

DIABETES MELLITUS Y SU MANEJO EN ESCENARIOS DIFÍCILES

Diabetes mellitus and its management in difficult scenarios

Diana Cristina Varela^a, Mabel Dahiana Roldán^b, Santiago Castañeda Palacio^c,
Lina María Martínez^d y José Luis Torres^e

Recibido: 8 de agosto, 2022 • Aprobado: 6 de noviembre, 2022

Cómo citar: Varela DC, Dahiana Roldán M, Castañeda Palacio S, Martínez LM, Torres JL. Diabetes mellitus y su manejo en escenarios difíciles. *cysa* [Internet]. 3 de junio de 2023 [citado 2 de junio de 2023];7(2):31-40. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2847>

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus se produce por la alteración en el metabolismo de los carbohidratos, su prevalencia viene en aumento debido al incremento en la tasa de obesidad y los cambios en los hábitos nutricionales. En Colombia, alrededor de 8,36 % de la población padece diabetes tipo 2 y menos del 1 % diabetes tipo 1.

Metodología: se seleccionaron 51 artículos sobre diabetes y diferentes escenarios clínicos, publicados en su mayoría entre los años 2015-2021.

Resultados: en los pacientes con enfermedad hepática crónica, se aumenta la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa; por esto, deben ser tratados en primera instancia con metformina o insulinas. En los diabéticos el riesgo cardiovascular se incrementa tanto para infarto como para accidente cerebrovascular. En estos, se puede realizar tratamiento con metformina, empagliflozina, entre otros. Los pacientes con falla renal tienen mayor riesgo de hipoglucemia por el metabolismo prolongado de la insulina como consecuencia de la filtración glomerular, en estos son útiles medicamentos como liraglutide y sus similares.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is caused by alterations in carbohydrate metabolism and its prevalence is increasing due to the increase in the rate of obesity and changes in nutritional habits. In Colombia, about 8.36% of the population suffers from type 2 diabetes and less than 1% from type 1 diabetes.

Methods: Fifty-one articles were selected, on diabetes and different clinical scenarios, mostly published between 2015-2021.

Results: In patients with chronic liver disease, insulin resistance and glucose intolerance are increased; therefore, they should be treated in the first instance with Metformin or Insulin. In diabetics, cardiovascular risk is increased for both infarction and stroke. In these patients, treatment can be performed with Metformin, Empagliflozin, among others. Patients with renal failure have a higher risk of hypoglycemia due to prolonged insulin metabolism as a consequence of glomerular filtration; medications such as Liraglutide and similar drugs are useful in these patients.

^a Médica internista. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Medellín, Colombia. ORCID: 0000-0002-6935-9615, Correo-e: diana.varela@upb.edu.co

^b Médica general. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. ORCID: 0000-0001-5226-2393 Correo-e: mabel.roldan@upb.edu.co

^c Estudiante de medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud. ORCID: 0000-0002-9900-8402 Correo-e: santiago.castanedap@upb.edu.co

^d Bacterióloga. Especialista en Hematología. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. ORCID: 0000-0002-9555-0843, Correo-e: linam.martinez@upb.edu.co

^e Médico internista. Endocrinólogo. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. ORCID: 0000-0003-0666-7159, Correo-e: jose.torresg@upb.edu.co



Conclusión: existen múltiples escenarios clínicos que se presentan en conjunto con la diabetes mellitus. Se deben tener en cuenta las múltiples comorbilidades de los pacientes al momento de instaurar un tratamiento y sus diferentes determinantes, para garantizar su efectividad.

Palabras clave: diabetes mellitus; calidad de vida; enfermedad renal; fallo hepático.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad producida por una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, su prevalencia viene en aumento debido al incremento en la tasa de obesidad y los cambios en los hábitos nutricionales¹. En Colombia, alrededor de 8,36 % de la población padece DM tipo 2 (DM2) y menos del 1 % DM tipo 1 (DM1), aunque varía según el rango poblacional y el criterio diagnóstico. En general, para Colombia, uno de cada 14 adultos tiene diagnóstico de DM, siendo la causa en 7,2 % de las muertes en el país, entre 20 y 79 años².

Dentro de los aspectos fisiopatológicos de la DM se encuentra la disminución de insulina por parte de las células beta del páncreas, lo que predispone a los pacientes a hiperglicemia³. Mientras tanto, en el hígado se incrementa la secreción de glucosa y en el intestino se presenta resistencia a las hormonas incretinas, como el péptido similar al glucagón 1 (GLP1) y el péptido insulínico, dependiente de glucosa (GIP)¹. En el tejido adiposo se incrementa la lipólisis, que aumenta la concentración del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), proteína C reactiva (PCR) y ciertas interleucinas que producen resistencia periférica a la insulina⁴.

Una de las principales dificultades que se presentan al momento de tratar a los pacientes con DM es la presencia de comorbilidades. Muchos de los pacientes presentan al menos una comorbilidad asociada y, al menos, 40 % presenta como mínimo tres comorbi-

Conclusion: There are multiple clinical scenarios that occur in conjunction with diabetes mellitus. The multiple comorbidities of patients should be taken into account when instituting treatment and its different determinants to ensure the effectiveness of the treatment to be appropriate for the patients.

Keywords: diabetes mellitus; quality of life; renal disease; liver failure.

lidades. Algunas de gran importancia son: hipertensión arterial (HTA), entre 25 % y 71.3 %; sobrepeso en 36.4 %; obesidad, entre 20.7 % y 27.3 %, y tabaquismo en 9.3 % y 30.5 %.⁵ Además, el 50.6 % de los pacientes presenta enfermedad renal crónica, dislipidemia en 65.3 %, 18 % de enfermedad coronaria, 15.6 % en enfermedad cerebrovascular y otras complicaciones.⁶

Se ha encontrado que el manejo de los pacientes con DM en 64 % de los casos es realizado por un médico internista, 24 % por médico endocrinólogo, 18 % por el médico general del grupo familiar e, incluso, que 14 % no contaba con un control y seguimiento constante de la enfermedad⁶.

La DM también afecta la calidad de vida de los pacientes, por lo anterior, es importante tener en cuenta este aspecto al momento de abordar cualquier paciente con esta enfermedad, debido a que afecta aspectos psicológicos, físicos, espirituales y sociales. Algunos ejemplos son la falta de apoyo familiar, depresión, trastornos alimenticios, entre muchos otros⁷⁻⁹.

Por lo anterior, es importante conocer los aspectos sobre la enfermedad y los diferentes escenarios en los que se pueden presentar los pacientes con DM. El objetivo es realizar una revisión de tema acerca de la diabetes mellitus, los principales escenarios asociados y los diferentes esquemas de manejo en cada uno de estos.

Metodología

Se realizó una búsqueda de literatura médica de tipo artículo de investigación en las bases de datos PubMed, Lilacs, Embase, Medline, y Scielo. Los términos usados para la búsqueda fueron: diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad hepática y esteroides. Se seleccionaron 51 artículos publicados sobre el tema, en su mayoría, entre los años 2015-2021.

Diabetes mellitus en escenarios difíciles

Pacientes con enfermedad hepática

El hígado es el responsable de mantener en equilibrio los niveles de glicemia mediante la gluconeogénesis y la glucogenólisis. En los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) se presenta aumento en la resistencia a la insulina, junto con intolerancia a la glucosa. Se ha reportado que la tasa de intolerancia a la glucosa se puede observar en hasta 80 % de los pacientes con EHC. También, en cerca de 96 % de los pacientes con cirrosis hepática (CH) se puede encontrar intolerancia a la glucosa¹⁰⁻¹².

Tanto la insulina como la metformina pueden utilizarse como opciones en la primera línea de tratamiento de DM en EHC. La primera no posee metabolismo hepático y su excreción es por vía renal, y se debe tener en cuenta la acidosis láctica como principal efecto adverso en estos pacientes^{10,13}. Por otro lado, los inhibidores de alfa glucosidasa (IAG) tienen acción y metabolismo en el tracto gastrointestinal (TGI), por lo que son otra opción de tratamiento en pacientes con EHC¹⁴.

Los inhibidores de SGLT2, por su parte, son metabolizados a nivel hepático, principalmente a través de la glucuronidación y se eliminan en pequeñas proporciones por vía renal. Basado en la evidencia reportada en la literatura, las recomendaciones de su uso se presentan en la tabla 1^{10, 15, 16}.

Tabla 1. Recomendaciones de uso de los SGLT2 en pacientes con enfermedad hepática crónica

Child-Pugh	Recomendación
Clase A	El uso de SGLT2 es seguro
Clase B	El uso de SGLT2 debe hacerse con precaución
Clase C	Está contraindicado el uso de SGLT2*

Nota: *su uso está contraindicado en falla hepática severa.

Fuente: elaboración propia.

Con relación a los análogos de GLP-1 se debe tener precaución en el uso en estos pacientes. El estudio LEAN de Liraglutide demostró que el uso de este medicamento reduce la progresión de fibrosis y la infiltración de los hepatocitos¹⁷.

Diabetes mellitus en el paciente con riesgo cardiovascular

La asociación entre diabetes y el incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) está bien establecida^{18, 19}. Este, se duplica con el diagnóstico de diabetes, y se ha visto un aumento entre 50-80 % de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular con base al riesgo relativo, en comparación con pacientes sin diabetes. Algunos factores que favorecen la DM son obesidad, HTA, hipercolesterolemia y disfunción endotelial²⁰.

Dentro de las estrategias de manejo, la metformina es el tratamiento de primera línea, después del fracaso

en las medidas no farmacológicas. Esta ha demostrado reducción en el riesgo cardiovascular (RCV)²¹. Por otro lado, los inhibidores de SGLT2 han demostrado ser efectivos, tanto a corto como a mediano plazo en el tratamiento de hiperglicemia en pacientes con ECV.²² En el estudio EMPA-REG OUTCOME, que evaluó los efectos de la Empagliflozina a largo plazo, se encontró que esta reduce hasta en 14 % la muerte cardiovascular, los infartos no fatales y los accidentes cerebrovasculares (ACV) no fatales²³. Además, una reducción del riesgo relativo del 38 % para mortalidad cardiovascular y una reducción del 35 % del riesgo de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca²³.

Por otro lado, los análogos de GLP-1 han demostrado disminuir el peso, los niveles de presión arterial (PA), tanto sistólica como diastólica; también, la disminución de ECV²⁴. En el estudio LEADER, en donde se evaluó el Liraglutide, se demostró la reducción del 13 % en los eventos cardiovasculares en el grupo de la intervención, en comparación con el grupo control²⁵.

Diabetes mellitus y falla renal

En los pacientes con DM y enfermedad renal crónica (ERC) se disminuye el metabolismo renal de la insulina que es administrada de forma exógena, lo que aumenta su vida media por disminución en la filtración²⁶. Por lo anterior, los pacientes con DM y ERC tienen mayor riesgo de presentar episodios de hipoglicemia en comparación con los pacientes que no tienen ERC. Con base en esto, y debido a que las sulfonamidas presentan mayor riesgo de hipoglicemia, se deben evitar en el tratamiento de este tipo de pacientes; solo se recomienda el uso de Glipizida, que tiene un efecto más prolongado²⁷.

Se ha demostrado que el uso de Liraglutide, agonista de GLP-1, puede ser más conveniente para los pacientes con ERC, en comparación con otros como el Exenatide. Lo anterior debido a que Liraglutide no

posee excreción urinaria, por lo que la reducción de la función renal no tiene efectos sobre su farmacocinética^{25,28}. En el ensayo clínico LEADER con Liraglutide el resultado renal secundario fue un desenlace combinado (macro albuminuria persistente de nueva aparición, duplicación persistente del nivel de creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por enfermedad renal). El uso de Liraglutide disminuyó en un 22 % (HR 0,78; IC 95 %, 0,67-0,92) la presentación de estos eventos, principalmente la macro albuminuria, sin aumentar los efectos adversos^{25,28}.

También, el Liraglutide demostró la reducción en la progresión de la falla renal en comparación con el grupo de control²⁵. En el estudio ELIXA se demostró que Lixisenatide tiene menor asociación con macro albuminuria en estadios iniciales, pero no impactó la disminución de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) o en la duplicación de la creatinina sérica²⁹.

En el estudio EMPA-REG OUTCOME se encontró la reducción en 39 % en la incidencia o empeoramiento de la nefropatía, 38 % en la progresión a macro albuminuria, 44 % en duplicar las cifras de creatinina sérica con disminución de la TFG <45 ml/min³⁰. En los pacientes con DM2, por el incremento de receptores SGLT2, se genera un aumento en la filtración renal, promoviendo la aparición de microalbuminuria con posterior descenso de la TFG. Así mismo, los inhibidores de SGLT2 se consideran nefroprotectores por la inducción de natriuresis que produce la vasoconstricción de la arteriola aferente³¹.

Diabetes mellitus en la vejez o adulto mayor

La DM es considerada como una patología propia de los adultos mayores, siendo la tercera causa de muerte en personas entre 65 y 74 años. La DM en las personas ancianas se ha relacionado con incontinencia urinaria, déficit visual, caídas, deterioro funcional y fragilidad, todos ellos síndromes geriátricos clásicos³².

Factores de riesgo, síndromes geriátricos y complicaciones que comprometen la diabetes mellitus del adulto mayor

Síndrome de fragilidad: deterioro multisistémico y vulnerabilidad progresiva que se relacionan con eventos adversos³³. El estado inflamatorio crónico que produce se asocia con resistencia a la insulina, que lleva a disfunción endotelial, estado procoagulante y aterosclerosis³⁴.

Polifarmacia es el consumo de múltiples fármacos, asociado con el uso de hierbas y homeopatía. La DM es una de las enfermedades que más polifarmacia presenta. Los pacientes con deterioro cognitivo tienen mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética u otra complicación microvascular, así como depresión, caídas y síndrome de fragilidad³³.

Aunque el tratamiento de la diabetes en el anciano representa un problema de salud pública, no ha sido lo suficientemente atendido y la investigación en esta población es limitada. Por lo anterior, el manejo de la DM en la vejez tiene desafíos diferentes a los que se presentan en otros grupos de edad, puesto que se duplica el riesgo de deterioro funcional; por esto, es importante tener en cuenta aspectos como expectativa de vida, estado funcional y mental, presencia de depresión, situación social, uso de otros fármacos y comorbilidades, entre otros³⁵.

Los objetivos que se pretenden lograr con el tratamiento de la DM en el anciano incluyen evitar discapacidad o su progresión, prevenir efectos secundarios que afecten la calidad de vida y hacer un control general e integrado de la enfermedad³⁵.

Aspectos para recordar en el manejo del adulto mayor con diabetes mellitus

Siempre que se ordene un nuevo medicamento, tanto el paciente como el cuidador deben ser informados

con precisión del nombre, posología, posibles efectos adversos (Tabla 2) y necesidad de reajuste de la dosis³³.

Tabla 2. Uso de medicamentos para tratar la hiperglicemia en pacientes mayores³⁶⁻⁴¹

Clase de medicamento	Uso en adultos mayores
Insulina	Puede causar hipoglicemia.
Metformina	Puede causar intolerancia gastrointestinal.
Sulfonilurea	Principal causa de hipoglicemia. Puede causar aumento de peso. Evitar la gliburida.
Inhibidores DPP-4	No causa hipoglicemia, efecto neutro en el peso.
Inhibidores SGLT2	No causa hipoglicemia. La Empagliflozina puede reducir los eventos cardiovasculares y la progresión de la ERC. Disminuye los efectos adversos en pacientes mayores. Canagliflozina puede aumentar riesgo de fracturas. Se ha asociado con un mayor riesgo de amputaciones. Puede causar raramente cetoacidosis.
Agonistas del receptor GLP-1	No causa hipoglicemia. Puede causar efectos secundarios gastrointestinales.

Fuente: elaboración propia.

Diabetes mellitus en pacientes con enfermedad renal crónica

Terapia con hemodiálisis

Se deben tener en cuenta algunas consideraciones para el manejo farmacológico de la hiperglicemia en estos pacientes, ya que la insulina exógena se metaboliza en el riñón, pero cuando hay un deterioro de la función renal, la vida media de la insulina se prolonga debido a los bajos niveles de depuración⁴². Por ello, en la DM con disfunción renal moderada a grave, la frecuencia de episodios de hipoglucemia puede ser hasta cinco veces mayor que la de los pacientes sin enfermedad renal⁴³.

Con respecto al uso de antidiabéticos orales las sulfonamidas representan un mayor riesgo de hipoglucemias, recomendándose evitar las de acción prolongada como la glibenclamida, gliclazida de liberación lenta y glimepirida, y favorecer las sulfonamidas de acción corta, como la glipizida y la gliquidona.⁴⁴ Como norma, no se deben utilizar las sulfonilureas en pacientes con ERC estadio 4 y 5, ni en terapia de remplazo renal. Por otro lado, el uso de sensibilizadores de insulina puede mejorar la resistencia a la misma asociada con la uremia, incluso medicamentos como la metformina disminuyen la excreción urinaria de albúmina sin producir hipoglucemia, aunque el riesgo de acidosis láctica implica una prescripción cuidadosa, reduciendo la dosis a 850 mg/día para una tasa de filtración <60 mL/min/1.73 m² y se suspende cuando esta es <30 mL/min/1.73 m.⁴⁴

Diabetes mellitus y uso de esteroides

Los esteroides son medicamentos comunes en la práctica clínica y estos pueden llegar a producir hiperglicemia en 50-70 % de los pacientes hospitalizados; se han descrito odds ratio (OR) para desarrollar DM de novo de 1.36 y en ancianos 2.31^{45, 46}.

Los esteroides disminuyen la actividad de la enzima glucógeno sintasa en el músculo esquelético afectando

los receptores de insulina. También, alteran los receptores GLUT4, que se evidencia en disminución de la insulina, cambian el mecanismo de los receptores PPAR y estimulan la gluconeogénesis hepática.⁴⁷

El efecto hiperglucémico se da de acuerdo con la dosis y tiempo de exposición. Las dosis se clasifican así:⁴⁸

- *Bajas*: ≤7.5 mg de prednisolona o equivalentes.
- *Intermedias*: 7.5 mg a 30 mg de prednisolona o equivalentes.
- *Altas*: entre 30 a 100 mg de prednisolona o equivalentes.
- *Muy altas*: entre 100 mg a 250 mg de prednisolona o equivalentes.
- *Pulsos de esteroides*: ≥250 mg de prednisolona o equivalentes.

No se recomienda intervenir con esquemas de corrección, sino con los de insulina basal o basal-bolo. Entre las insulinas basales, la NPH (Neutral Protamine Hagedorn) muestra una disminución de 20 % de la dosis total, sin diferencia en el control glucémico con insulina Glargina⁴⁹. La dosis inicial recomendada, según la Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, es de 0,3 a 0,5 UI/kg o insulina NPH 0,1 U/k por cada 10 mg de prednisolona hasta máximo 0,4 U/k para iniciar, con un incremento de 30 % hasta lograr mantener el 70 % de las glucometrías <180 mg/dL (<10 mmol/L)⁵⁰. En hiperglicemia inducida por dexametasona que no presenta el pico vespertino, se aconseja usar insulinas de larga acción como Glargina o Detemir⁵¹.

En los pacientes con uso crónico de esteroides, la prevalencia de la hiperglicemia es menor, se describe en 0,5 a 1,2 % y en mayores de 60 años en 2,5 %, y se asocia con dosis mayores de 10 mg/día⁴⁵. En la historia natural de la diabetes inducida por esteroides no está claro el inicio de las complicaciones macro y microvasculares. Estas últimas se asocian con el pobre

control glucémico y se han visto en pacientes con dosis mayores de 10 mg/día; dosis menores no impactan en forma alarmante la HbA1c, por lo cual no se ha demostrado mayores desenlaces adversos microvasculares. En cuanto a los cambios macrovasculares, estos se dan en forma independiente de la dosis de prednisona, aunque sigue siendo controversial. Se ha descrito un incremento en el riesgo cardiovascular generado por su uso, como son el aumento de la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la rigidez arterial y la enfermedad de base controlada, como las enfermedades autoinmunes⁴⁵.

Conclusión

Existen múltiples escenarios clínicos que se presentan en conjunto con la diabetes mellitus y que deben ser considerados siempre al momento de tratar a los pacientes con esta enfermedad. Se deben tener en cuenta las múltiples comorbilidades de los pacientes para instaurar el tratamiento y sus diferentes determinantes para garantizar la efectividad del mismo. Conocer los aspectos claves de los tratamientos y la variación en las diferentes situaciones permiten lograr con mayor facilidad y cumplimiento los objetivos de estos.

Bibliografía

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19
2. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(5):245-56. doi:10.1016/j.arteri.2015.12.002
3. Chen Y, Huang L, Qi X, Chen C. Insulin Receptor Trafficking: Consequences for Insulin Sensitivity and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5007. doi:10.3390/ijms20205007
4. Rivera P, Martos-Moreno GA, Barrios V, Suárez J, Pavón FJ, Chowen JA, et al. A combination of circulating chemokines as biomarkers of obesity-induced insulin resistance at puberty. *Pediatric Obesity*. 2020;e12711. doi:10.1111/ijpo.12711
5. Tamayo DC, Camacho SM, López PA. Caracterización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos por médicos residentes de medicina familiar en Bogotá, Colombia. *Desafíos*. 2015;9(2):17-24.
6. Osuna M, Rivera MC, Bocanegra C, Lancheros A, Tovar H, Hernández JI, et al. Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta Med Colomb*. 2014;39(4):344-51.
7. Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):189. doi:10.1186/s12955-018-1021-9
8. Arditi C, Zanchi A, Peytremann-Bridevaux I. Health status and quality of life in patients with diabetes in Switzerland. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(3):233-41. doi:10.1016/j.pcd.2018.11.016
9. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Gutiérrez-González A, Najera-Ahumada AG, Cisneros-González N. Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):94. doi:10.1186/s12955-018-0906-y
10. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(2):341-54. doi:10.4103/ijem.IJEM_512_16

11. Coman LI, Coman OA, Bădărău IA, Păunescu H, Ciocîrlan M. Association between Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus: A Review on Hepatic Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(2):262. doi:10.3390/jcm10020262
12. Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. *Metabolism*. 2020;111S:154299. doi:10.1016/j.metabol.2020.154299
13. Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R. Managing diabetes and liver disease association, guidelines (consensus) development. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;3:1-19.
14. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Giannetti A, Pennisi G, Spatola F, et al. Antidiabetic Drugs in NAFLD: The Accomplishment of Two Goals at Once? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):121. doi:10.3390/ph11040121
15. Shao SC, Kuo LT, Chien RN, Hung MJ, Lai EC. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001956. doi:10.1136/bmjdr-2020-001956
16. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:17-27. doi:10.1007/s40262-013-0104-3
17. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
18. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18. doi:10.1056/nejmoa1608664
19. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int*. 2017;92(2):388-96. doi:10.1016/j.kint.2017.01.030
20. Si Y, Fan W, Shan W, Zhang Y, Lui J, Han C, et al. Association between triglyceride glucose index and coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus in middle-aged and elderly people. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(9):e25025. doi:10.1097/MD.00000000000025025
21. Landon BE, Zaslavsky AM, Souza J, Ayanian JZ. Use of diabetes medications in traditional Medicare and Medicare Advantage. *Am J Manag Care*. 2021;27(3):e80-e88. doi:10.37765/ajmc.2021.88602
22. Dalama B, Mesa J. New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk Crossing the Metabolic Border. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1088-97. doi:10.1016/j.rec.2016.07.008
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/nejmoa1504720
24. Patoulias D, Papadopoulos C, Siskos F, Stavropoulos K, Doumas M. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on 24-hour ambulatory blood pressure: a confirmatory meta-analysis. *Blood Press Monit*. 2021;10:1097. doi:10.1097/MBP.0000000000000537

25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/nejmoa1603827
26. Morton JI, Liew D, mcdonald SP, Shaw JE, Magliano DJ. The Association Between Age of Onset of Type 2 Diabetes and the Long-term Risk of End-Stage Kidney Disease: A National Registry Study. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1788-95. doi:10.2337/dc20-0352
27. Kim YS, Cho BL, Kim WS, Kim SH, Jung IH, Sin WY, et al. Frequency and Severity of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with a Sulfonylurea-Based Regimen at University-Affiliated Hospitals in Korea: The Naturalistic Evaluation of Hypoglycemic Events in Diabetic Subjects Study. *Korean J Fam Med.* 2019;40(4):212-19. doi:10.4082/kjfm.18.0051
28. Smyth B, Perkovic V. New hypoglycemic agents and the kidney: what do the major trials tell us? *F1000Res.* 2018;7. Pii: F1000 Faculty Rev-1844. doi:10.12688/f1000research.16135.1
29. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink PJ, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859-69. doi:10.1016/S2213-8587(18)30268-7
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/nejmoa1504720
31. Kanduri SR, Kovvuru K, Hansrivijit P, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Pivovarov AI, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2020;9(9):2723. doi:10.3390/jcm9092723
32. Kalra S, Sharma SK. Diabetes in the Elderly. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):493-500. doi:10.1007/s13300-018-0380-x
33. Guerrero-Godínez J, Barragán-Vigil A, Navarro-Macias C, Murillo-Bonilla L, Uribe-González R, Sánchez-Cruz M. Diabetes mellitus en el adulto mayor. *Rev Med Clin.* 2017;1(2):81-94.
34. Morros-González E, Borda M, Reyes-Ortiz C, Chavarro-Carvajal D, Cano-Gutiérrez C. Anciano con diabetes y factores asociados. Estudio SABE, Bogotá, Colombia. *Acta Med Colomb.* 2017;42(4):230-6.
35. Leung E, Wongrakpanich S, Munshi MN. Diabetes Management in the Elderly. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):245-53. doi:10.2337/ds18-0033
36. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):57-87. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.001
37. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman W, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multi-center study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1737-43. doi:10.2337/diacare.25.10.1737
38. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linaagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2019 Dec 3;322(21):2138]. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66. doi:10.1001/jama.2019.13772

39. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;143(6):516-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186
40. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4
41. Jabbour SA, Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Wang H, Ohman P, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2136-46. doi:10.2337/dc18-0680
42. 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):1520-74. doi:10.1210/jc.2019-00198
43. Ahmad I, Zelnick LR, Batacchi Z, Robinson N, Dighe A, Manski-Nankervis JE. Hypoglycemia in people with type 2 diabetes and CKD. *CJASN*. 2019;14(1):844-53. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11650918
44. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):385-94. doi:10.7326/M20-5938
45. Radhakutty A, Burt MG. Management of endocrine disease: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):R207-R218. doi:10.1530/EJE-18-0315
46. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother*. 2018;52(1):86-90. doi:10.1177/1060028017728297
47. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1073-81. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1073
48. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718-22. doi:10.1136/ard.61.8.718
49. Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, Davis DB. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorn insulin with glargine as basal therapy in prednisone-associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2012;18(5):712-9. doi:10.4158/EP11371.OR
50. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15(5):469-74. doi:10.4158/EP08331.RAR
51. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9-20. doi:10.1111/1753-0407.12090