epidemia de diabetes mellitus en el mundo es necesario el estudio detallado en edades avanzadas, teniendo en cuenta la correlación entre el control metabólico, el estado funcional, la calidad de vida, la autopercepción de salud, la tasa de complicaciones y la mortalidad. Un número limitado de ensayos clínicos en DM tipo 2 es la base del conocimiento actual para demostrar el impacto

de la disminución de la glucosa en las complicaciones microvasculares, cardiovasculares y la mortalidad. Sin embargo si bien estos estudios han proporcionado datos aplicables sobre el control de la glicemia en la población anciana con diabetes no son suficientes y se requieren más estudios (5).

Bibliografía

1. Estado mundial de las personas mayores 2002. Help Age International 2002.
2. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Morales-Ruán C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Publica Mex* 2008;50:383-389.
3. Centers for Disease Control and Prevention National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2011. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
4. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(Suppl. Guidelines):S265–S280.
5. Diabetes in Older Adults. Sue Kirkman MD, Consensus Report. *Diabetes Care* October 25, 2012.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEngl JMed* 2008;358:2545–2559.
9. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481–489
10. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2011;34:1329– 1336.
11. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care* 2006;29:725–731.
12. Laiteerapong N, Huang ES, Chin MH. Prioritization of care in adults with diabetes and comorbidity. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:69–87.
13. U.S. Department of Veterans Affairs. VA/DOD Clinical Practice Guidelines: Management of Diabetes Mellitus in Primary Care (2010). Available from www.healthquality.va.gov/Diabetes_Mellitus.asp. Accessed 27 September 2012.

14. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2009;4:e4144.
15. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 Diabetes (ACCORD MIND): a randomized open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977.
16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–1572.
17. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61–67.
18. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000. National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27: 1591–159.
19. Volpato S, Blaum C, Resnick H, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower extremity disability: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2002; 25:678–683.
20. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the Women's Health and Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60: 1539–1545.
21. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749–1754.
22. The American Geriatrics Society. AGS/BGS clinical practice guideline: prevention of falls in older persons (2010).
23. Dailey G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2011;33:665–678.
24. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:123–132.
25. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multiethnic population of adult type-2 diabetes patients: the Diabetes and Aging Study.
26. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53: 2480–2486.
27. Katon W, Lyles CR, Parker MM, Karter AJ, Huang ES, Whitmer RA. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:410–417.

28. Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2668–2672.
29. Montorio I, Izal M. The Geriatric Depression Scale: a review of its development and utility. *Int Psychogeriatr* 1996;8:103–112.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Vision Health Initiative. Available from www.cdc.gov/visionhealth/data/index.htm. Accessed 27 September 2012.
31. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med* 2008;149:1–10.
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. 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.
34. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008;12:487–491.
35. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr* 2006;136:1453–1456.
36. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–1437.
37. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:751–755.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379.
39. Nidhi Bansal, Ruban Dhaliwal, Ruth S. Weinstock, Management of Diabetes in the Elderly, *Med Clin N Am* 99 (2015) 351–377.
40. KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–1437.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. The Management of Type 2 Diabetes: 2010 NICE Guidelines. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. Accessed 27 September 2012.
42. 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;60:616–631.
43. Maria Rosaria Rizzo, Michelangela Barbieri, Virginia Boccardi, Edith Angellotti, Raffaele Marfella, and Giuseppe Paolisso. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors have protective effect on Cognitive Impairment in aged diabetic patients with Mild Cognitive Impairment. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 September;69(9):1122–1131 doi:10.1093/gerona/glu032.

44. Elizabeth M. Round, Samuel S. Engel, Gregory T. Golm, Michael J. Davies, Keith D. Kaufman, Barry J. Goldstein, Safety of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of 25 Clinical Studies, *Drugs Aging* (2014) 31:203–214.
45. Richard E. Pratley. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes, *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 1109–111.
46. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Anthony H Barnett, Holger Huisman, Russell Jones, Maximilian von Eynatten, Sanjay Patel, Hans-Juergen Woerle, *Lancet* 2013; 382: 1413–23.
47. Arie Ben Yehuda, Adar Zinger, Samuel Durso The older patient with diabetes: a practical approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 88–95 DOI: 10.1002/dmrr.2485
48. Centers for Disease Control and Prevention. Crude and age-adjusted percentage of civilian, on institutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2011. *Diabetes data & trends* 2013.
49. Gerardo Moreno and Carol M. Mangione, MD, Management of Cardiovascular Disease Risk Factors in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: 2002–2012 Literature Review, *JAGS* 61:2027–2037, 2013.
50. Annemarie Koster, Laura A. Schaap. The effect of Type 2 Diabetes on body composition of older adults. *Clin Geriatr Med* 31 (2015) 41–49.