

ABORDAJE DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ANCIANO

Tratamiento del anciano con diabetes

Margarita Alonso Fernández

Centro de Salud de La Eria, Oviedo, España.

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Anciano;
Tratamiento

Resumen

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad. En España, casi un tercio de las personas mayores de 75 años presenta esta patología y el diagnóstico es desconocido en el 10% de los casos. El abordaje en este grupo etario está condicionado por la coexistencia de comorbilidades y síndromes geriátricos, así como por la polifarmacia a la que suelen estar sometidos estos pacientes. Todas las guías de práctica clínica recomiendan que el objetivo de control sea individualizado en función de factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de complicaciones, el estado funcional, la expectativa de vida y el entorno del paciente, entre otros. El planteamiento terapéutico, en términos generales, no difiere del recomendado en población más joven: multifactorial, considerando cambios de estilo de vida y control de la hiperglucemia y resto de factores de riesgo cardiovascular. La hipoglucemia, más frecuente y grave en este grupo etario, es la principal limitación.

Las recomendaciones terapéuticas en los ancianos con diabetes están basadas en la opinión de expertos, ya que los ensayos clínicos suelen excluir a este tipo de pacientes, por lo que se utilizará el juicio clínico para optimizar el tratamiento antidiabético en el que primarán las acciones encaminadas a evitar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Los inhibidores de la DPP-4 pueden ser utilizados por su bajo riesgo de hipoglucemias y seguridad. Se debe realizar una evaluación del estado funcional y cognitivo antes de iniciar cualquier medida terapéutica, valorando la relación riesgo/beneficio de esta.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes
mellitus;
Older population;
Treatment

Treatment of older persons with diabetes

Abstract

The prevalence of diabetes increases with age. In Spain, almost a third of persons older than 75 years have diabetes, and 10% of cases are undiagnosed. The approach in this age group is influenced by the coexistence of comorbidities and geriatric syndromes, as well

as by the polypharmacy found in these patients. All the clinical practice guidelines recommend that glycemic control be individually tailored according to such factors as disease duration, the presence of complications, functional status, life expectancy, and the patient's environment, among other elements. In general, the therapeutic approach in older persons does not differ from that recommended in the younger population: it should be multifactorial, considering lifestyle modifications and control of hyperglycemia and the remaining cardiovascular risk factors. The main limitation is hypoglycemia, which is the most common and severe factor in this age group.

Therapeutic recommendations in elderly persons with diabetes are based on expert opinion, since these patients are usually excluded from clinical trials. Consequently, clinical judgment is required to optimize the treatment of diabetes, with an emphasis on interventions to prevent symptoms and improve quality of life. DPP-4 inhibitors can be used, due to their low risk of hypoglycemia and safety. Before any treatment is started, its risk/benefit ratio should be evaluated, along with the patient's functional and cognitive status.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La alta prevalencia de diabetes en el anciano y el aumento en la expectativa de vida de la población determinan que la diabetes mellitus (DM) en personas de edad avanzada constituya una de las causas de la epidemia de esta enfermedad en el ámbito mundial^{1,2}. Se estima que en el año 2050 el número de casos de DM en personas de edad ≥ 65 años aumente un 50% más de lo esperado en la población general³. En España, casi un tercio de los sujetos mayores de 75 años padece esta patología y el diagnóstico es desconocido en el 10% de los casos⁴. Lo anterior, unido a las características particulares del enfoque terapéutico en este grupo etario, ha motivado el desarrollo de consensos y guías de práctica clínica (GPC) específicas para el manejo de la DM tipo 2 (DM2) en la tercera edad⁵⁻⁹.

Por otra parte, los ancianos con diabetes presentan una serie de características que conviene tener presentes:

- La primera dificultad estriba en la definición de anciano. En algunos estudios se considera como tal a las personas > 60 años y en otros a partir de 75 años, aunque lo más común es aceptar los 65 años como el inicio de esta etapa. En todo caso, la ancianidad no se puede definir únicamente por rebasar un límite de edad, sino que se debe valorar el deterioro y el estado funcional⁵⁻⁹.

- Constituyen un grupo heterogéneo que incluye tanto a sujetos de reciente diagnóstico como a los que llevan años de evolución. Por otra parte se trata de personas con distinta capacidad funcional, cognitiva y expectativa de vida.

- Padecen con frecuencia síndromes geriátricos, tienen mayor riesgo de hipoglucemia y alta prevalencia de polifarmacia, condiciones determinantes en la toma de decisiones terapéuticas¹⁰.

- Desde el punto de vista fisiopatológico, el envejecimiento se asocia con una disminución de la función de las células β pancreáticas y pérdida de sensibilidad a la insulina. La redistribución de la grasa corporal propia de esta edad (obesidad sarcopénica) y la menor actividad física contribuyen a incrementar la resistencia a la insulina.

- La diabetes suele ser asintomática o con una presentación clínica atípica y la hiperglucemia posprandial es una característica común en esta edad^{11,12}.

Objetivo de control metabólico

La información disponible sobre los efectos de la reducción de la glucemia en la prevención de las complicaciones de la diabetes y en la mortalidad procede principalmente de ensayos clínicos en los que se ha excluido a pacientes ancianos, por lo que las guías basan sus recomendaciones en el consenso de expertos más que en la evidencia científica^{13,14}.

El UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)^{15,16}, que aportó datos relevantes de los beneficios del control glucémico sobre las complicaciones, excluyó a los sujetos ≥ 65 años. Estudios posteriores que pretendían dilucidar el papel del control glucémico en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes de mediana edad y ancianos con DM2, añadieron mayor incertidumbre al tema de los posibles beneficios y riesgos del tratamiento intensivo en personas mayores¹⁷⁻¹⁹.

Por otra parte, tanto las enfermedades concomitantes como los síndromes geriátricos influyen sobre las decisiones terapéuticas relativas a la intensidad del control glucémico^{20,21}, sin olvidar que la edad es un factor de riesgo para hipoglucemias graves^{22,23}. Todas las GPC⁵⁻⁹ proponen individualizar los objetivos de control teniendo en cuenta una serie de factores²⁴ (tabla 1), de los que el más importante es el estado funcional. En general, en ancianos sin deterioro y con buena expectativa de vida, el objetivo no debe distanciarse del que se proponga para el adulto joven²⁵, mientras que en el paciente frágil y con expectativa de vi-

Tabla 1 Factores a considerar para fijar el objetivo de control y elección de tratamiento

- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Presencia de complicaciones macrovasculares y/o microvasculares
- Expectativa de vida
- Estado cognitivo y funcional
- Presencia de comorbilidades y/o síndromes geriátricos
- Entorno del paciente
- Riesgo de hipoglucemia
- Calidad de vida

GPC	Objetivo de HbA1c en anciano con buena capacidad funcional	Objetivo HbA1c en anciano frágil o con limitación funcional
European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus (2011) ⁷	7-7,5% en pacientes libres de comorbilidad. El objetivo más preciso dependerá del RCV, de la presencia de complicaciones y de la capacidad de autogestión de la enfermedad	7,6-8,5% para pacientes frágiles (institucionalizados, demencia, riesgo elevado de hipoglucemia)
Standards of Medical Care in diabetes (2014) ²⁵	< 7% si no hay alteración cognitiva ni funcional y existe larga expectativa de vida. Los objetivos serán similares a los del adulto joven	Objetivos más relajados utilizando criterios individuales y encaminados a evitar síntomas o complicaciones de hiperglucemia aguda
Diabetes in Older Adults Consensus Report (2012) ⁸	< 7,5% para sujetos sanos con escasas enfermedades crónicas, buen estado funcional y cognitivo. Objetivo más exigente si se alcanza sin hipoglucemias	< 8% para sujetos con estado de salud de complejidad intermedia, riesgo de caídas y/o hipoglucemias < 8,5% si expectativa de vida limitada e incierto beneficio del tratamiento
Managing Older People with Type 2 Diabetes IDF (2013) ⁵	Funcionalmente independiente: 7-7,5%	Funcionalmente dependiente: 7-8% Frágil y/o demencia: hasta 8,5% Final de la vida: evitar hiperglucemia sintomática
Conferencia consenso. Tratamiento DM2 en el paciente anciano (2013) ⁶	7-7,5% si esperanza de vida \geq 5 años. Buena capacidad funcional. Comorbilidad limitada	7,6-8,5% si la esperanza de vida es limitada o incapacidad funcional o comorbilidad severa

DM2: diabetes mellitus tipo 2; Hb1Ac: hemoglobina glucosilada; RCV: riesgo cardiovascular .

da reducida la meta será menos exigente, aunque no hay acuerdo entre las diferentes guías (tabla 2).

Tratamiento

La estrategia terapéutica será individualizada, se considerará el riesgo/beneficio de la intervención y se valorará, más que la edad cronológica como tal, la independencia funcional y el entorno del paciente²⁴.

Al igual que para establecer el objetivo de control, antes de iniciar cualquier medida terapéutica se debe realizar una evaluación geriátrica integral considerando la capacidad funcional y el nivel cognitivo, que se revalorará periódicamente para ajustar, si procede, el tratamiento^{5-9,26}. En definitiva se trata de garantizar una buena calidad de vida, emplear el menor número posible de fármacos, mantener la glucemia en límites aceptables y evitar la hipoglucemia iatrogénica.

El enfoque terapéutico global no difiere del recomendado para la DM2 en población más joven: multifactorial, considerando cambios en el estilo de vida y control de la hiperglucemia y resto de factores de riesgo cardiovascular.

Modificaciones del estilo de vida

La dieta y el ejercicio físico son aspectos importantes, las personas mayores también se benefician de perder peso en caso de obesidad. No obstante, se evitarán dietas muy res-

trictivas que aumenten el riesgo de hipoglucemia y empeoren la sarcopenia²⁷ y/o el déficit nutricional, condiciones que se asocian a mayor deterioro funcional y riesgo de caídas^{8,9}.

Hay evidencia sobre la utilidad de programas de ejercicio físico de resistencia, con o sin ejercicio aeróbico, para prevenir las caídas y la sarcopenia así como para mejorar el control glucémico y la calidad de vida^{28,29}. Los ancianos con diabetes deben practicar ejercicio físico, al menos 3 veces por semana²⁵, previa valoración que permita recomendar la actividad apropiada.

Tratamiento farmacológico

La aparición de nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 ha supuesto un cambio importante en la actitud terapéutica ante esta enfermedad³⁰; no obstante, la terapia debe ser individualizada y lo más simplificada posible.

Los ancianos presentan con mayor frecuencia efectos secundarios debido a la polifarmacia y a cambios en la farmacocinética y farmacodinámica³¹, siendo recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas y titulación progresiva. Otro aspecto prioritario es evitar el riesgo de hipoglucemias, que en esta edad son más severas, frecuentes, difíciles de reconocer y con mayor riesgo de consecuencias graves^{23,32}.

Al elegir el tratamiento se tendrán en cuenta los mismos factores enumerados para fijar el objetivo de control (tabla 1) así como los efectos secundarios (aumento o pérdida de peso, hipoglucemias, impacto sobre insuficiencia renal o hepáti-

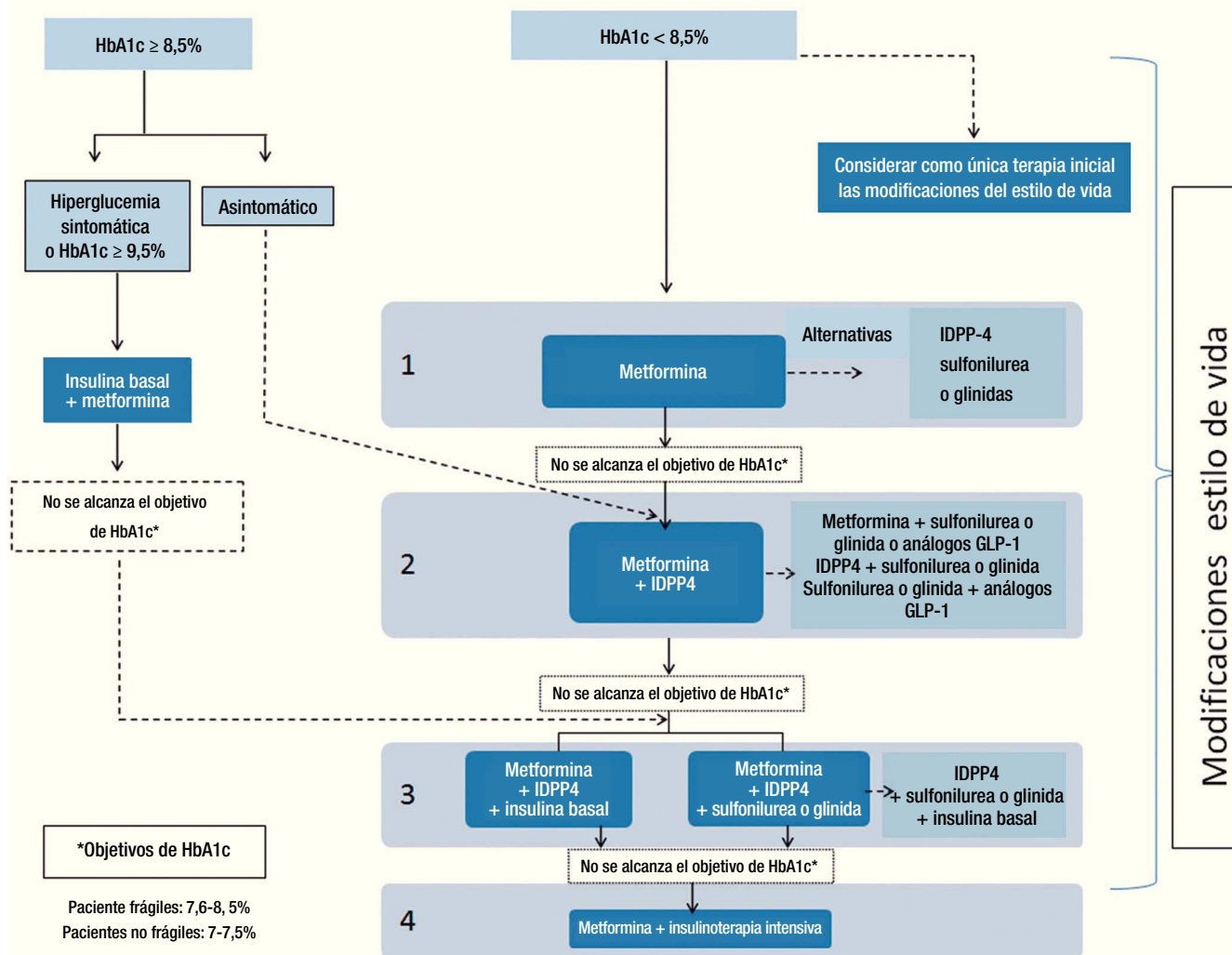


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el anciano. Hb1Ac: hemoglobina glucosilada. Adaptada de Gómez Huelgas et al⁶.

ca) y la necesidad de participación del cuidador. El carácter progresivo de la enfermedad hace necesario un tratamiento gradual y escalonado asociando fármacos con diferente mecanismo de acción (fig. 1).

Las GPC⁵⁻⁹ son unánimes al establecer que la metformina es el fármaco de elección en este grupo etario; se trata de una terapia segura si se respetan las contraindicaciones y se controla periódicamente la función renal. Se aconseja comenzar con dosis bajas para minimizar la intolerancia gastrointestinal. El bajo riesgo de hipoglucemia y el potencial beneficio sobre la enfermedad cardiovascular son las principales ventajas³³. Por el contrario, la pérdida de peso y los efectos gastrointestinales pueden ser los factores limitantes para su uso en el anciano frágil. Está contraindicada si el filtrado glomerular (FG) es < 60 ml/min, aunque su utilización parece segura con un FG entre 30 y 60 ml/min reduciendo la dosis³⁴. Se debe evitar en caso de insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, hepática o enfermedad aguda intercurrente.

Las sulfonilureas son fármacos baratos, bien tolerados y con amplia experiencia de uso³⁵. Pueden ser una buena opción para adultos mayores que comen de forma regular y

sean capaces de reconocer y tratar una hipoglucemia, ya que este es el mayor inconveniente³⁶, especialmente con glibenclamida, siendo preferible el empleo de gliclazida o glimepirida. Inducen aumento de peso y no deben utilizarse en insuficiencia renal (IR). Presentan interacciones con fármacos de uso común en ancianos (diuréticos, dicumarínicos, salicilatos, alopurinol, corticoides, bloqueadores beta, metotrexato, fibratos, sulfonamidas). La dosis inicial de sulfonilureas debe ser menor que la utilizada en adultos jóvenes y el ajuste más lento.

Las glinidas son secretagogos de acción rápida con menor riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas. La repaglinida puede emplearse en IR moderada o avanzada⁶. Se administran antes de las principales comidas, lo que permite omitir una toma si se prescinde de una comida, evitando así hipoglucemias en personas mayores frágiles que se alimenten de forma irregular. Pueden ser una alternativa a las sulfonilureas en ancianos con hiperglucemia posprandial y comidas irregulares, aunque la fragmentación de la dosis también supone una barrera^{8,9}.

Los inhibidores de la α -glucosidasa, eficaces para reducir la hiperglucemia posprandial y con bajo riesgo de hipoglu-

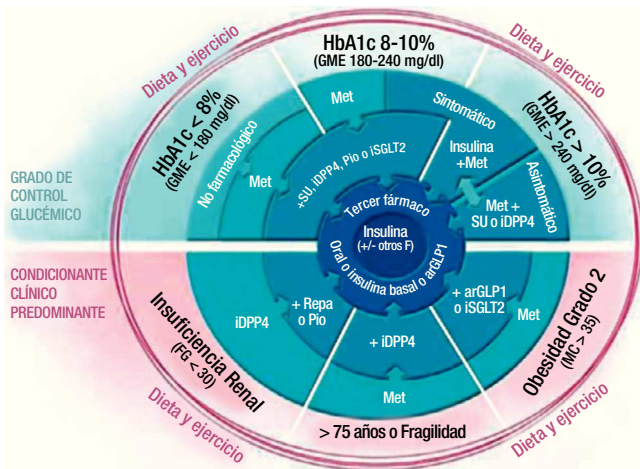


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 de la redGDPS⁴⁶.

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa; Met: metformina; Pío: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas.

cemias, son fármacos teóricamente atractivos para los pacientes mayores; sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales y su baja eficacia limitan su uso³⁷. Las tiazolidionas también presentan efectos adversos que limitan su empleo en ancianos: ganancia de peso, edema, aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y posible riesgo de cáncer vesical³⁸.

Los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) son fármacos útiles en la hiperglucemia posprandial, conllevan bajo riesgo de hipoglucemia, se toleran bien y no presentan interacciones medicamentosas significativas, factores todos ellos que apoyan su uso en pacientes mayores. Además disponen de estudios que comparan la eficacia en ancianos respecto a personas más jóvenes³⁹⁻⁴⁴, siendo la vildagliptina del que más trabajos se han publicado. La linagliptina es el único que no precisa ajuste de dosis en IR, la saxagliptina puede emplearse a mitad de dosis en IR no

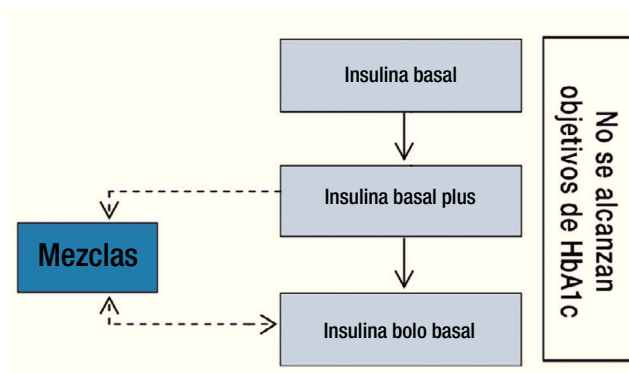


Figura 3 Insulinización en el paciente anciano. Adaptada de Gómez Huelgas et al⁶.

terminal y la vildagliptina, también a mitad de dosis, en IR de cualquier grado; la dosis de sitagliptina debe ajustarse según el grado de IR⁶. En cuanto a la seguridad cardiovascular, un reciente ensayo clínico ha puesto de manifiesto que la saxagliptina no aumenta la incidencia de episodios cardiovasculares⁴⁵. La redGDPS⁴⁶ (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud) acaba de publicar un nuevo algoritmo de tratamiento en DM2 (fig. 2) en el que recomienda, en pacientes > 75 años o frágiles, la utilización de inhibidores de la DPP-4 cuando fracasa la monoterapia con metformina.

Los agonistas del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) reducen la hiperglucemia posprandial con bajo riesgo de hipoglucemia. Se pueden utilizar en ancianos sin fragilidad con DM2 y obesidad en los que la pérdida de peso sea prioritaria. Se asocian con frecuencia a molestias intestinales y requieren administración subcutánea⁴⁷.

La dapagliflozina, inhibidor de los SGLT2 (cotransportador de sodio-glucosa tipo 2), reduce la hiperglucemia con bajo riesgo de hipoglucemia y con el beneficio adicional de pérdida de peso⁴⁸. En los ensayos clínicos llevados a cabo para evaluar la eficacia del fármaco han participado pacientes mayores⁴⁹. Por su mecanismo de acción, no es eficaz en caso de IR y no debe utilizarse junto con diuréticos de asa por el riesgo de hipotensión ortostática o deshidratación.

La forma más segura de iniciar la insulino terapia es añadir insulina basal al tratamiento oral (fig. 3). Se debe valorar el riesgo de hipoglucemia para ajustar la dosis y es preferible utilizar análogos^{50,51}. Antes de iniciar la insulinización es preciso evaluar si el paciente es física y cognitivamente capaz de utilizarla, de automonitorizar la glucemia y de reconocer las hipoglucemias; también es conveniente identificar al cuidador principal en caso necesario.

En una serie de ensayos clínicos, la adición de insulina de acción prolongada tuvo la misma eficacia para alcanzar los objetivos de HbA1c, sin aumento de hipoglucemias, en ancianos con DM2 (media de edad de 69 años) que en pacientes más jóvenes. Sin embargo hay pocos datos en personas > 75 años o con enfermedades asociadas importantes o limitaciones funcionales, al quedar excluidas de dichos ensayos⁵².

Conclusiones

- En el anciano con diabetes el objetivo de control glucémico se individualizará en función de la comorbilidad, expectativa de vida, estado cognitivo y funcional.
- La estrategia terapéutica será individualizada valorando, entre otros aspectos, la independencia funcional y el entorno del paciente.
- Se debe prestar especial atención a evitar hipoglucemias.
- Cuando fracasa la metformina o está contraindicada, los inhibidores de la DPP-4, por su buena tolerancia y bajo riesgo de hipoglucemia, se apuntan como los fármacos más idóneos para este tipo de pacientes. Vildagliptina dispone de estudios que demuestran la eficacia y seguridad de uso en ancianos con DM2.
- Cuando fallan los antidiabéticos orales se utilizará la insulina. Se recomienda utilizar una pauta simple y adaptada a las características del anciano.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Danaei G, Finucane M, Lu Y, Gitanjali M, Melanie J, Gristopher J, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
- Diabetes Atlas 5th ed. 2012. New estimates for 2012 of diabetes prevalence, mortality and healthcare expenditures. International Diabetes Federation. Disponible en: www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012
- Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050. *Diabetes Care*. 2006;29:2114-6.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Cho NH, Colagiuri S, Distler L, Dong B, Dunning T, Gadsby R, et al; IDF Working Group. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. International Diabetes Federation; 2013. Disponible en: www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf
- Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Conferencia de Consenso. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:134e1-12.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L. 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.
- Meneilly G, Knip A, Tessier D. Clinical Practice Guidelines Diabetes in the Elderly. Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S184-90.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Flórez H, Hass L, Halter J, et al. Diabetes in older adults: A consensus report. American Diabetes Association/American Geriatrics Society. *Diabetes Care*. 2012;35:2650-64.
- Cigolle CT, Lee PG, Langa KM, Lee YY, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions develop in middle-aged 1034 adults with diabetes. *J Gen Intern Med*. 2011;26:272-9.
- Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, Van Haeften TW, Meyer C, et al. Effect of aging on glucose homeostasis. Accelerated deterioration of beta-cell function in individual with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2008;31:539-43.
- Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*. 2009;32:1547-9.
- Cox L, Kloseck M, Crilly R, Mc William C, Diachun L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physicians*. 2011;57:e263-9.
- Rodríguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med*. 2011;28:757-8.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Kalyani RR, Sauder CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities and A1c with functional disability in older adult. *Diabetes Care*. 2010;33:1055-60.
- Mediavilla JJ. Diabetes tipo 2 en el anciano ¿Qué objetivos de Control? En: Gomis R, editor. *El experto responde sobre diabetes mellitus tipo 2*. Módulo 2. Barcelona: Editorial Profarmaco 2; 2011. p. 36-42.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein H, Seaquist E, Bergenstal RM, Calles-Escandón J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.
- Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jacks, Pescado L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
- Huang E, Zhang Q, Gandra N, Marshall H, Chin MH, Meltzer D. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149:11-9.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S1-80.
- Laiterapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1749-53.
- Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults. *Diabetes Metab*. 2010;27:1366-71.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1729-36.
- Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:748-50.
- Mancera-Romero J, Hormigo-Pozo A, Fernández-Arquero J, Baca-Orsorio A, Aparicio-Cervantes MJ, Muñoz-González L. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Semergen*. 2014;40:4-11.
- Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:324-42.
- Manzarbeitia Arambarri J, Rodríguez Mañas L. Hipoglucemia en ancianos con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:547-52.
- Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1892-9.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;24:1431-7.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Nauck M, Peters A, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a

- patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
36. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:751-5.
 37. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:154-63.
 38. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34:1369-71.
 39. 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.
 40. Barnett AH, Huisman H, Jones R, Von Eynatten M, Patel S, Woerlee HJ, et al. 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.
 41. Strain WD, Lukashovich V, Kothny W, Hoelinger MJ, Paldanius PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or long therapy (INTERVAL): a 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2013;382:409-16.
 42. 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.
 43. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database /of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:55-64.
 44. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care*. 2007;30:3017-22.
 45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2013;369:1317-26.
 46. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM y Sangrós J, en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en <http://www.redgdps.org/>
 47. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD006423.
 48. González Albarrán O, Ampudia-Blasco FJ. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2013;141 Supl 2:36-43.
 49. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozina in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-33.
 50. Zafón C, Creus C. A comparison on insulin regimen treatment of elderly (>70 years) and younger (<70 años) type 2 diabetic patients in actual clinical practice. *Acta Diabetol*. 2013;50:33-7.
 51. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, Rossi A. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2865-81.
 52. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:51-9.