

노인 당뇨병 환자의 혈당조절을 위한 약물치료

노정현

인제대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Pharmacological Therapy of Diabetes in the Elderly

Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is expected to increase in the geriatric group with increasing incidence of diabetes with aging and improved life expectancy. Therefore, effective and safe treatment of older T2DM patients is becoming more important in clinical practice. The elderly show heterogeneous individual functional status, and some may have physical handicaps, visual defects, cognitive dysfunction, or psychological disorders such as depression. Therefore, individual approaches depending on presence and progression of geriatric syndromes, comorbidities, and risk of hypoglycemia are important in pharmacological treatment of T2DM in older patients.

Keywords: Aged, Antidiabetic medication, Diabetes mellitus

서론

제2형 당뇨병은 연령이 증가할수록 유병률이 증가하여, 2018년 대한당뇨병학회 diabetes fact sheet에서는 65세 이상 전체 인구의 29.8%가 당뇨병을 가지고 있다고 보고하였다[1]. 노인 당뇨병 환자에서 혈당조절의 약물요법은 혈

당 정도뿐만 아니라 저혈당, 활동능력, 인지기능, 시력, 영양 상태, 기타 동반 질환 등 노인에게서 나타날 수 있는 다양한 임상양상을 고려해야 한다. 그러므로 노인에서는 개인의 특성에 따른 개별화 치료가 더욱 강조된다.

Corresponding author: Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea, E-mail: jjhnoh@paik.ac.kr

Received: Nov. 20, 2019; Accepted: Nov. 27, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

노인 당뇨병 환자에서 약물치료 시 주의점

노인에서 당뇨병 약물치료는 기본적으로 젊은 사람에서의 약물치료와 다르지 않으나, 저혈당 발생, 환자의 여명, 동반된 질환, 쇠약감 여부 등 다양한 요소들을 고려하는 것이 매우 중요하다. 또한 환자가 치료 과정에 얼마나 적극적으로 참여할 수 있는지, 주사제를 사용할 수 있는지, 혈당을 자가로 측정할 수 있는지 등을 고려해야 한다. 당뇨병이 있는 노인에서는 인지기능장애나 우울증이 더 잘 발생하며 [2], 이러한 질환이 약물치료 과정에 영향을 줄 수 있으므로 그와 같은 문제가 동반되어 있는지를 잘 확인해야 한다. 신장기능이나 간기능이 저하되어 있는 경우도 많으므로 약물치료 시 반드시 고려해야 한다 [3]. 대한당뇨병학회에서는 노인 당뇨병 환자에서 인지 또는 정서장애, 신체장애(시력장애, 영양실조, 근감소, 요실금, 보행장애), 다약제사용 등 노인증후군을 개별 평가하고 치료에 반영하도록 권고하고 있다 [4]. 이러한 요소들을 잘 파악하여 개개인에게 맞는 혈당조절 목표를 설정하고 가장 적절한 약제를 선택해야 하며, 약제를 선택하여 사용하는 중에는 부작용 및 함께 사용하는 약제와의 상호작용을 주의 깊게 살펴야 하겠다. 가능하면 치료는 복잡하지 않게 단독요법으로 시작하고 천천히 용량을 증량하는 것이 좋다.

저혈당

노인에서 당뇨병 치료의 가장 중요한 목표 중 하나는 저혈당 없이 혈당을 조절하여 삶의 질을 개선하거나 적어도 유지할 수 있도록 하는 것이다. 노인에서는 저혈당 방어기전의 약화, 다약제사용, 신기능 장애와 같은 동반 질환 등에 의해 저혈당이 더 잘 발생하고 회복도 지연된다 [5]. 간의 약물 대사능이 감소되어 약물의 반감기가 길어질 수 있으며 신기능의 저하로 약물의 청소율이 감소할 수 있다. 노인에서는 저혈당의 전형적인 증상이 나타나지 않는 무감지증 빈도가 높으므로 [5], 저혈당 초기에 적절한 대처가 이루어지지 않아 중증 저혈당이 발생할 위험이 높다 [6]. 저혈당

의 위험은 인슐린을 사용하는 경우 가장 높으며, 설폰요소제나 메글리티나이드제를 사용하는 경우에도 많이 발생한다. 반면 메트포르민, 티아졸리디네돈(thiazolidinedione, TZD), 인크레틴 제제, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 저혈당 위험이 적다. 중증 저혈당은 심장질환과 그에 의한 사망률을 증가시킬 뿐 아니라 [7], 대단위의 무작위 연구에서 심혈관질환 발생의 예측인자로 나타났다 [8]. 저혈당이 발생하면 낙상의 위험이 증가하고, 골절이나 두부손상, 응급실 방문, 장기적인 건강상태의 저하로 이어진다. 또한 반복되는 저혈당은 인지기능과 신체기능을 저하시키고, 삶의 질 저하, 약제에 대한 순응도 저하, 허약감 악화 등을 유발할 수 있다. 혈당조절 목표를 엄격하게 설정할수록 저혈당의 위험이 높아지므로, 저혈당 발생 여부를 면밀히 파악하여 혈당조절 목표를 설정해야 한다.

약제

메트포르민은 제2형 당뇨병 치료의 일차약제로 권고되고 있으며, 노인 당뇨병 환자에서도 동일하다. 그러나 마른 노인의 경우 인슐린 분비능의 저하가 주요 병태기전이므로 저혈당 위험이 적으면서 인슐린 분비능을 개선시키는 디펩티딜펩티다아제-4 억제제(dipeptidyl peptidase-4 [DPP4] inhibitor)를 우선적으로 사용할 수도 있다 [9]. 신기능저하와 같은 메트포르민 금기증이 있는 경우에는 메트포르민 이외 약제들 중 저혈당 위험이 적은 약제를 일차로 선택한다.

1. 메트포르민

메트포르민은 노인 환자만을 대상으로 하는 무작위 대조 시험은 아직 없지만, 임상경험으로 혈당강화에 효과적임이 알려져 있다. 메트포르민은 저혈당의 위험이 낮은 것이 노인 환자에서 사용 시 중요한 장점이다. 메트포르민의 가장 흔한 부작용은 식욕부진, 오심, 설사, 금속맛 등과 같은 위장관 증상이다. 노인에서는 식욕부진 등의 위장관 증상이 삶의 질을 심각하게 악화시킬 수 있으므로 위장관 증상

이 발생하지 않는지 주의 깊은 관찰이 필요하다. 서방형제제는 속방형제제에 비해 작용 시작이 느리고 위장관계 부작용이 적다. 위장관계 부작용은 고용량에서 흔하게 일어나므로 초기용량은 저용량으로 시작해서 2~3주 간격으로 자가혈당 수치에 기반하여 증량하면 위장관계 부작용을 줄일 수 있다. 메트포르민은 비타민 B12와 엽산의 흡수장애를 유발할 수 있는데, 대부분 임상적으로 큰 문제가 되지 않지만 노인에서는 위축성 위염이나 비타민 B12 결핍증이 상대적으로 많으므로 유의해야 한다[10,11]. 젯산증은 매우 드물지만 치명적인 부작용이 될 수 있으므로 젯산의 생선이 증가하거나 배설이 감소하는 상황에서는 사용하지 말아야 한다. 즉, 신장병, 간질환, 알코올중독, 울혈성심부전, 말초혈관질환, 폐쇄성폐질환 등이 있는 환자에게는 사용하지 말아야 하는데, 이러한 질환은 특히 노인들에서 상대적으로 많으므로 사용에 주의를 요한다. 안정된 심부전 환자에서는 사용할 수 있으나 심부전으로 입원하였거나 조절되지 않는 심부전환자의 경우 피하는 것이 좋다. 메트포르민은 중증 간장애나 신장애(estimated glomerular filtration rate [eGFR] 기준으로 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 주의하여 사용하고 30 mL/min/1.73 m² 미만의 경우 금기) 시 금기이다. 탈수, 저산소증, 패혈증 등이 있으면 사용 중인 메트포르민은 바로 중단해야 한다.

2. 티아졸리디네딘온

TZD 계열 약제는 경구용 인슐린감수성개선제로, 현재 국내에서는 피오글리타존과 로베글리타존이 사용되고 있다. TZD는 간에서 대사되며 대부분 담즙으로 배설되므로 신기능이 떨어진 환자에서 용량조절이 필요 없다. 그러나 활성 간질환이 있는 경우이거나 정상치의 2.5배 이상 간효소수치가 상승한 환자에서는 사용이 금기이다. TZD 제제는 하루에 한 번 복용이 가능하고 저혈당이 발생하지 않는 등의 장점이 있다. 그러나 체중증가, 부종, 심부전 악화 위험, 골절과 방광암 안정성 이슈 등이 약제를 노인 환자에서 사용하는데 있어서 제한점이 된다. 이 약제는 NYHA class III, IV의

울혈성심부전 환자에서는 금기이다[12]. TZD는 특히 노인 여성에서 골소실을 증가시키고 골절위험을 높인다[13,14]. 제2형 당뇨병에서는 낙상위험의 증가, 국소적 골감소증, 골질의 장애 등에 의해 골절의 위험이 증가하므로, 골다공증 위험이 있는 환자에서는 TZD 사용에 주의가 필요하다.

3. 설폰요소제

설폰요소제는 가격이 저렴하고 혈당강하효과가 우수한 장점이 있으나 저혈당과 체중증가가 다른 약제와 비교하여 더 많이 발생한다[15]. 글리벤클라미드는 신기능이 떨어지면 활성물질이 축적될 수 있으므로 신기능이 떨어진 노인에서는 사용하지 않는 것이 좋다[16]. 3기 이상의 만성콩팥병 환자에서는 신중하게 설폰요소제를 사용해야 하는데, 글리벤클라미드는 금기, 글리메피라이드는 저용량으로 시작하도록 권고하며, 글리피자이드, 글리클라자이드의 경우는 용량조절이 필요 없다. 노인 당뇨병 환자에서 설폰요소제는 저혈당이 발생하지 않도록 적은 용량부터 조심히 사용해야 한다. 식사를 정기적으로 잘하면서 저혈당을 인지하고 대처할 수 있는 경우 처방하는 것이 좋으며, 작용시간이 짧은 약제를 선택한다. 글리클라자이드는 노인 환자에서 다른 설폰요소제와 비교하여 저혈당 발생 위험이 적은 것으로 알려져 있다[17].

4. 메글리티나이드제

설폰요소제와 비교하여 저혈당 발생의 위험이 적은 장점이 있으나[18,19], 저혈당과 체중증가를 유발할 수 있다. 식사시간에 맞추어 2~3회 복용해야 한다는 점이 번거로울 수 있으나, 식사를 거르는 경우에는 약제복용도 생략하여 저혈당 발생을 예방할 수 있으므로, 식사습관이 불규칙한 노인 당뇨병 환자에서 유용하다. 레파글리나이드는 중증 신기능 저하에서도 사용이 가능하며, 나테글리나이드는 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 이상인 경우 사용하고, 용량조절이 필요하다.

5. 디펩티딜펩티다아제-4 억제제

DPP4 억제제는 식후 혈당조절에 효과적이고 저혈당 발생 위험이 매우 낮다[20-23]. 단독으로 사용할 경우 저혈당은 거의 발생하지 않으나 인슐린이나 설폰요소제와 병합할 경우에는 저혈당이 발생할 수 있으므로, 인슐린이나 설폰요소제의 용량을 미리 감량하거나 환자에게 저혈당에 대한 교육을 해야 한다. 다른 인슐린분비촉진제들과는 다르게 체중은 증가하지 않으며, 부작용이 거의 없으므로 최근 가장 많이 사용하고 있으며, 노인 환자들에게도 안전하게 사용할 수 있다. 신기능 저하가 있는 경우에도 안전하게 사용할 수 있으나, 일부 약제는 용량조절이 필요하다. 심혈관질환에 대한 안전성에 대해서는 안전하다고 보고되었으나 삭사글립틴의 경우 심혈관질환의 위험이 높은 환자군을 대상으로 한 심혈관질환 안전성 평가 전향연구에서 심부전으로 인한 입원 위험을 높일 가능성을 보고하였다[24]. 따라서 심부전이 있는 환자에게는 신중하게 사용하고, 모니터링 해야 하며, 노인 당뇨병 환자에서 심부전의 동반율이 상대적으로 높으므로 더욱 주의를 기울여야 하겠다.

6. 글루카곤유사펩티드-1 수용체 작용제

노인 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 글루카곤유사펩티드-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 수용체 작용제는 안전하고 효과임이 증명되었다[25-27]. 이 약제는 저혈당 위험이 낮고, 체중감소 효과가 있는 것이 장점이다. 심혈관 안전성과 관련하여 liraglutide의 LEADER 연구에서는 GLP-1 수용체 작용제로서는 최초로 주요 심혈관질환 발생 위험도 및 사망률을 유의하게 감소시켰고[28], semaglutide의 SUSTAIN-6 연구에서도 유의한 심혈관질환 발생 감소 결과를 보여준 바 있다[29]. 저혈당은 단독으로 사용할 경우 발생률이 매우 낮지만 저혈당을 유발시킬 수 있는 약제와 병합하여 사용할 경우엔 저혈당 발생의 위험도가 증가할 수 있다. 그러나 주사제이며, 오심, 구토 및 설사 등과 같은 위장관계 부작용이 발생할 수 있는 것이 단점이다. 약제 시

작 전에 주사제를 사용할 수 있는 시력, 운동기능, 인지기능이 충분한지 확인해야 한다. 오심과 구토는 단기작용 제제에서 더 흔하며 최소량으로 시작하여 용량을 증량하면 위장관계 부작용을 최소화할 수 있다. 노인에서 심한 체중감소나 위장관계 부작용이 환자의 삶의 질을 악화시킬 수 있으므로 조심해서 사용할 필요가 있다.

7. 알파글루코시다아제억제제

알파글루코시다아제억제제는 식후 혈당조절에 효과적이고 저혈당 발생 위험이 매우 낮은 장점이 있고, 노인에서 효과와 안전성이 증명되었다[30,31]. 그러나 하루에 여러 번 약제를 복용해야 하고, 복부 팽만감, 설사, 잦은 방귀 등과 같은 위장관 부작용이 단점이다. 소량으로 시작하고 소량씩 천천히 증량하면 이러한 부작용을 감소시킬 수 있다. 염증성대장질환, 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상, 간경화가 있는 경우는 금기이다. 이 약제만 단독으로 사용한 경우는 저혈당이 발생하지 않으며 체중증가나 고인슐린혈증을 유발하지 않는다. 그러나 설폰요소제 혹은 인슐린과 병합요법 중 저혈당 발생 시 경구 탄수화물 투여에도 회복이 늦어질 수 있다. 이런 경우에는 순수한 포도당을 섭취하는 것이 저혈당에서 빨리 회복될 수 있는 방법이며 이에 대해 환자에게 교육하는 것이 중요하다.

8. SGLT2 억제제

SGLT2 억제제는 신세뇨관에서 SGLT2를 통해 포도당이 재흡수되는 것을 억제하여 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 낮추는 기전의 약제이다. 중등도 이상의 신기능 저하가 있는 환자에서는 혈당강하효과가 낮으므로 사용을 권고하지 않는다. 최근 노인을 대상으로 한 연구에서 혈당강하효과와 안전성이 증명되었다[32-34]. SGLT2 억제제는 심혈관 안전성을 본 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 심혈관질환을 예방하는 효과를 보였다[35]. 이러한 효과는 65세 이상을 대상으

로 한 세부분석에서도 동일한 결과를 보였으므로, 심혈관질환이 있는 노인 당뇨병 환자에서 사용을 우선적으로 고려할 수 있다. SGLT2 억제제는 인슐린에 독립적으로 작용하여 인슐린의 분비를 증가시키지 않으므로 저혈당 발생 위험이 매우 낮다. 그러나 인슐린이나 인슐린분비촉진제 등과 같이 저혈당 발생 위험이 높은 약제와 병용 투여 시에는 저혈당 발생예방을 위해 용량조절을 고려해야 한다. SGLT2 억제제는 요당 배출을 증가시키므로 요로감염이나 생식기감염의 발생이 증가할 수 있다. 약제의 삼투성 이노작용으로 인한 수분소실로 체액감소가 발생하고 이로 인한 탈수, 기립성저혈압, 전해질 불균형, 적혈구용적률(hematocrit) 상승 등이 발생할 수는 있으나, 실제 임상현장에서 환자의 삶의 질에 영향을 줄 정도의 부작용은 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 75세 이상의 노인이나, 이노제를 복용하고 있는 경우에는 주의가 필요하다. SGLT2 억제제로 인해 혈당이 높지 않은 상태에서 당뇨병성 케톤산혈증(euglycemic diabetic ketoacidosis)이 발생할 수 있는 것으로 보고되었다[36,37]. 이는 SGLT2 억제에 따라 케톤 생성이 유도됨으로써 케톤산혈증 발생 위험이 증가될 수 있는 것으로 발생 빈도가 높지는 않으나 호흡곤란, 오심, 구토, 복통과 같은 증상이 나타나는 경우 이에 대한 주의가 필요하다고 경고하고 있다. 노인은 체액감소, 탈수에 더 취약할 수 있고, 신기능이 떨어져 있는 경우가 있으며, 말초혈관질환을 동반하는 빈도가 높고, 약제 사용에 의한 체중감소로 인해 근육감소증이 악화될 수 있으므로 주의해서 사용해야 하겠다.

9. 인슐린

제2형 당뇨병 환자에서는 경구혈당강하제로 치료에 실패한 후에 인슐린 치료를 시작하는 경우가 많으므로, 유병기간이 긴 노인 당뇨병 환자에서는 인슐린을 많이 사용하게 된다. 노인 환자에게 인슐린 치료를 시작하기 위해서는 환자나 보호자가 시력, 운동기능, 인지기능에 문제가 없는지 확인해야 한다[38,39]. 인슐린 치료는 다른 약제에 비해 저

혈당 발생 위험이 높으므로 저혈당 발생을 최소화할 수 있는 혈당 목표를 설정하고, 치료를 단순화하고, 적은 용량으로 시작하여 서서히 증량하는 것이 좋다. 하루 한 번 사용하는 기저인슐린을 권장하고, 다회인슐린요법은 진행한 합병증이 있거나 신체기능이 떨어진 노인에게는 너무 복잡한 치료 방법이므로 가능한 피하는 것이 좋다. 기저인슐린 중 인슐린 글라진 U300이나 인슐린 디글루텍은 노인에서 인슐린 글라진 U100에 비해 저혈당이 적게 발생하는 것으로 나타났다[40,41].

요양원에 거주하는 노인의 경우 다른 동반 질환이 많고 여명에 차이가 있으므로 인슐린 사용 시 개개인의 특성에 맞춰 치료 목표와 방법을 선택하는 것이 중요하다. 일반적으로 매우 엄격한 혈당조절은 적절하지 않으며, 탈수, 감염, 요실금 등의 고혈당에 의한 증상이 없고, 저혈당이 발생하지 않는 정도로 조절하는 것이 적당하다. 가능한 자가혈당 측정 횟수를 줄여서 삶의 질이 떨어지지 않도록 해야 하겠다.

결론

노인에서 당뇨병 약물치료는 저혈당 발생, 환자의 여명, 동반된 질환, 쇠약감 여부, 환자가 치료 과정에 얼마나 적극적으로 참여할 수 있는지, 주사제를 사용할 수 있는지, 혈당을 자가로 측정할 수 있는지 등을 고려해야 한다. 특히 신장 기능저하, 간기능저하, 인지기능저하 등과 같은 약물치료에 영향을 줄 수 있는 문제를 반드시 고려해야 한다. 저혈당이 잘 발생하지 않는 약제를 먼저 선택하고, 약제를 사용하는 중에는 부작용이나 함께 사용하는 약제와의 상호작용을 주의 깊게 살펴야 한다. 가능하면 치료는 복잡하지 않게 단독 요법으로 시작하고 천천히 용량을 올리는 것이 좋다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2018. Available from: <http://www.diabetes.or.kr/pro/>

- news/admin.php?category=A&code=admin&number=1615&mode=view (updated 2018 Oct 8).
2. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:645-52.
3. Ponticelli C, Sala G, Glassock RJ. Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2015;90:633-45.
4. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes, 2019. Available from: <http://www.diabetes.or.kr/pro/publish/guide.php?code=guide&mode=view&number=735> (update 2019 Jun 21).
5. Wong CW. Avoiding hypoglycaemia: a new target of care for elderly diabetic patients. *Hong Kong Med J* 2015;21:444-54.
6. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, Huang ES, Desai MM, Gill TM, Krumholz HM. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014;174:1116-24.
7. Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The impact of hypoglycemia on the cardiovascular system: physiology and pathophysiology. *Angiology* 2016;67:802-9.
8. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, Colilla S, Mukherjee J, Fonseca V, Illoeje U, Shi L. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2016;22:196-204.
9. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in older people. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S283-95.
10. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012;35:327-33.
11. Leung S, Mattman A, Snyder F, Kassam R, Meneilly G, Nexo E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. *Clin Biochem* 2010;43:759-60.
12. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
13. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
14. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, Schnall AM, Vittinghoff E, Bauer DC, Banerji MA, Cohen RM, Hamilton BP, Isakova T, Sellmeyer DE, Simmons DL, Shibli-Rahhal A, Williamson JD, Margolis KL. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4059-66.
15. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:751-5.
16. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:215-9.
17. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.

18. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075-80.
19. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, Purrello F, Paolisso G. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006;29:1918-20.
20. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, von Eynatten M, Woerle HJ. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1078-86.
21. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014;31:203-14.
22. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging* 2013;8:419-30.
23. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:405-18.
24. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, Smahelova A, Hirshberg B, Stahre C, Frederich R, Bonnici F, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care* 2015;38:1145-53.
25. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:423-33.
26. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥ 65 and < 65 years. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:820-8.
27. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C, Manrique Hurtado H, Guo H, Pilorget V, Perfetti R, Simpson H; GetGoal-O Trial Investigators. Lixisenatide therapy in older patients with type 2 diabetes inadequately controlled on their current antidiabetic treatment: the GetGoal-O randomized trial. *Diabetes Care* 2017;40:485-93.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
30. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1515-22.

31. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, Leiter LA, Maheux P, Tessier D, Wolever TM, Gerstein H, Rodger NW, Dornan JM, Murphy LJ, Rabasa-Lhoret R, Meneilly GS. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:37-42.
32. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Shaw W, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:543-52.
33. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
34. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies. *Drugs Aging* 2016;33:511-22.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
36. Erondur N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38:1680-6.
37. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
38. Trimble LA, Sundberg S, Markham L, Janicijevic S, Beattie BL, Meneilly GS. Value of the clock drawing test to predict problems with insulin skills in older adults. *Can J Diabetes* 2005;29:102-4.
39. Zeyfang A, Berndt S, Aurnhammer G, Nikolaus T, Oster P, Bahrmann A. A short easy test can detect ability for autonomous insulin injection by the elderly with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:81.e15-8.
40. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Järvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:859-67.
41. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SC. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013;30:1009-18.