



REVISIÓN

Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Francesc Formiga^{a,*}, Ricardo Gómez-Huelgas^b y Leocadio Rodríguez Mañas^c^a Programa de Geriátría, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España^c Servicio de Geriátría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2015

Aceptado el 21 de abril de 2015

On-line el 12 de junio de 2015

Palabras clave:

Diabetes

Anciano

Medicamentos

RESUMEN

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 se incrementa con la edad, alcanzando porcentajes de alrededor del 30% en los mayores de 75 años. La diabetes mellitus tipo 2 en el anciano presenta unas características fisiopatológicas y clínicas distintas a las del paciente diabético más joven. Algunos aspectos diferenciales en esta población son su menor expectativa de vida y la frecuente presencia de comorbilidad, fragilidad y discapacidad. Evitar las hipoglucemias constituye una prioridad terapéutica, dado su mayor riesgo de presentar hipoglucemias graves. Todo ello conforma una situación en la que los beneficios del control intensivo de la glucemia son prácticamente inexistentes y la prevención de los efectos secundarios de los tratamientos se convierte en una prioridad. Por todo ello, los objetivos de control glucémico deberán ser menos estrictos que en la población general (hemoglobina glicada >7%) y los fármacos de elección serán aquellos con bajo riesgo de efectos secundarios (en especial hipoglucemias) y bien tolerados. Los inhibidores de la enzima DPP4 (iDPP4) son fármacos antidiabéticos de especial utilidad en este grupo de edad, bien como fármacos de segunda línea añadidos a la metformina o en monoterapia cuando esta esté contraindicada o no sea tolerada. En el presente artículo se revisa la evidencia disponible sobre la eficacia y tolerancia de las diferentes opciones farmacológicas disponibles en población mayor de 70 años.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Differential characteristics of type 2 diabetes in the elderly. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes mellitus increases with age, reaching rates around 30% in those over 75 years. The type 2 diabetes mellitus in the elderly has different pathophysiological and clinical characteristics from those of the younger diabetic patient. Some differential aspects in this population are the lower life expectancy and the frequent comorbidity, frailty and associated disability. Avoiding hypoglycemia is a therapeutic priority, given their increased risk of severe hypoglycemia. It is a situation in which the benefits of intensive glycemic control are virtually non-existent, thus prevention of side effects of treatments becomes a priority. Therefore, the goals of glycemic control should be less stringent than in the general population (glycated hemoglobin > 7%), and the drugs of choice should be those with a low risk of side effects (especially hypoglycemia) and well tolerated. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (iDPP4) are particularly useful in this age group, either as a second drug added to metformin monotherapy, or as first line when metformin is contraindicated or not tolerated. In this article the evidence available on the efficacy and tolerance of different pharmacological options available in population over 70 years is reviewed.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Diabetes

Elderly

Drugs

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

Tabla 1
Peculiaridades fisiopatológicas de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano

<p>Predomina el defecto en la secreción de insulina por el fracaso de la células beta</p> <p>La resistencia a la insulina suele ser menor que en pacientes más jóvenes</p> <p>La producción hepática de glucosa está poco alterada</p> <p>Las glucemias en ayunas pueden estar poco alteradas</p> <p>La hiperglucemia posprandial es muy significativa</p>
--

Epidemiología

El marcado incremento en la prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se debe principalmente al aumento de la obesidad y al envejecimiento poblacional, siendo la mayoría de los pacientes con DM2 mayores de 64 años¹⁻⁴. En EE. UU., la prevalencia de diabetes en los individuos mayores de 65 años es del 21,6%⁵. En España la prevalencia de DM2 también aumenta con la edad, siendo en mayores de 75 años del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, estancándose en los mayores de 85 años⁶. Según datos del Diabet.es, en España más de la mitad de la población con DM2 es mayor de 65 años de edad. Además, otro 23,1% de los mayores de 75 años presenta intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada⁶, aunque aún no conocemos bien la importancia de la prediabetes en la población anciana. La prevalencia de DM2 en el colectivo de pacientes institucionalizados es muy relevante, llegando a cifras cercanas al 30%⁷.

Características fisiopatológicas diferenciales de la Diabetes Mellitus tipo 2

La intolerancia hidrocarbonada es un proceso muy ligado al envejecimiento. Así, mientras que los valores de glucemia en ayunas se incrementan poco con los años (1 mg/dL por década), las cifras de glucemia tras una sobrecarga oral aumentan de manera mucho más marcada (>10 mg/dL por década)¹. Con la edad disminuye la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, existiendo una menor respuesta de la insulina a la glucosa. Por otro lado, la resistencia a la insulina ligada al envejecimiento ocurre preferentemente en el músculo esquelético, más que en el hígado⁸. En el paciente anciano puede existir un estado de insulinoresistencia en ausencia de obesidad, en relación con el acúmulo de grasa en el músculo e hígado y a la disfunción mitocondrial en el músculo esquelético⁹. Además de estas alteraciones fisiopatológicas, el paciente anciano con DM2 presenta algunas peculiaridades que se muestran en la [tabla 1](#), destacando la mayor contribución relativa de la glucemia posprandial respecto a la glucemia basal^{1,10}. Con el envejecimiento existe una redistribución de la grasa corporal, con un incremento de la adiposidad visceral y, de manera relevante, inter- e intramuscular. Otros factores que contribuyen a la resistencia insulínica en el anciano son las modificaciones en el estilo de vida (reducción de la actividad física, cambios en la dieta con una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y pobres en hidratos de carbono complejos), y un mayor consumo de fármacos que interfieren el metabolismo hidrocarbonado¹.

Características clínicas diferenciales de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el anciano

Los criterios diagnósticos de DM2 no se modifican con la edad. Dada la alta prevalencia de diabetes en este grupo poblacional, se recomienda una valoración analítica anual que incluya la hemoglobina glicada⁸ (HbA1c). En la práctica clínica, los ancianos con DM2 pueden presentar diabetes ya conocida y tratada antes de los 65 años^{1,11}, o bien desarrollar la enfermedad después de los 65 años con las características fisiopatológicas diferenciales comentadas¹⁰. Se ha descrito que los pacientes que inician la DM2 en la edad

Tabla 2
Peculiaridades clínicas de los pacientes ancianos con diabetes

1)	Frecuente pluripatología asociada
2)	Alta prevalencia de polifarmacia con el consiguiente riesgo de interacciones farmacológicas
3)	Frecuente presencia de síndromes geriátricos
4)	Frecuentes situaciones de dependencia física y de trastorno cognitivo
5)	Diferentes esperanzas de vida
6)	Riesgo de insuficiencia social
7)	Alto riesgo de hipoglucemia
8)	Riesgo de malnutrición y de cambios en la composición corporal (sarcopenia)
9)	Marcada heterogeneidad clínica

media de la vida tienen una carga de enfermedad microvascular significativa, mayor necesidad de tratamiento con insulina y peores controles glucémicos que las personas en las que la DM2 comienza en edades más avanzadas¹².

La DM2 de inicio en el anciano, dado su carácter silente e insidioso, suele diagnosticarse en un control analítico rutinario o durante un ingreso hospitalario por cualquier proceso agudo intercurrente. No es inusual el diagnóstico de DM2 en edades muy avanzadas (> 75 años); así en el estudio Octabaix, realizado en personas de 85 años, se mostró una prevalencia de diabetes del 25,9% destacando que en una gran mayoría de casos la duración de la enfermedad era menor de 10 años¹³.

Un aspecto claramente diferencial de la DM2 en el anciano ([tabla 2](#)) es la frecuente coexistencia de comorbilidad, fragilidad y/o discapacidad. Este hecho tiene tales connotaciones pronósticas y de manejo del paciente que resulta más adecuado hablar de anciano con diabetes que de diabetes del anciano, al ser las características de este las que condicionan la mayoría de las peculiaridades y diferencias en el manejo de estos enfermos respecto a los de edades más jóvenes. Esta mayor comorbilidad no solo se centra en las clásicas complicaciones cardiovasculares de la diabetes, cuya elevada prevalencia hace innecesaria aplicar escalas de riesgo⁸, sino que también afectan a otras entre las que cabe destacar la mayor frecuencia de cataratas, de pie diabético y de infecciones, que además suelen revestir mayor gravedad¹. Además es muy frecuente en estos pacientes la polimedicación, con el consiguiente riesgo de interacciones y/o incumplimiento terapéutico. Por último, como otro de los factores diferenciales, la asociación entre mortalidad y diabetes, parece disminuir en las personas mayores, siendo casi irrelevante a partir de los 80 años¹⁴. Podría pues afirmarse que mientras que en el joven y el adulto la diabetes mata, en el anciano discapacita. Este hecho hace que la detección del deterioro funcional en estos pacientes sea un componente fundamental de la valoración de estos pacientes, que debiera incluir la presencia de síndromes geriátricos frecuentemente interrelacionados como las caídas, el deterioro cognitivo, la depresión y la incontinencia urinaria, lo cual nos obliga a estar alertas en su prevención y tratamiento^{15,16}, así como el riesgo de hipoglucemias.

Función física

Los ancianos con diabetes presentan un alto riesgo de desarrollar fragilidad y posterior discapacidad¹⁷. En los pacientes con DM2 se ha descrito una menor actividad física y menor tolerancia al ejercicio que en los controles, presentando una menor masa muscular, menor fuerza muscular y disminución de la velocidad de la marcha¹⁷, debido fundamentalmente a la estrecha conexión existente entre diabetes y sarcopenia^{18,19}. Como consecuencia de todo ello, las personas mayores con diabetes tienen más discapacidad que las que no tienen diabetes, siendo casi el doble el riesgo de presentar limitaciones tanto en la movilidad como en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (odds ratio de

Tabla 3
Factores de riesgo de hipoglucemia

Edad avanzada
Diabetes de larga evolución
Comorbilidad
Polifarmacia
Insuficiencia renal y/o hepática
Deterioro cognitivo/demencia
Ingreso hospitalario reciente
Historia reciente de hipoglucemia, malnutrición o ayuno
Tratamiento con insulina o secretagogos, especialmente sulfonilureas de acción prolongada (glibenclamida)
Enfermedad aguda intercurrente
Alteración en la respuesta hormonal contrarregulatoria (es frecuente la hipoglucemia no percibida)
Fragilidad
Abuso de alcohol

1,82 y 1,65, respectivamente)²⁰. Un dato muy a tener en cuenta es que las comorbilidades, como la hipertensión o la patología cardiovascular (incluyendo accidentes cerebrovasculares), solo explican una pequeña parte de este exceso de riesgo de discapacidad, en concreto un 38% en mujeres y un 16% en varones²¹.

Función cognitiva y estado anímico

En la última década se ha acumulado una importante evidencia epidemiológica que relaciona la diabetes con el desarrollo de demencia, especialmente de tipo vascular pero también con la enfermedad de Alzheimer²². Un reciente metaanálisis establecía que los pacientes con diabetes presentan un riesgo relativo de padecer demencia de 1,46²³. Este impacto es mayor en las personas con predisposición genética, cuando la diabetes se diagnostica en edades tempranas, y en los sujetos de mayor edad, existiendo un incremento del riesgo incluso en personas de 85 años²⁴. Se han propuesto diversas hipótesis que intentan explicar la relación entre diabetes y demencia, incluyendo el efecto de la hiperglucemia aguda o crónica, y de las hipoglicemias²².

De modo similar se ha descrito una asociación bidireccional entre diabetes y depresión que aumenta la morbimortalidad de los pacientes⁸. El tratamiento combinado antidepressivo (conductual y farmacológico) en los pacientes ancianos con DM y depresión ha conseguido mejorar los resultados de salud, incluida la disminución de la mortalidad²⁵. La frecuente coexistencia de depresión y demencia empeora el pronóstico de los pacientes ancianos con diabetes²⁶.

Hipoglucemia

Los pacientes ancianos con diabetes son especialmente vulnerables a la hipoglucemia debido a la coexistencia habitual de varios factores de riesgo: cambios en los mecanismos reguladores asociados al propio proceso de envejecimiento, comorbilidades como la insuficiencia renal, medicación múltiple que aumenta tanto la presencia de interacciones como de falta de adherencia al tratamiento, mayor duración de la diabetes, automonitorización infrecuente y falta de educación diabetológica (tabla 3)^{1,8,27,28}.

La hipoglucemia es una complicación iatrogénica de la DM2, asociada al uso de fármacos secretagogos o insulina. La hipoglucemia es más frecuente y a menudo más severa en los ancianos, y también tiene consecuencias potencialmente más graves⁸, incluyendo el número de ingresos hospitalarios. En pacientes diabéticos mayores de 80 años, uno de cada 5 ingresos hospitalarios está motivado por un episodio de hipoglucemia²⁷. Entre los factores que explican su elevada frecuencia y mayor gravedad destaca el hecho de que el reconocimiento de la hipoglucemia está disminuido en los individuos de edad avanzada, de manera que los síntomas

autónomos de alarma pueden estar amortiguados o ausentes tanto por una pérdida del arco efector mediado por receptores beta como por una disminución del umbral de respuesta catecolaminérgica, predominando la clínica neuroglucopénica. Por todo ello, evitar las hipoglucemias constituye un objetivo prioritario del tratamiento de la DM2 en el paciente anciano⁸.

Valoración global

Los pacientes diabéticos de edad avanzada presentan una gran heterogeneidad clínica, tanto en relación con el tipo de diabetes y la evolución de la enfermedad, como con la carga de comorbilidades y, de manera sobresaliente, la existencia de fragilidad, trastorno cognitivo o dependencia. Todas estas variables, y de manera especial la situación funcional, van a ser las principales predictoras de la expectativa de vida, factor fundamental en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Se incluyen desde individuos con diabetes poco evolucionada escasa comorbilidad y sin discapacidades, a pacientes con diabetes de reciente diagnóstico con mala situación funcional, o sujetos con diabetes de larga evolución con complicaciones, o bien pacientes frágiles o con discapacidades o comorbilidades muy importantes, pacientes institucionalizados o en el final de la vida. Por todo ello, para un correcto conocimiento del paciente, será necesario que a cualquier persona mayor con DM2 se le realice una valoración geriátrica global que debe incluir como mínimo información sobre la capacidad funcional previa con una escala cuantitativa para actividades básicas de la vida diaria, que incluya una evaluación de la situación funcional física (evaluación de ejecución de tareas y de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria), una evaluación del nivel cognitivo y una mínima valoración social en que se identifique el cuidador principal. Esta valoración básica debe complementarse con una exploración para conocer el estado anímico y el estado nutricional. En un marco ideal, será importante evaluar también la presencia de fragilidad y sarcopenia mediante herramientas validadas¹, así como realizar un despistaje formal de la presencia de síndromes geriátricos¹¹. En general, los pacientes con complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía periférica) presentarán peores resultados en las pruebas de la valoración geriátrica global⁸.

Objetivos de control

Las personas de edad avanzada constituyen, dentro de todo el espectro de la DM2, el ejemplo más paradigmático de la necesidad de que los objetivos de control metabólico deben ser individualizados, en base a las características diferenciales de cada paciente²⁹. Para ello resulta básico considerar la esperanza de vida puesto que los beneficios asociados al control glucémico requieren un período mínimo de 5-10 años para la reducción de las complicaciones microvasculares y de unos 20-30 años para disminuir la morbimortalidad cardiovascular¹. El tiempo de evolución de la diabetes y la expectativa de vida total y activa del paciente resultan de gran importancia a la hora de planificar los objetivos terapéuticos. Junto a estas consideraciones respecto a la expectativa de vida (que valora globalmente el beneficio a obtener de la intervención) la otra cuestión a considerar es el riesgo de iatrogenia (fundamentalmente hipoglucemia, pero también algunos otros como delirium, infecciones, interacciones medicamentosas, mayor discapacidad incidente, etc.). Del equilibrio entre el beneficio de tratar y los riesgos del tratamiento deberá surgir la decisión de a quién, cómo y con qué tratar, con la consideración de que esta decisión deberá reevaluarse periódicamente dada la condición dinámica del status funcional. Sin incorporar todos estos datos no será posible establecer unos objetivos adecuados de control glucémico.

No existen estudios aleatorizados a largo plazo que demuestren los beneficios del control intensivo de la glucemia en pacientes de edad avanzada, pero sí sus perjuicios. Los diversos consensos existentes, basándose en estos conceptos, coinciden en resaltar que en personas mayores frágiles no debe perseguirse una HbA_{1c} objetivo < 7%^{1-3,30-32}. En ese sentido, siguen muy vigentes las recomendaciones del consenso español en el que se consideran dos escenarios: a) ancianos con función y cognición conservadas, sin complicaciones ni comorbilidades importantes y con buena expectativa de vida, en los que se recomienda un objetivo de HbA_{1c} de 7-7,5%; b) ancianos frágiles, con discapacidades, importantes complicaciones o comorbilidades y con expectativa de vida corta, en los que los objetivos de control deben ser menos estrictos (HbA_{1c} 7,6-8,5%). En todos los casos, una idea básica es evitar las hipoglucemias. Un estudio reciente, que evaluaba la práctica clínica habitual en 1.288 pacientes diabéticos ancianos (≥ 65 años) incluidos en el National Health and Nutrition Examination Survey desde 2001 hasta 2010, mostró una tendencia mayoritaria al sobreatamiento de pacientes sin criterios de control glucémico estricto³³.

Es también importante el control global de los factores de riesgo vascular, dado que el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante proporciona beneficios cardiovasculares más a corto plazo que el control de la hiperglucemia¹. Respecto a las cifras de presión arterial, controles de 140/80 mmHg podrían recomendarse en ancianos robustos, mientras que en la mayoría de los pacientes frágiles serían aceptables controles menos estrictos (150/90 mmHg, incluso 160/90 mmHg) (Gómez-Huelgas R. Tratamiento de los factores de riesgo vascular en el paciente mayor de 80 años. Med Clin (Barc) 2014). En relación con las dislipemias, aunque se ha recomendado que cualquier persona diabética mayor de 40 años y con al menos algún factor añadido de riesgo cardiovascular debe recibir tratamiento con estatinas, hay que tener en cuenta que es muy escasa la información del uso en estatinas en sujetos mayores de 80 años, por lo será necesario individualizar su indicación¹.

Tratamiento

Después de lo comentado anteriormente, resulta evidente que a la hora de instaurar el tratamiento antidiabético en un paciente de edad avanzada, deberemos valorar su estado funcional y cognitivo, la presencia de comorbilidades y la polifarmacia. Para esta revisión, se ha decidido incluir los estudios realizados en personas mayores de 70 años, ya que por encima de los 80 años es prácticamente nula la evidencia científica proveniente de ensayos clínicos³⁴. Las opciones terapéuticas disponibles habrá que adaptarlas a las características del paciente anciano.

Medidas higiénico-dietéticas

Es importante resaltar que las personas ancianas con DM2 requieren una dieta equilibrada y considerar que muchos ancianos con diabetes etiquetados como obesos por su IMC a menudo padecen obesidad sarcopénica. Si no se identifica esta condición se puede caer en el error de prescribir dietas hipocalóricas excesivamente restrictivas que a menudo conllevan una ingesta proteica baja que puede agravar la sarcopenia¹.

De manera orientativa, en una dieta equilibrada las proteínas, en ausencia de enfermedad hepática o renal, deben cubrir el 15-20% del valor calórico total (1-1,3 g/kg/día), las grasas un máximo del 30%, evitando las grasas saturadas y transaturadas y favoreciendo la ingesta de grasas monoinsaturadas y de ácidos grasos omega 3, y los hidratos de carbono un 50-55%, favoreciendo el consumo de hidratos de carbono complejos y evitando los simples³⁵.

Hay que tener en cuenta que, de forma adaptada, el ejercicio físico debe ser también un pilar fundamental del tratamiento del

anciano con diabetes. Existen diversas evidencias sobre la utilidad en población anciana de programas adaptados de ejercicio físico de resistencia, con o sin ejercicio aeróbico complementario, tanto en prevención de la sarcopenia, de las caídas y del deterioro funcional, como en la mejoría del control glucémico^{1,8}. La telemedicina, o simples aportaciones como regalar un podómetro, han demostrado su utilidad en mejorar la actividad física de los adultos mayores con diabetes³⁶.

También en personas mayores se ha evidenciado que el beneficio es máximo con el efecto combinado dieta-ejercicio, habiéndose comunicado mejores resultados en varones que en mujeres³⁷.

Tratamiento farmacológico oral

Respecto al tratamiento farmacológico, siempre es importante recordar la recomendación universal para las personas mayores de empezar con dosis bajas y de realizar los incrementos de dosis de manera paulatina.

Biguanidas. Metformina

La metformina también se considera la base del tratamiento de la DM2 en el anciano, por razones de eficacia, seguridad y coste, a pesar de que no existen estudios específicos en esta población, excepto de práctica clínica³⁸. La metformina reduce la producción hepática de glucosa al disminuir la neoglucogénesis y aumenta la utilización de glucosa en tejidos periféricos al incrementar la sensibilidad a la insulina a nivel muscular. Por su mecanismo de acción, la metformina reduce principalmente los niveles de glucemia en ayunas, y juega un papel más secundario en el control de la hiperglucemia posprandial. Aunque la elevada producción de glucosa hepática es característica de la DM2, este defecto podría ser menos importante en las personas diabéticas de mayor edad^{39,40}.

En el paciente anciano, el uso de la metformina puede estar limitado por la frecuente presencia de enfermedades asociadas. Según su ficha técnica, la metformina está contraindicada en pacientes con filtrado glomerular < 60 mL/min, pero su utilización parece bastante segura en sujetos con filtrado glomerular entre 45 y 60 mL/min e inclusive entre 30-45 mL/min. No obstante, y aunque la incidencia de acidosis láctica es muy baja, dada la elevada prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población anciana, es básico determinar el filtrado glomerular en los pacientes ancianos con DM antes de iniciar el tratamiento con metformina y monitorizarla periódicamente, especialmente si surgen procesos intercurrentes o si se utilizan contrastes yodados. Se recomienda reducir la dosis de metformina a la mitad si el filtrado glomerular es < 45 mL/min o suspenderla si es < 30 mL/min⁷⁴. Además, el uso de metformina no es recomendable en situaciones de hipoxia tisular (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca descompensada)⁴¹⁻⁴³. Su uso en ancianos puede asociarse a algunos inconvenientes como intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia (un problema frecuente en personas mayores) y déficit de vitamina B₁₂⁴⁴. Es recomendable iniciar el tratamiento con una titulación progresiva de 425 mg/día hasta 1.700 mg/día, ya que con dosis superiores aumentan los efectos secundarios y prácticamente no se consigue mejorar la eficacia¹.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas ejercen su efecto hipoglucemiante estimulando la secreción de insulina por la célula beta pancreática. Son fármacos de los que se dispone una amplia experiencia de uso y tienen el valor añadido de su bajo coste económico. Su mayor inconveniente, que resulta especialmente indeseable en las personas mayores, son las hipoglucemias, sobre todo con glibenclámidica cuyo uso está desaconsejado. Inducen ganancia de peso, su uso está limitado en la insuficiencia renal y presentan múltiples interacciones medicamentosas (salicilatos, dicumarínicos, sulfonamidas, fibratos, alopurinol, metotrexato, diuréticos,

betabloqueantes, corticoides, etc.), lo que complica su uso en los pacientes polimedificados. Además, diversos estudios recientes han cuestionado su seguridad cardiovascular^{45,46}. Por todo ello, las sulfonilureas se consideran una familia farmacológica con un perfil poco adecuado en el paciente anciano con DM2.

Meglitinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos con un perfil de acción rápido y una vida media corta, actuando preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Su farmacocinética recortada reduce el riesgo de hipoglucemias, por lo que podrían ser una opción en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas.

La repaglinida se elimina en un 90% por vía hepática y no está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada⁴⁷. Está contraindicada su asociación con gemfibrozilo.

Tiazolidindionas o glitazonas: pioglitazona

Es un fármaco insulinosensibilizador que no produce hipoglucemias. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios limita seriamente su empleo en ancianos: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca, mayor riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres) y posible riesgo de cáncer vesical^{1,48}.

Inhibidores de la alfa glucosidasa: L-acarbosa y miglitol

Actúan inhibiendo la absorción intestinal de hidratos de carbono y son eficaces para el control de la glucemia posprandial, sobre todo en dietas ricas en hidratos de carbono, no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con DM2. Un efecto añadido positivo de la L-acarbosa es que puede atenuar la hipotensión posprandial en las personas mayores⁴⁹. No obstante, su uso se ve limitado por su modesta eficacia en reducir la HbA1c (-0,5 a -0,75%) y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea), tanto en monoterapia como, especialmente, si se emplean junto con metformina⁵⁰. Además, pueden alterar los niveles de digoxina y de acenocumarol.

Fármacos incretínicos

Se denomina efecto «incretina» a la amplificación de la respuesta insulínica que ocurre tras la ingesta oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía intravenosa⁵¹. El desarrollo de estos fármacos se ha basado en el conocimiento de los efectos de las hormonas incretinas naturales GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) y de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) que las degrada rápidamente en la circulación sistémica.

Las terapias incretínicas incluyen 2 grupos diferentes de fármacos: los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1) y los inhibidores de la enzima DPP4 (iDPP4). Ambas familias actúan estimulando la secreción de insulina por las células beta e inhibiendo la secreción de glucagón por las células alfa, de una manera dependiente de los niveles de glucosa plasmática. Por ello, presentan un riesgo mínimo de hipoglucemias. Actúan preferentemente sobre la glucemia posprandial. Aunque su uso se ha relacionado con un incremento del riesgo de pancreatitis, una nota conjunta de la U.S. Food and Drug Administration y la European Medicines Agency⁵² y un reciente estudio en práctica real (fuera de ensayos clínicos) con más de 1,3 millones de pacientes, han confirmado su seguridad pancreática⁵³. Los fármacos incretínicos presentan un buen perfil cardiovascular, estando en desarrollo diversos estudios específicos de seguridad cardiovascular. Los estudios SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus)⁵⁴ y EXAMINE⁵⁵ (Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes) han confirmado el perfil de seguridad de saxagliptina y alogliptina, aunque el tratamiento

con saxagliptina se asoció con un inesperado aumento de rehospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, una reciente publicación con datos del mundo real que incluyó a 57.737 pacientes seguidos una media de 2,4 años no ha confirmado este hallazgo⁵⁶.

Agonistas del receptor de GLP-1. Los arGLP-1 comercializados actualmente en España pueden clasificarse en dos grupos: agentes de acción corta (exenatida, lixisenatida) y de acción prolongada (exenatida-LAR, liraglutida).

Son fármacos de administración subcutánea y no inducen hipoglucemias, pero se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos) y disminuyen el apetito, lo cual puede ser un inconveniente en pacientes ancianos con hiporexia. Existe poca experiencia de uso en personas mayores, aunque en algunos estudios se ha demostrado su seguridad y eficacia⁵⁷.

Dado que inducen pérdida de peso, la indicación de los arGLP-1 en ancianos estaría centrada sobre todo en pacientes no frágiles con DM2 y obesidad (IMC >30 kg/m²) cuando la pérdida ponderal fuera un objetivo prioritario, como ocurre en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, con hipoventilación o con gonartrosis muy limitante.

Inhibidores de la enzima DPP4. Los iDPP4 comercializados en nuestro país son sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. Sus características diferenciales se resumen en la [tabla 4](#).

Los iDPP4 son fármacos de administración oral que, al inhibir la enzima proteolítica que degrada las hormonas incretinas, aumentan la disponibilidad del GLP-1 endógeno. A diferencia de los arGLP-1, no tienen efecto sobre el vaciamiento gástrico, por lo que no provocan intolerancia digestiva (náuseas, diarrea), ni inducen disminución de la ingesta a nivel central, por lo que su uso no se asocia a pérdida de peso. Los iDPP4 reducen tanto la glucemia basal como la posprandial (algo útil en ancianos). Proporciona una reducción media de la HbA1c 0,6 a 1,2% en comparación con placebo, dependiendo de la HbA1c basal, un efecto similar a la metformina, las sulfonilureas y la pioglitazona⁵⁸⁻⁶⁰. Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales y con insulina.

Los iDPP4 han confirmado su eficacia y seguridad a medio y largo plazo tanto en los ensayos clínicos⁶¹ como en la práctica clínica⁶². No inducen hipoglucemia ni ganancia de peso, ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una opción terapéutica muy atractiva y segura para el tratamiento de la diabetes en el anciano^{63,64}.

Los iDPP4, cuando se administran junto a la metformina, tienen un positivo efecto aditivo e incluso sinérgico^{65,66}, por lo que se les considera una opción preferencial para la terapia dual en el anciano con DM2.

Disponemos ya de estudios en personas mayores de todos ellos que apoyan su eficacia hipoglicémica y seguridad⁶⁷⁻⁷³. Tres de estos estudios se realizaron en pacientes con 70 o más años de edad^{67,68,73}.

Schweizer et al.⁶⁷ analizaron los datos combinados de diferentes ensayos clínicos para comparar el efecto y seguridad de vildagliptina en pacientes con ≥ 75 años respecto a los sujetos más jóvenes. Los datos de eficacia se extrajeron de 7 estudios en monoterapia y de 3 estudios de terapia combinada con metformina, todos ellos con una duración ≥ 24 semanas. Se incluyeron 301 pacientes con una edad media de 77 años. Vildagliptina, a dosis de 50 mg cada 12 horas, redujo la HbA1c respecto a placebo un -0,9% en monoterapia a partir de una HbA1c basal de 8,3% ($p < 0,0001$) y un -1,1% añadida a metformina a partir de una HbA1c de 8,5% ($p = 0,0004$), reducciones similares a las observadas en pacientes más jóvenes. Los correspondientes cambios de peso en los pacientes de edad avanzada fueron -0,9 kg ($p = 0,0277$) y -0,2 kg (no significativa), respectivamente, y

Tabla 4
Características de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Metabolismo	El 79% se elimina sin modificar	El 69% es metabolizada por hidrolización	Metabolismo por la vía CYP450	El 80% es excretada sin metabolizar por el hígado
Eliminación	87% renal	85% renal	75% renal	80% biliar, 5% renal
Dosis habitual	100 mg/24 h	50 mg/12 h	5 mg/24 h	5 mg/24 h
Dosis en insuficiencia renal*	50 mg/24 h	50 mg/24 h	2,5 mg/24 h	5 mg/24 h
Moderada	25 mg/24 h	50 mg/24 h	2,5 mg/24 h	5 mg/24 h
Grave				
Administración	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos
Estudios en población de edad avanzada	Estudios en > 65 años	Estudios en > 70 años.	Estudios en > 65 años.	Estudios en > 70 años.
Aspectos diferenciales		Requiere determinación de pruebas hepáticas	Posibles interacciones farmacológicas	No necesita ajustes en insuficiencia renal

* Insuficiencia renal moderada (FG 30-60 ml/min) y grave (FG <30 ml/min).

no hubo hipoglucemias confirmadas. Los eventos adversos graves y muertes se registraron con una menor frecuencia en el grupo de pacientes de edad avanzada en tratamiento con vildagliptina que en los comparadores. La conclusión de este estudio es que la eficacia y seguridad de vildagliptina en sujetos ≥ 75 años es similar a la de los pacientes más jóvenes.

Strain et al.⁷³ (estudio INTERVAL), realizaron un ensayo doble ciego en pacientes ≥ 70 años con DM2 mal controlada, sin tratamiento previo o con antidiabéticos orales (se excluyeron pacientes tratados con arGLP1 o insulina). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante 24 semanas vildagliptina 50 mg cada 12 horas (n: 139) o placebo (n: 137). La originalidad de este estudio radica en que los investigadores plantearon objetivos individualizados de HbA1c en base a la comorbilidad y al estado de fragilidad de los pacientes. El grupo tratado con vildagliptina obtuvo un descenso medio de HbA1c de -0,9%, con una diferencia respecto a placebo de -0,6% ($p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes tratados con vildagliptina que alcanzaron los objetivos individualizados de HbA1c fue significativamente mayor que con placebo (52,6 vs 27%) ($p < 0,0001$). La seguridad y tolerabilidad de vildagliptina fue similar a placebo, con una baja incidencia de hipoglucemias.

Por último, Barnett et al.⁶⁸, realizaron un estudio en 241 pacientes, con una edad media de 74,9 años y una HbA1c basal media de 7,8%, que fueron aleatorizados a recibir linagliptina 5 mg/día (n: 162) o placebo (n: 79) durante 24 semanas. El grupo tratado con linagliptina redujo la HbA1c en -0,64% respecto al placebo ($p < 0,0001$), mientras que la seguridad y tolerabilidad fueron similares en ambos grupos. La hipoglucemia fue el efecto adverso más frecuente, pero se presentó casi exclusivamente en pacientes tratados simultáneamente con sulfonilureas. Este estudio también confirmó que linagliptina era bien tolerada en pacientes con insuficiencia renal crónica sin requerir ningún ajuste de la dosis. En conclusión, este estudio demuestra que linagliptina es eficaz y bien tolerada en pacientes mayores con DM2 que tenían una alta carga de comorbilidad y de polimedición.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador de glucosa sodio dependiente de tipo 2 (iSGLT2) actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal, provocando glucosuria y disminución de la glucemia plasmática. Su acción es independiente de la insulina, por lo que resultan eficaces durante toda la evolución de la DM2. Los iSGLT2 disponibles en el mercado español incluyen dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina.

Disminuyen la HbA1c alrededor de -0,7%, sin riesgo de hipoglucemias, e inducen una pérdida ponderal media de -1,8 kg⁷⁴. Tienen

un efecto discretamente hipotensor y mejoran la dislipemia diabética (reducen triglicéridos y aumentan el colesterol HDL, pero elevan ligeramente el colesterol LDL).

Los iSGLT2 pierden eficacia si existe insuficiencia renal (FG <60 ml/min). Su principal efecto adverso son las candidiasis genitales y también se ha descrito un ligero aumento de infecciones genitourinarias⁷⁴.

Su uso en pacientes mayores de edad avanzada debe ser prudente, por el mayor riesgo de deshidratación, trastornos electrolíticos, hipotensión e insuficiencia renal, secundarias a la diuresis osmótica, en este grupo de pacientes⁷⁵⁻⁷⁷. Por las mismas razones, se desaconseja su uso en pacientes tratados con diuréticos de asa.

Insulina

En el caso de que sea precisa la insulinización, especialmente en ancianos frágiles, se recomienda empezar con una insulina basal de acción prolongada a dosis inferiores (0,1-0,2 UI/kg) a las empleadas en sujetos más jóvenes¹. Los análogos de insulina basal (glargina, detemir) presentan menos hipoglucemias, especialmente nocturnas, que la insulina NPH. Igualmente, los análogos de insulina rápida (aspart, lispro, glulisina) son preferibles a la insulina regular por su menor tasa de hipoglucemias^{78,79}. Para seleccionar la pauta insulínica más adecuada, además de plantear un objetivo de control apropiado, es necesario valorar diversos factores como la función cognitiva del paciente, la presencia de cuidadores, su accesibilidad al sistema sanitario, su habilidad manual, etc., aspectos que no están adecuadamente considerados en los metaanálisis disponibles, sobre todo en el caso de pacientes ancianos dependientes. Recientemente, un consenso de 13 sociedades médicas en España ha elaborado un algoritmo de los pasos a seguir para una correcta insulinización¹. Cabe señalar que el inicio del tratamiento insulínico no significa la suspensión del tratamiento con antidiabéticos orales. De hecho, una de las pautas recomendadas y potencialmente más útiles en los ancianos con diabetes consiste en la administración de una insulina basal junto a metformina o un IDPP4¹.

Cuando se inicia o intensifica el tratamiento con insulina, resulta crucial realizar una adecuada educación diabetológica del paciente y/o su cuidador, instruyéndolos en cómo adecuar las recomendaciones sobre dieta y ejercicio, la necesidad de los controles de glucemia capilar, y el reconocimiento y tratamiento de las hipoglucemias, y la técnica de inyección de insulina¹.

Conclusiones

La DM2 en el paciente anciano representa un importante problema de salud pública. Los distintos especialistas que participan

en su atención deben conocer las peculiaridades de la diabetes en el paciente mayor y mejorar su abordaje global. Es imprescindible realizar una valoración integral que permita establecer un objetivo de control y un plan terapéutico individualizado y consensuado con el paciente y/o sus cuidadores. A fin de mejorar nuestro conocimiento, son precisos nuevos estudios amplios y aleatorizados, con objetivos e intervenciones específicamente centrados en población anciana diabética (en especial, en personas mayores de 75 años), con diferentes perfiles funcionales, y en distintos ámbitos asistenciales (comunidad, hospital, pacientes institucionalizados). Los iDPP4, añadidos a la metformina o en primera línea si el uso de metformina no es posible, tienen un perfil muy adecuado para el paciente anciano, disponiéndose de evidencias sobre su eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, especialmente con vildagliptina y linagliptina.

Conflicto de intereses

El Dr Francesc Formiga ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly,

Glaxo SmithKline,

Jansen, Novartis y Novo Nordisk,

Ricardo Gomez-Huelgas ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly, Glaxo SmithKline, Jansen, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi

Leocadio Rodríguez-mañas ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly, Glaxo SmithKline, Jansen y Novartis.

Bibliografía

- Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2013;140, 134.e1-134.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37 Suppl 3:S27-38.
- 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.
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42:698-702.
- Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2006;11:2415-9.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu 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.
- Sinclair AJ, Gadsby R, Penfold S, Crosson SC, Bayer AJ. Prevalence of diabetes in care home residents. *Diabetes Care*. 2001;24:1066-8.
- Sinclair A, Dunning T, Rodríguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:275-85.
- Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1498-9.
- Munshi MN, Pandya N, Umpierrez GE, DiGenio A, Zhou R, Riddle MC. Contributions of basal and prandial hyperglycemia to total hyperglycemia in older and younger adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:535-41.
- Formiga F, Rodríguez Mañas L. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, nueva evidencia para aplicar el conocimiento a la práctica clínica diaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:53-4.
- Selvin E, Coresh Z, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2006;29:2415-9.
- Ferrer A, Padrós G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Perez JM, Pujol R. Diabetes mellitus: Prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:462-7.
- Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care*. 2002;25:471-5.
- Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9:105-14.
- Formiga F, Ferrer A, Padrós G, Corbella X, Cos L, Sinclair AJ, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for functional and cognitive decline in very old people: the Octabaix study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:924-8.
- Formiga F, Rodríguez Mañas L. Paciente anciano con diabetes mellitus y fragilidad. ¿Asociación siempre presente? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:253-4.
- Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care*. 2008;31:233-5.
- Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: Two sides of the same coin. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:540-1.
- Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:106-14.
- Maggi S, Noale M, Gallina P, Marzari C, Bianchi D, Limongi F, et al., ILSA Group. Physical disability among older Italians with diabetes. The ILSA study. *Diabetologia*. 2004;47:1957-62.
- Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Med Clin (Barc)*. 2015;144:176-80.
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42:484-91.
- Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Albuquerque J, Olmedo C, Mora JM, et al. Predictors of cognitive decline in 85-year-old patients without cognitive impairment at baseline: 2-year follow-up of the Octabaix study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013;28:147-53.
- Bogner HR, Morales KH, Post EP, Bruce ML. Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care*. 2007;30:3005-10.
- Formiga F, Rodríguez-Mañas L. Diabetes, depresión y demencia. Tres d interrelacionadas en las personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015.
- Greco D, Pisciotto 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.
- Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;6:156-67.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
- Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Consensus development conference on diabetes and older adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2342-56.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S31-4.
- American Diabetes Association. 10. Older Adults. *Diabetes Care*. 2015;38 Supplement 1:S67-9.
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015;175:356-62.
- Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B, Sánchez-Castellano C, Sánchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:734-8.
- Vega Piñero B. Aspectos diferenciales de la nutrición en los pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26:307-13.
- Weinstock RS, Brooks G, Palmas W, Morin PC, Teresi JA, Eimicke JP, et al. Age Ageing. 2011;40:98-105.
- Matta J, Mayo N, Dionne IJ, Gaudreau P, Fülöp T, Tessier D, et al., Morais JA. Interrelated factors favoring physical performance and activity in older adults from the NuAge cohort study. *Exp Gerontol*. 2014;55:37-43.
- Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, Kawabata Y, Ikegami H. Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:55-62.
- Meneilly G, Elliott T. Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:112-8.
- 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;61:1075-81.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668-75.
- Adam WR, O'Brien RC. A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. *Diabet Med*. 2014;31:1032-8.
- Kosmalski M, Drozdowska A, Sliwiska A, Drzewoski J. Inappropriate metformin prescribing in elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *Adv Med Sci*. 2012;57:65-70.
- Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp*. 2014;29:1394-400.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938-53.
- Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30:1160-71.
- Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72:249-72.
- Soe K1, Sacerdote A, Karam J, Bahtiyar G. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Maturitas*. 2011;70:151-9.

49. Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The alpha (α)-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:917–24.
50. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:37–42.
51. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46–52.
52. Egan AG1, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370:794–7.
53. Wang T, Wang F, Gou Z, Tang H, Li C, Shi L, et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:32–41.
54. 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;369:1317–26.
55. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
56. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, Patenaude V, Majdan A, Suissa S. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2015;38:277–84.
57. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2011;39:7–21.
58. Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:117–23.
59. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: A meta-regression analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2137–9.
60. Ampudia-Blasco FJ, Ceriello A. Importancia de la variabilidad del control glucémico diario en la consecución de los objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2: papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Supl 2:33–9.
61. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1061–72.
62. Penforis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. *Diabetes Metab*. 2012;38:550–7.
63. 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.
64. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:107–15.
65. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:111–7.
66. Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. *Adv Ther*. 2013;30:337–53.
67. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type diabetes in a patient population >75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;1:55–64.
68. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1413–23.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Iqbal N, Allen E, Öhman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1479–87.
73. 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;382:409–16.
74. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.
75. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract*. 2013;41:72–84.
76. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:37.
77. Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Consalvo JA. Management of diabetes in the elderly with canagliflozin: A newer hypoglycemic drug on the horizon. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5:227–31.
78. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:772–9.
79. Karnieli E, Baeres FM, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, et al. SOLVE Study Group. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging*. 2013;30:167–75.