

MEDICINA CLINICA



www.elsevier.es/medicinaclinica

Incluida en: Science Citation Index • Journal Citation Reports • Index Medicus/MEDLINE • Current Contents/Clinical Medicine • Índice Médico Español • Excerpta Medica/EMBASE • Pascal • SCOPUS

Reimpresión digital de *Med Clin* (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003>

Conferencia de consenso

Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano

*Ricardo Gómez Huelgas, Javier Díez-Espino, Francesc Formiga, Javier Lafita Tejedor,
Leocadio Rodríguez Mañas, Enrique González-Sarmiento, Edelmiro Menéndez
y Javier Sangrós, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso
sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano*



ELSEVIER
DOYMA

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Editado por:

Elsevier España, S.L.

(A member of Elsevier)

Travesera de Gracia 17-21 2ª planta

08021 Barcelona

Tel: 932000711

Fax: 932091136



Conferencia de consenso

Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano

Ricardo Gómez Huelgas^{a,*}, Javier Díez-Espino^b, Francesc Formiga^c, Javier Lafita Tejedor^d,
Leocadio Rodríguez Mañas^e, Enrique González-Sarmiento^a, Edelmiro Menéndez^d y Javier Sangrós^b,
en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo
2 en el anciano[◇]

^a Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

^b Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

^c Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG)

^d Sociedad Española de Diabetes (SED)

^e Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de agosto de 2012

Aceptado el 18 de octubre de 2012

On-line el xxx

Palabras clave:

Diabetes tipo 2

Anciano

Tratamiento

RESUMEN

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano representa un importante reto tanto desde el punto de vista clínico como del de la salud pública. El envejecimiento poblacional está condicionando un marcado incremento de la pandemia de diabetes en las personas de edad avanzada. Sin embargo, existen pocas evidencias científicas que apoyen el tratamiento más adecuado de la diabetes en los ancianos. Dada la gran heterogeneidad de la población anciana, que incluye a sujetos con muy diferente capacidad funcional y cognitiva, diversa comorbilidad y con muy diferente expectativa de vida, resulta crucial realizar una valoración global del anciano desde una perspectiva biopsicosocial y abordar integralmente los factores de riesgo vascular, planteando unos objetivos personalizados de control glucémico. En ancianos frágiles o con corta expectativa de vida puede ser razonable mantener un objetivo de HbA1c de 7,6-8,5%. La estrategia terapéutica en el anciano con diabetes tipo 2 debe individualizarse y consensuarse con el paciente y sus cuidadores, en función del objetivo planteado. Mejorar la calidad de vida, preservar la seguridad del paciente y evitar los efectos adversos del tratamiento antidiabético deben ser objetivos básicos. Dada la mayor predisposición de los ancianos a las hipoglucemias y sus graves consecuencias en esta población, deberían priorizarse las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of type 2 diabetes in the elderly

ABSTRACT

Treatment of type 2 diabetes in the elderly represents a major challenge both in terms of clinical management and public health. Aging is causing a marked increase in the pandemic of diabetes in elderly people. However, scientific evidence to support the most appropriate treatment for diabetes in the elderly is scarce. Given the heterogeneity of the elderly population, which includes subjects with very different functional and cognitive capacities, co-morbidities, and life expectancy, it is critical to make a comprehensive assessment from a biopsychosocial perspective, to address the vascular risk factors integrally, and to establish individually tailored targets for glycemic control. In frail elderly or individuals with a short life expectancy, it may be reasonable to maintain HbA1c between 7.6%-8.5%. The therapeutic strategy for elderly patients with type 2 diabetes should be individualized and agreed with the patient and their caregivers, according to the objective. Improving quality of life, assuring patient safety and avoiding the adverse effects of antidiabetic treatment should be prioritized. Given the increased susceptibility of the elderly to severe hypoglycemia and its consequences, antidiabetic therapies that minimize the risk of hypoglycemic events should be selected.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Type 2 diabetes

Elderly

Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardogomezhueltas@hotmail.com (R. Gómez Huelgas).

◇ Los componentes del grupo y las sociedades científicas a las que representan están relacionados en el Anexo 1.

Dimensión del problema

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) aumenta con la edad. En EE. UU., la prevalencia de diabetes en los individuos mayores de 65 años es del 21,6%, de los que el 6% son casos no conocidos, alcanzando el 26% en ancianos frágiles¹. En España, el estudio Di@bet.es encontró que la prevalencia de diabetes por encima de los 75 años fue del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, no conociéndose el diagnóstico en el 10% de los casos. Según estos datos, más de la mitad de la población con DM2 en nuestro país tendría más de 65 años de edad. Además, otro 23,1% de los mayores de 75 años presenta intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada². 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).

A pesar de que el tratamiento de la diabetes en el paciente anciano representa un importante problema de salud pública³, resulta sorprendente la escasa atención que ha recibido el tratamiento de la diabetes en esta población y la escasez de ensayos clínicos específicos en pacientes ancianos, especialmente con varias enfermedades o deterioro funcional, que analicen la relación riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético intensivo a largo plazo en esta población⁴. El objetivo de este consenso es facilitar la toma de decisiones y mejorar la calidad de los cuidados de los pacientes ancianos con diabetes. Las recomendaciones recogidas en el mismo (tabla 1) se basan en el sistema de grados de evidencia de la *American Diabetes Association* (ADA) de recomendaciones para la práctica clínica (tabla 2)⁵.

Particularidades de la diabetes tipo 2 en el anciano

Los pacientes de edad avanzada con diabetes presentan una serie de peculiaridades que condicionan su diagnóstico y tratamiento: a) elevada comorbilidad; b) presencia de síndromes geriátricos (deterioro cognitivo, depresión, caídas); c) alta prevalencia de polifarmacia, lo que favorece el desarrollo de interacciones farmacológicas; d) frecuentes situaciones de dependencia y de aislamiento social; e) alto riesgo de hipoglucemia; f) marcada

heterogeneidad clínica de la población anciana en cuanto a duración de la diabetes, comorbilidad, estado funcional y esperanza de vida; y g) problemas nutricionales y cambios de su composición corporal.

Desde el punto de vista fisiopatológico, con el envejecimiento se produce de manera fisiológica una pérdida de sensibilidad a la insulina. El sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la población anciana; además, con el envejecimiento se produce una redistribución de la grasa corporal, con un incremento de la adiposidad visceral. Otros factores que contribuyen a la resistencia insulínica son las modificaciones en el estilo de vida que se dan en individuos de edad avanzada (reducción de la actividad física, cambios en la dieta con una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y pobres en carbohidratos complejos), y un mayor consumo de fármacos que interfieren el metabolismo hidrocarbonado.

La diabetes en el anciano suele seguir un curso asintomático y, por otro lado, la expresión clínica en el anciano es a menudo insidiosa y atípica. Así, los cambios relacionados con la edad en la función renal y en la percepción de la sed pueden amortiguar los síntomas cardinales de la hiperglucemia como la polidipsia o la poliuria. Además, la presencia de múltiples enfermedades puede demorar el diagnóstico de la diabetes. A medida que progresa la evolución de la diabetes y se afectan múltiples órganos, la manifestación clínica más habitual es el deterioro funcional. La presencia de diabetes en el anciano duplica el riesgo de deterioro funcional, especialmente en la población más frágil, contribuye a la aparición o agravamiento de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia urinaria, depresión, demencia, dolor persistente), y comporta una mayor vulnerabilidad para padecer otras comorbilidades, que a su vez agravan el efecto sobre la independencia funcional, la calidad de vida y otras complicaciones asociadas (episodios de hospitalización, institucionalización permanente y muerte)⁶. Este impacto de la DM2 sobre la función, muy superior al impacto sobre la expectativa de vida, resulta de importancia crítica para decidir los objetivos terapéuticos a conseguir^{7,8}.

La otra consideración diferencial básica respecto a la población general con DM2 es el factor tiempo. Los beneficios asociados al control glucémico requieren un período de 5-10 años para la reducción de las complicaciones microvasculares y de unos 20-30 años para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Por tanto, el tiempo de evolución de la diabetes y la expectativa de vida total y

Tabla 1

Resumen de recomendaciones sobre el manejo de la diabetes tipo 2 en el anciano

1. La población anciana es muy heterogénea, lo que hace imprescindible una valoración funcional integral del paciente para plantear unos objetivos terapéuticos individualizados (A)
2. En pacientes ancianos con integridad funcional y cognitiva, y buena expectativa de vida, los objetivos de control glucémico deben ser similares a los de sujetos más jóvenes. Un objetivo de HbA1c de entre 7 y 7,5% puede ser razonable en estos casos (E)
3. En ancianos con deterioro funcional o cognitivo, o con una esperanza de vida corta, el objetivo de control glucémico puede ser menos estricto (HbA1c 7,6-8,5%) (E)
4. En todos los casos resulta prioritario evitar las hipoglucemias así como la hiperglucemia sintomática (A)
5. El tratamiento de la hipertensión arterial proporciona beneficios incluso en ancianos de edad muy avanzada (A)
6. En ancianos con diabetes y antecedentes de enfermedad cardiovascular está indicado el empleo de estatinas y antiagregantes, salvo consideraciones individuales (A). La terapia hipolipemiente y antiagregante en prevención primaria deberá individualizarse en base al riesgo vascular, la valoración funcional y la expectativa de vida del paciente (E)
7. El objetivo de control de la presión arterial en ancianos con diabetes tipo 2 debe establecerse en función de las características individuales del paciente y su tolerancia al tratamiento. En general, se recomienda mantener una presión arterial de entre 140/90 mmHg y 130/80 mmHg (C). En ancianos frágiles puede ser razonable mantener la presión arterial por debajo de 150/90 mmHg (C). Debe evitarse reducir la presión arterial por debajo de 120/70 mmHg (C)
8. El tratamiento con estatinas está recomendado en todos los pacientes en prevención secundaria, con un objetivo de cLDL < 100 mg/dL (incluso < 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo) (C)
9. Es recomendable eliminar el consumo de tabaco (C)
10. El plan terapéutico del paciente anciano con diabetes debe incluir recomendaciones individualizadas sobre dieta y ejercicio físico (C)
11. En los pacientes ancianos tratados con metformina debe realizarse un control periódico de la función renal (E)
12. Los fármacos secretagogos deben emplearse con prudencia en los ancianos por el riesgo de hipoglucemias. Debe evitarse el empleo de glibenclamida, siendo preferible el empleo de glinidas o de otras sulfonilureas como gliclazida o glimepirida (E)
13. Los inhibidores de la DPP-4 son fármacos efectivos, bien tolerados y (a la espera de estudios a más largo plazo) seguros en esta población (E)
14. Las glitazonas no son en general recomendables en población anciana por su perfil de efectos adversos (A). Existe poca experiencia con los análogos del GLP-1 en sujetos de edad avanzada, y su uso estaría limitado a ancianos obesos con buen estado funcional y nutricional (E)
15. Los análogos de la insulina (basales y rápidos) inducen menos hipoglucemias que las insulinas humanas (NPH y regular), por lo que su uso es más recomendable, sobre todo en ancianos con alto riesgo de hipoglucemias (E)

Tabla 2
Sistema de grados de evidencia de la *American Diabetes Association* para las recomendaciones para la práctica clínica

Nivel de evidencia	Descripción
A	<i>Evidencia clara basada en ensayos controlados y aleatorizados, bien realizados y generalizables, con la potencia estadística adecuada, que incluye:</i> - Evidencia de un ensayo multicéntrico bien realizado - Evidencia de un metanálisis que incorporará en el análisis evaluaciones de la calidad <i>Evidencia no experimental concluyente, es decir, la regla del «todo o nada» desarrollada por el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford</i> <i>Evidencia de apoyo basada en ensayos controlados y aleatorizados, bien realizados, con la potencia estadística adecuada, que incluye:</i> - Evidencia de un ensayo bien realizado en uno o varios centros - Evidencia de un metanálisis que incorpora en el análisis evaluaciones de la calidad
B	<i>Evidencia de apoyo basada en estudios de cohorte bien realizados, que incluye:</i> - Evidencia de un estudio de cohorte o registro prospectivo y bien realizado - Evidencia de un metanálisis de estudios de cohorte, bien realizado - Evidencia de apoyo basada en un estudio de casos y controles bien realizado
C	<i>Evidencia de apoyo basada en estudios no controlados o mal controlados, que incluye:</i> - Evidencia de ensayos clínicos controlados, con uno o más defectos metodológicos mayores, o 3 o más menores, que podrían invalidar los resultados - Evidencia de estudios observacionales con un alto potencial de sesgo (como las series de casos con comparación con controles históricos) - Evidencia de series de casos o presentaciones de casos - Evidencia contradictoria respecto a la mayor parte de la evidencia que respalda la recomendación
E	<i>Consenso de expertos o experiencia clínica</i>

Tomado de American Diabetes Association⁵.

activa del paciente resultan de gran importancia a la hora de planificar los objetivos terapéuticos. Debe considerarse el papel de la comorbilidad asociada y el riesgo competitivo de muerte y discapacidad establecido entre las diferentes enfermedades que padece el sujeto. Aunque las expectativas de vida en la población anciana son muy variables, a menudo son superiores a las supuestas por los clínicos. En España, la esperanza de vida para un varón de 70, 80 y 90 años es de 14,4; 8,2 y 4,2 años; y para una mujer es de 17,6; 9,8 y 4,6 años respectivamente⁹, con unas perspectivas al nacimiento de vivir en situación de discapacidad de 6,8 años en varones y 10,1 años en mujeres¹⁰.

Por último, en pacientes ancianos, en quienes mejorar la calidad de vida es el objetivo primordial, el peso de los potenciales efectos adversos farmacológicos y sus consecuencias a corto y medio plazo puede superar los posibles beneficios del tratamiento (sobre todo, si se trata de variables subrogadas como la proteinuria), lo cual debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones, especialmente en los individuos muy ancianos (mayores de 85 años).

En función de todo ello, los objetivos a conseguir con el tratamiento de la DM2 en el paciente anciano son: 1) evitar la discapacidad o, en caso de que esta haya aparecido, su progresión, procurando la mejor calidad de vida; 2) evitar los efectos secundarios del tratamiento, en especial los más asociados a deterioro de la calidad de vida (hipoglucemias, caídas)¹¹; y 3) tener una visión global del paciente, introduciendo los riesgos competitivos en el proceso de toma de decisiones.

Evaluación clínica del paciente anciano con diabetes

El estado funcional constituye el principal factor predictivo del riesgo individual en ancianos. En consecuencia, una valoración funcional integral que abarque cuantitativamente la función física, cognitiva y afectiva debe ocupar un lugar predominante en la evaluación clínica del anciano con diabetes y debe ser el modulador primordial de los objetivos terapéuticos y de la elaboración del plan de cuidados a seguir¹².

Asimismo, debe llevarse a cabo periódicamente una evaluación nutricional, social y del riesgo de caídas. La valoración integral debe realizarse en el momento del diagnóstico y al menos con carácter anual.

Los beneficios de la evaluación geriátrica integral en el contexto de la diabetes son múltiples: 1) valora la capacidad del paciente para cumplir los objetivos del tratamiento y seguir las recomendaciones higiénico-dietéticas; 2) estima la capacidad para el autocuidado y el tratamiento de la diabetes¹³; 3) evalúa el impacto

de las complicaciones vasculares metadiabéticas (enfermedad vascular periférica, retinopatía, neuropatía, nefropatía); 4) valora la probabilidad de beneficiarse de intervenciones educativas¹⁴; 5) evalúa la necesidad de soporte o apoyo; 6) identifica aspectos de la calidad de vida relacionados con la enfermedad o su tratamiento; y 7) es una herramienta útil que disminuye la mortalidad, reduce la institucionalización y los ingresos hospitalarios, y mejora el estado cognitivo y funcional de los pacientes ancianos.

La diabetes se asocia a un incremento significativo del riesgo de deterioro cognitivo y de demencia^{15,16}. La evaluación de la función cognitiva es útil para detectar formas iniciales de demencia, permitiendo la posibilidad de indicar medicación específica y de optimizar el control de los factores de riesgo vascular¹⁷. También permite a los pacientes y a sus familiares beneficiarse de forma precoz de los planes sociales y económicos así como informarse sobre grupos de consejo y apoyo. Por otro lado, el deterioro cognitivo se asocia a una peor adherencia al tratamiento, un incremento del riesgo de hipoglucemias, y dificulta la capacidad de resolución de las mismas por parte del paciente, factores que deben considerarse al decidir el tratamiento del paciente.

La presencia de depresión se ha asociado de manera significativa con la incidencia de diabetes, independientemente de la edad, el sexo o la presencia de enfermedad crónica¹⁸. También se ha asociado con un empeoramiento en el control glucémico y con un menor cumplimiento terapéutico. Además, los pacientes con diabetes presentan mayor riesgo de desarrollar depresión. Es importante reconocer y diagnosticar la depresión en el paciente anciano, ya que se trata de una enfermedad crónica, incapacitante y con un significativo impacto sobre la calidad de vida.

La diabetes incrementa la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con independencia de su edad, pero solo representa un equivalente de enfermedad coronaria¹⁹ a partir de los 8-10 años de evolución^{20,21} y en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados²². Por otra parte, la edad constituye un potente predictor de enfermedad cardiovascular^{23,24}. La población anciana está escasamente representada tanto en los estudios para el cálculo del riesgo cardiovascular como en los estudios de intervención, por lo que no disponemos de evidencias fiables que nos permitan estimar de manera adecuada el riesgo cardiovascular y el impacto de la actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular en el anciano con diabetes. La aplicación de las escalas de riesgo para evaluar el riesgo cardiovascular tiene importantes limitaciones en ancianos. Habitualmente se recomienda extrapolar las evidencias existentes en población más joven (hasta 75 años en las tablas basadas en la ecuación de

Framingham y hasta los 65 años en el SCORE). Todo ello supone una importante fuente de error²⁵, dado el menor impacto que tienen en el anciano los factores de riesgo clásicos en la incidencia de eventos cardiovasculares^{26,27} y la heterogeneidad de la población anciana en lo referente a comorbilidad, fragilidad, discapacidad y expectativa de vida²⁸. Por otro lado, más del 50% de los ancianos con DM2 presentan enfermedad cardiovascular subclínica o lesión de órgano diana en el momento del diagnóstico, por lo que, al ser pacientes en prevención secundaria, no son subsidiarios de aplicarles las escalas de riesgo. Por tanto, deberán decidirse de manera individualizada los objetivos a conseguir en un determinado paciente mediante la intensificación del tratamiento medicamentoso, poniendo especial interés en evitar los posibles efectos adversos de los tratamientos farmacológicos necesarios en un contexto habitual de polifarmacia y especialmente el incremento de riesgo de caídas²⁹⁻³¹.

Otro aspecto importante que se ha de valorar es la mayor prevalencia de comorbilidad asociada, como las enfermedades crónicas del aparato locomotor, las enfermedades neurodegenerativas y las de los órganos de los sentidos, que tienen una gran repercusión sobre la funcionalidad del anciano. Los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de fracturas que los sujetos sin diabetes de su mismo sexo y edad³². En pacientes de edad avanzada con DM2 deberán valorarse los antecedentes de fracturas y los factores de riesgo para las mismas y, si se considera pertinente, realizar una estimación del riesgo (índice FRAX). En pacientes con alto riesgo de fracturas es recomendable implementar estrategias de prevención (reducción del riesgo de caídas, asegurar una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, evitar en lo posible el uso de fármacos como glucocorticoides y glitazonas) y considerar el uso de farmacoterapia.

Finalmente es importante realizar una adecuada valoración nutricional mediante una historia clínico-dietética (cambios de ingesta y apetito; procesos patológicos que dificultan la alimentación; tipo, frecuencia, calidad y cantidad de alimento y líquido; preferencias alimentarias, etc.), exploración (estado de hidratación, parámetros antropométricos como peso, talla, índice de masa corporal [IMC], pliegues cutáneos, etc.), parámetros bioquímicos (albuminemia) y, si es posible, alguna pruebas de valoración global (*Mini Nutritional Assessment* o similar)³³.

Evaluación clínica de las principales complicaciones diabéticas en el anciano

El despistaje de complicaciones diabéticas en el anciano debe individualizarse, poniendo especial énfasis en la prevención y detección precoz de aquellas complicaciones que tengan un impacto funcional significativo.

El pie del diabético merece una especial atención preventiva, que incluya una valoración, al menos anual, del paciente de riesgo. Todos los pacientes ancianos con DM2 que tengan factores de riesgo adicionales para la aparición de úlceras (inmovilidad, deformidades articulares, pérdida de sensibilidad detectada con monofilamento, etc.) deben ser valorados de manera más estrecha e incluidos en un programa de educación para la prevención de lesiones. En aquellos que presenten clínica (claudicación intermitente, úlceras, artropatía de Charcot, pie neuropático, dolor isquémico o neuropático, etc.) se planteará la derivación, si hay disponibilidad, a una unidad multidisciplinar de pie diabético.

Paralelamente a esta exploración, sería recomendable realizar siempre que sea pertinente el cálculo del índice tobillo-brazo a todos los ancianos con diabetes, no solo por su capacidad para detectar la enfermedad arterial periférica, sino también por su poder predictor de episodios cardiovasculares adversos^{3,34}.

En el momento del diagnóstico, y posteriormente a intervalos regulares, todos los ancianos diabéticos deben someterse a una

evaluación oftalmológica estándar que incluya el examen de retina, de cristalino y la determinación de la agudeza visual, ya que la pérdida de agudeza visual es uno de los principales factores de deterioro de la calidad de vida en los pacientes ancianos con DM2.

También se debe preguntar a todos los ancianos con DM2, en el momento del diagnóstico y después de forma regular, sobre la presencia de síntomas de dolor persistente, debiendo evaluarse la presencia de neuropatía periférica.

Finalmente, la presencia de insuficiencia renal oculta o no diagnosticada es especialmente prevalente en la población anciana, circunstancia que habrá que considerarse a la hora de planificar el tratamiento antidiabético.

Importancia de las hipoglucemias en el paciente anciano

Los pacientes ancianos con diabetes son especialmente vulnerables a la hipoglucemia. La insulina y los hipoglucemiantes orales se encuentran entre los fármacos que con más frecuencia generan ingresos hospitalarios por efectos adversos medicamentosos en ancianos³⁵. La hipoglucemia asociada al tratamiento de la DM2 con fármacos secretagogos (sulfonilureas, glinidas) o con insulina es más frecuente y a menudo más grave en los ancianos, y tiene consecuencias potencialmente más graves (incluidas caídas, fracturas, deterioro cognitivo, arritmias y episodios cardiovasculares)³⁶. En los pacientes ancianos con hipoglucemia suelen predominar los síntomas neuroglucopénicos (confusión, desorientación). El riesgo de consecuencias adversas se incrementa por la menor percepción de los síntomas autonómicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia que ocurre en edades avanzadas³⁷.

Existe una relación bidireccional entre hipoglucemia y demencia. Por un lado, el riesgo de hipoglucemia grave es mayor en pacientes con demencia³⁸ y, además, los pacientes con hipoglucemias graves de repetición tienen más riesgo de desarrollar demencia³⁹. Asimismo, las hipoglucemias pueden determinar una falta de adherencia al tratamiento.

El tratamiento intensivo para obtener un control glucémico estricto se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia grave. En el estudio ACCORD⁴⁰, la edad del paciente fue un factor predictivo significativo para el desarrollo de hipoglucemia grave, aumentando un 3% el riesgo por cada año de incremento de la edad basal. Los estudios ACCORD⁴⁰ y VADT⁴¹ han demostrado que la hipoglucemia grave es un predictor independiente de mortalidad, por lo que un objetivo prioritario del tratamiento del paciente anciano con diabetes debe ser la evitación de hipoglucemias⁴².

Otras situaciones relacionadas con la edad que aumentan el riesgo de hipoglucemia en las personas mayores son la disminución de la función renal, el enlentecimiento en la regulación y contra-regulación hormonal, el estado de hidratación, el apetito variable, la ingesta nutricional y la polifarmacia.

En los pacientes de edad avanzada, la prevención de la hipoglucemia tiene mayor potencial para mejorar la calidad de vida y optimizar el cumplimiento del tratamiento que en cualquier otro grupo de edad⁴³.

Abordaje asistencial de los ancianos con diabetes

La mayoría de las actuales guías y consensos sobre DM2 tienen importantes carencias sobre el tratamiento específico del paciente anciano. Recientemente se han publicado las guías europeas para el tratamiento de la DM2, elaboradas por el *European Diabetes Working Party for Older People 2011*⁴⁴. Dichas guías insisten en la necesidad de aplicar un enfoque individualizado de la diabetes en el paciente anciano mediante un abordaje integral de la enfermedad diabética. En este sentido, resulta crucial la elaboración de protocolos consensuados que contemplen el tratamiento multidisciplinario de los casos de DM2 de nuevo diagnóstico, los

criterios de ingreso hospitalario, el acceso a los servicios de atención hospitalaria y los criterios de seguimiento. Los equipos de atención primaria deben proporcionar al paciente y a sus cuidadores un adecuado soporte en las áreas de educación y de cuidados de enfermería, y servir de conexión entre el paciente (o su familia), el farmacéutico comunitario y la atención médica hospitalaria⁴⁵. En un estudio canadiense de cohortes retrospectivo se sugiere una asociación positiva entre el seguimiento por parte del médico de atención primaria y la reducción de la probabilidad de muerte y hospitalizaciones del diabético anciano⁴⁶.

Los pacientes institucionalizados deben someterse, al ingreso y después de forma anual, a una prueba de cribado de diabetes. Todos los pacientes diabéticos deben tener un plan individualizado que incluya dieta, medicación, objetivos de glucemia y peso, y cuidados de enfermería. Se debe hacer un análisis en términos de riesgo-beneficio sobre la medicación empleada, los objetivos de control metabólico y la necesidad de investigar complicaciones de la diabetes, que deberá repetirse siempre que cambie la situación funcional o cognitiva del paciente. Las decisiones tomadas por el equipo médico de estos pacientes deben estar siempre dirigidas por los principios de mejorar la calidad de vida, mantener el estado funcional y evitar tanto los efectos secundarios (especialmente las hipoglucemias, que estos pacientes tienen un elevado riesgo de padecer) como los ingresos hospitalarios por complicaciones relacionadas con la diabetes⁴⁷.

En el cuidado de los ancianos con diabetes, debe prestarse especial cuidado a asegurar la dignidad, el respeto y la no discriminación por la edad en estos pacientes, en riesgo de padecer agresiones a sus derechos básicos. En este mismo sentido, se les debe garantizar el acceso a los servicios sanitarios específicos que precisen para recibir el tratamiento más adecuado a sus necesidades.

Beneficios del control glucémico en el paciente anciano

Las personas ancianas con diabetes tienen mayores tasas de discapacidad y muerte en comparación con los individuos sin diabetes. Todas las complicaciones de la diabetes pueden presentarse en sujetos de edad avanzada, si bien los ancianos con diabetes, respecto a los diabéticos más jóvenes, tienen un riesgo incrementado de padecer cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular⁴⁸. Además, el mal control de la diabetes en los ancianos se asocia a un mayor deterioro cognitivo y una mayor incidencia de infecciones y úlceras de presión. La diabetes es también un factor de riesgo independiente para las caídas y fracturas en los ancianos institucionalizados^{49,50}.

Tres son los beneficios fundamentales que esperamos obtener de un buen control de la diabetes: 1) evitar los síntomas de la hiperglucemia, 2) mejorar la calidad de vida mediante la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares y 3) prolongar la supervivencia. Además, en los ancianos con diabetes es primordial evitar la aparición o agravamiento de los síndromes geriátricos (deterioro cognitivo, depresión, incapacidad funcional, caídas, incontinencia urinaria). Se sabe que la detección precoz de la diabetes puede prevenir la progresión de las complicaciones vasculares no detectadas, que mejorar el control metabólico reduce el riesgo cardiovascular, que detectar precozmente cataratas o maculopatía disminuirá el deterioro visual y el riesgo de ceguera, y que un tratamiento adecuado de la enfermedad vascular periférica y los trastornos de los pies reducirá el riesgo de amputación^{44,51}.

Sin embargo, no existen estudios aleatorizados a largo plazo que demuestren los beneficios del control intensivo de la glucemia en pacientes de edad avanzada. Las evidencias de los ensayos clínicos, la mayoría realizados en personas más jóvenes que no reflejan las complejidades de la situación clínica del anciano, son

difíciles de extrapolar a este grupo de población^{52,53}. Por otro lado, los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT^{41,54,55} han puesto de manifiesto que un control metabólico estricto, en sujetos de edad media (62, 66 y 60 años, respectivamente) con DM2 evolucionada (duración media de 10, 8 y 11,5 años, respectivamente) y un alto riesgo vascular no reduce la morbimortalidad cardiovascular, y que, por el contrario, puede condicionar un incremento de episodios hipoglucémicos graves.

Los objetivos generales de control glucémico (hemoglobina glucosilada [HbA1c] <7%, glucemia basal <130 mg/dL y posprandial <180 mg/dL)^{5,56}, no siempre son aconsejables en la población anciana. Los objetivos de control glucémico en personas de edad avanzada deben individualizarse, realizando un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético basado en el estado funcional y cognitivo del paciente, su comorbilidad, el riesgo de hipoglucemias, su capacidad de autocuidado y su expectativa y calidad de vida.

No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de HbA1c en los pacientes ancianos, que oscila entre el 7 y el 9%^{5,57-60}. El *European Diabetes Working Party for Older People 2011*⁵¹ aconseja un objetivo de HbA1c del 7-7,5% para pacientes ancianos sin complicaciones y del 7,6-8,5% para pacientes frágiles.

En el reciente consenso de la ADA/*European Association for the Study of Diabetes* [EASD] se recomienda que los objetivos glucémicos sean menos ambiciosos en ancianos con expectativa de vida corta, elevada morbilidad, polimedicación o alto riesgo de hipoglucemias, considerando aceptable una HbA1c entre el 7,5 y el 8%⁵⁶.

En conclusión, en ancianos con buena situación funcional y cognitiva, con una expectativa de vida suficiente para beneficiarse de un control glucémico adecuado, y con buena disponibilidad para asumir el tratamiento, se podría plantear un plan de educación diabetológica y los mismos objetivos de control glucémico que en los adultos más jóvenes, evitando siempre el desarrollo de hipoglucemias. En cambio, en pacientes frágiles, con múltiples comorbilidades, alto riesgo de hipoglucemia o con una esperanza de vida menor de 5 años, puesto que tienen menos probabilidades de beneficiarse de la reducción del riesgo de complicaciones vasculares y tienen más posibilidades de sufrir efectos adversos graves como hipoglucemias, deben perseguirse objetivos menos estrictos, siendo aceptable una HbA1c del 7,6-8,5%, con objeto de evitar tanto las hipoglucemias como las complicaciones de la hiperglucemia (deshidratación, coma hiperglucémico hiperosmolar, malnutrición, infecciones, retraso en la cicatrización de heridas) (fig. 1).

Finalmente, aunque el control de la glucemia puede ser importante en las personas mayores con diabetes, las mayores reducciones en la morbimortalidad resultan del control de otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial y la dislipidemia^{61,62}.

Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el anciano con diabetes

Los factores de riesgo cardiovascular deben ser abordados de manera integral e individualizada^{5,44,63,64}. Las principales recomendaciones se resumen en la tabla 1.

Tratamiento de la hiperglucemia en el anciano con diabetes tipo 2

Modificación del estilo de vida

Tanto la dieta como el ejercicio físico son aspectos importantes en el tratamiento de la DM2 en el anciano. Cuantitativamente, las necesidades calóricas del anciano oscilan entre 25 y 35 kcal/kg/día³³.

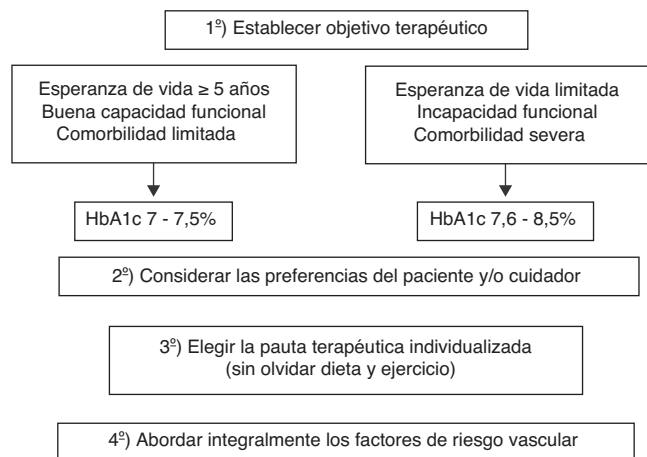


Figura 1. Tratamiento del paciente anciano con diabetes tipo 2.

Las dietas muy hipocalóricas, que a menudo conllevan una ingesta proteica baja, deben evitarse dado que incrementan el riesgo de hipoglucemias. Además, en edades avanzadas es frecuente la obesidad sarcopénica, una condición caracterizada por IMC elevado y baja masa muscular, por lo que las dietas muy restrictivas pueden empeorar la sarcopenia, una condición que se asocia a deterioro funcional, riesgo de caídas y de institucionalización en ancianos^{65,66}.

Cualitativamente, las proteínas (en ausencia de enfermedad hepática o renal) deben cubrir un 15-20% del valor calórico total, las grasas un máximo del 30% (evitando las grasas saturadas y las grasas trans, y favoreciendo la ingesta de grasas monoinsaturadas y de ácidos grasos omega 3), y los carbohidratos un 50-55%, evitando los simples y favoreciendo el consumo de carbohidratos complejos. Se recomienda una ingesta de fibra alimentaria de 14 g/1.000 Kcal. Los ancianos pueden requerir además suplementos de calcio, vitamina D y vitamina B₁₂. Es importante mantener un aporte diario de líquidos de aproximadamente 30 mL/kg, con una ingestión mínima de 1.500 mL/día. Dichos requerimientos pueden estar incrementados en situaciones de altas temperaturas, fiebre, infección o pérdidas excesivas por orina o heces³³. Por el contrario, puede ser necesario restringir líquidos en caso de insuficiencia renal avanzada o en estados de retención hidrosalina (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática).

La importancia del ejercicio físico está infravalorada en los pacientes mayores. A menudo se cree que los ancianos no se benefician de programas de ejercicio físico intenso, que no pueden realizarlo o que no tienen una buena adherencia a dichos programas, pero estas creencias carecen de fundamento experimental. Existen evidencias sobre la utilidad de programas adaptados de ejercicio físico de resistencia, con o sin ejercicio aeróbico complementario, en población anciana tanto en prevención de la sarcopenia, de las caídas y del deterioro funcional, como en la mejoría del control glucémico y de la calidad de vida⁶⁷.

Hasta muy recientemente no han empezado a desarrollarse programas de educación diabética específicos para pacientes de edad y sus cuidadores. Los primeros resultados son prometedores, se centran más en los aspectos nutricionales y el reconocimiento de síntomas de hipoglucemia, y ponen de manifiesto una vez más las peculiaridades propias de esta población⁶⁸.

Consideraciones sobre el uso de los fármacos antidiabéticos en ancianos

Como norma general, es recomendable iniciar el tratamiento con fármacos antidiabéticos a dosis baja y titular progresivamente

su dosis, no siendo necesario habitualmente alcanzar la dosis máxima de los mismos, puesto que aumenta la aparición de efectos secundarios sin incrementos significativos de eficacia³¹.

Metformina

Constituye la base del tratamiento de la DM2 en cualquier grupo de edad, incluyendo los pacientes de edad avanzada^{69,70}, especialmente si presentan un IMC elevado⁵¹. La metformina no suele inducir hipoglucemias y es el único antidiabético que ha demostrado ser potencialmente beneficioso en pacientes con enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca estable⁷¹. No obstante, su uso en ancianos puede asociarse a algunos inconvenientes como intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B₁₂. Además, el empleo de la metformina en ancianos está frecuentemente limitado por la presencia de enfermedades asociadas que contraindican su uso. Según su ficha técnica, la metformina está contraindicada en pacientes con filtrado glomerular <60 mL/min, pero su utilización parece segura en sujetos con filtrado glomerular entre 30 y 60 mL/min⁷². Aunque la acidosis láctica es poco frecuente, se debe recordar que casi la mitad de los pacientes de edad ≥ 65 años presenta deterioro de la función renal no diagnosticado⁷³. Por tanto, es muy importante monitorizar periódicamente la función renal en los pacientes ancianos tratados con metformina, y reducir la dosis si el filtrado glomerular es < 45 mL/min o suspenderla si es < 30 mL/min⁷⁴. Además, se debe evitar el uso de metformina en situaciones de hipoxia tisular, enfermedad aguda intercurrente, insuficiencia respiratoria, disfunción cardíaca aguda, insuficiencia hepática, o si existe enfermedad aguda intercurrente, administración de contrastes yodados o riesgo de insuficiencia renal funcional (vómitos, diarrea). Por otro lado, su utilidad está muy limitada en pacientes con anorexia y bajo peso. En el 5% de los pacientes es preciso suspenderla por mala tolerancia gastrointestinal, porcentaje que puede ser superior en pacientes ancianos. Se aconseja comenzar el tratamiento con una titulación progresiva de 425 mg/día hasta 1.700 mg/día; con dosis superiores, aumentan los efectos secundarios y prácticamente no se mejora la eficacia.

Sulfonilureas

Son fármacos baratos y con amplia experiencia de uso. Su mayor inconveniente son las hipoglucemias, especialmente con glibenclámidica cuyo uso está desaconsejado; sería preferible el empleo de gliclazida⁵⁵ o glimepirida. También inducen ganancia de peso y su uso está limitado en la insuficiencia renal por el elevado riesgo de hipoglucemia. Presentan múltiples interacciones medicamentosas (salicilatos, dicumarínicos, sulfonamidas, fibratos, alopurinol, metotrexato, diuréticos, betabloqueantes, corticoides), lo que complica su uso en sujetos polimedicados.

Glinida (repaglinida)

Es un secretagogo de acción rápida, de mayor coste que las sulfonilureas, que actúa preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Su perfil farmacocinético más recortado reduce el riesgo de hipoglucemias comparada con las sulfonilureas, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas⁷⁵. Además, la repaglinida puede emplearse, con la precaución debida en cuanto a la mayor sensibilidad de estos pacientes a la asociación de medicamentos hipoglucemiantes, en pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada⁷⁶, por su eliminación fundamentalmente biliar. Está contraindicada su asociación con gemfibrozilo y otros medicamentos que actúen activando o inhibiendo el citocromo P450.

Tiazolidinedionas (pioglitazona)

Aunque no produce hipoglucemias y puede ser beneficiosa en pacientes en prevención secundaria (estudio proACTIVE)⁷⁷,

presenta diversos efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos⁷⁸: 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 vesical⁷⁹.

Inhibidores de la alfa glucosidasa (L-acarbosa, miglitol)

Son fármacos eficaces para el control de la glucemia posprandial, sobre todo en dietas ricas en carbohidratos. Aunque no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con diabetes⁸⁰, su uso se ve limitado por su baja eficacia y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea), tanto en monoterapia como, especialmente, si se emplean junto con metformina. Pueden alterar los niveles de digoxina y de acenocumarol.

Análogos del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (exenatida, liraglutida)

Existe muy poca experiencia de uso en sujetos > 75 años. Son los únicos fármacos antidiabéticos que inducen una pérdida ponderal significativa, por lo que podrían ser una opción en aquellos ancianos no vulnerables en los que la pérdida de peso sea un objetivo prioritario (p.ej. pacientes con gonartrosis avanzada, con síndromes de apnea o hipoventilación). Sin embargo, la pérdida de peso puede tener efectos deletéreos en ancianos frágiles. Los análogos del GLP-1 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. Además, requieren administración subcutánea y tienen un elevado coste. Por todo ello, en espera de nuevas evidencias, deben usarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación (p.ej. ancianos obesos con buen estado funcional)⁸¹. Su indicación estaría limitada a pacientes con DM2 con obesidad (IMC >30 kg/m²) en combinación con metformina y/o sulfonilurea (e incluso con metformina y pioglitazonas).

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina)

Son fármacos orales muy bien tolerados que han demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo^{82,83}. No inducen hipoglucemias ni ganancia de peso, ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una opción terapéutica muy atractiva para el tratamiento de la diabetes en el anciano. No requieren ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, pero los datos de seguridad en sujetos ≥ 75 años son muy limitados con sitagliptina, saxagliptina y linagliptina. Solo vildagliptina dispone en la actualidad de un estudio específico que avale su empleo en pacientes de edad avanzada⁸⁴. Sus principales inconvenientes son la carencia de estudios de seguridad y efectividad a largo plazo y su elevado coste. En la actualidad no todas reúnen las mismas indicaciones, por lo que es necesario consultar la ficha técnica para su correcta utilización en monoterapia, insuficiencia renal, hepática, diversas asociaciones y utilización conjunta con insulina, ya que es un campo con frecuentes variaciones, según van apareciendo nuevas evidencias. Actualmente, saxagliptina no está autorizada en monoterapia. En pacientes con insuficiencia renal, linagliptina es la única que no necesita ajuste de dosis. Vildagliptina (a dosis de 50 mg/día) puede emplearse en insuficiencia renal de cualquier grado, mientras que saxagliptina (a dosis de 2,5 mg y fuera de financiación) puede emplearse en insuficiencia renal no terminal. La dosis de sitagliptina debe ajustarse según el grado de insuficiencia renal (50 mg/día si el filtrado glomerular es de 30-50 mL/min y 25 mg/día si es inferior a 30 mL/min). La vildagliptina requiere monitorización de la función hepática.

Insulina

Es el medicamento hipoglucemiante más potente. Como hemos referido, los pacientes ancianos presentan un mayor riesgo de hipoglucemias, por lo que la insulización en estos casos suele iniciarse, especialmente en ancianos frágiles, con una dosis diaria de insulina más baja (0,1-0,2 UI/kg) que en sujetos más jóvenes con DM2. Los análogos de insulina basal (glargina, detemir), aunque no han demostrado superioridad en el control glucémico, provocan menos hipoglucemias, especialmente nocturnas, que la insulina humana NPH, por lo que pueden ser preferibles en ancianos a pesar de su mayor coste^{85,86}, especialmente si el riesgo de hipoglucemia es elevado (p.ej. ancianos frágiles o institucionalizados). Cuando son necesarios, los análogos de insulina rápida son preferibles a la insulina regular por su menor tasa de hipoglucemias⁸⁷. Otro aspecto a considerar son los diferentes dispositivos para la administración de insulina, y elegir aquel que mejor se adapte a las habilidades y capacidades del paciente.

Algoritmo terapéutico de la diabetes tipo 2 en el anciano (fig. 2)

La DM2 se caracteriza por la asociación de un cierto grado de resistencia insulínica y un deterioro progresivo de la función de las células beta, por lo que, para la consecución de los objetivos de control metabólico, su tratamiento suele requerir un escalonamiento gradual mediante la asociación escalonada de fármacos con mecanismos de acción diferentes, que controlen uno o ambos factores etiopatogénicos^{59,72,88-90}.

Por otro lado, las recomendaciones del tratamiento anti-diabético en el paciente anciano se basan en gran medida en el juicio clínico, dada la escasez de evidencias específicas disponibles en esta población, sobre todo en ancianos frágiles, y en la utilización de nuevas terapias.

1. Las modificaciones del estilo de vida pueden ser el único tratamiento en algunos pacientes ancianos con DM2, siempre y cuando el control metabólico lo permita y con ello puedan alcanzarse los objetivos planteados. En los pacientes no muy mal controlados (HbA1c < 8,5%) en los que se busque un objetivo más riguroso, o que puedan conseguir mejor control sin riesgo de efectos adversos, se planteará el tratamiento con metformina o con otros fármacos en monoterapia si aquella no se tolera o está contraindicada, evitando el uso de medicamentos secretagogos o insulinas por su alto riesgo de hipoglucemias. En pacientes asintomáticos con HbA1c del 8,5-9,5%, puede iniciarse directamente el tratamiento con la combinación de 2 fármacos orales. En pacientes sintomáticos y/o con HbA1c ≥ 9,5%, se debería comenzar con insulina, para volver al tratamiento oral, si es factible, cuando el control mejore. Las modificaciones del estilo de vida deberán mantenerse, adecuadas a la situación del paciente, a lo largo de toda la evolución de la diabetes.
2. En caso de que las modificaciones del estilo de vida sean insuficientes, el tratamiento de elección por su seguridad, efectividad y coste-eficacia es la metformina^{69,70}, especialmente en ancianos con IMC elevado⁵¹, si bien es también útil en pacientes sin sobrepeso. En caso de que exista contraindicación o intolerancia a la metformina, o en ancianos con un bajo IMC (<19 kg/m²), debe considerarse el tratamiento con inhibidores de la DPP-4, una sulfonilurea de bajo riesgo de hipoglucemia (gliclazida, glimepirida) o una glinida. Los inhibidores de la DPP-4 son preferibles a los fármacos secretagogos si existe especial riesgo o vulnerabilidad a las hipoglucemias (ancianos frágiles, alta hospitalaria reciente, ingesta reducida, ancianos que viven solos o están institucionalizados, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, hipoglucemias recurrentes, graves o no percibidas, falta de capacidad de respuesta a la hipoglucemia).

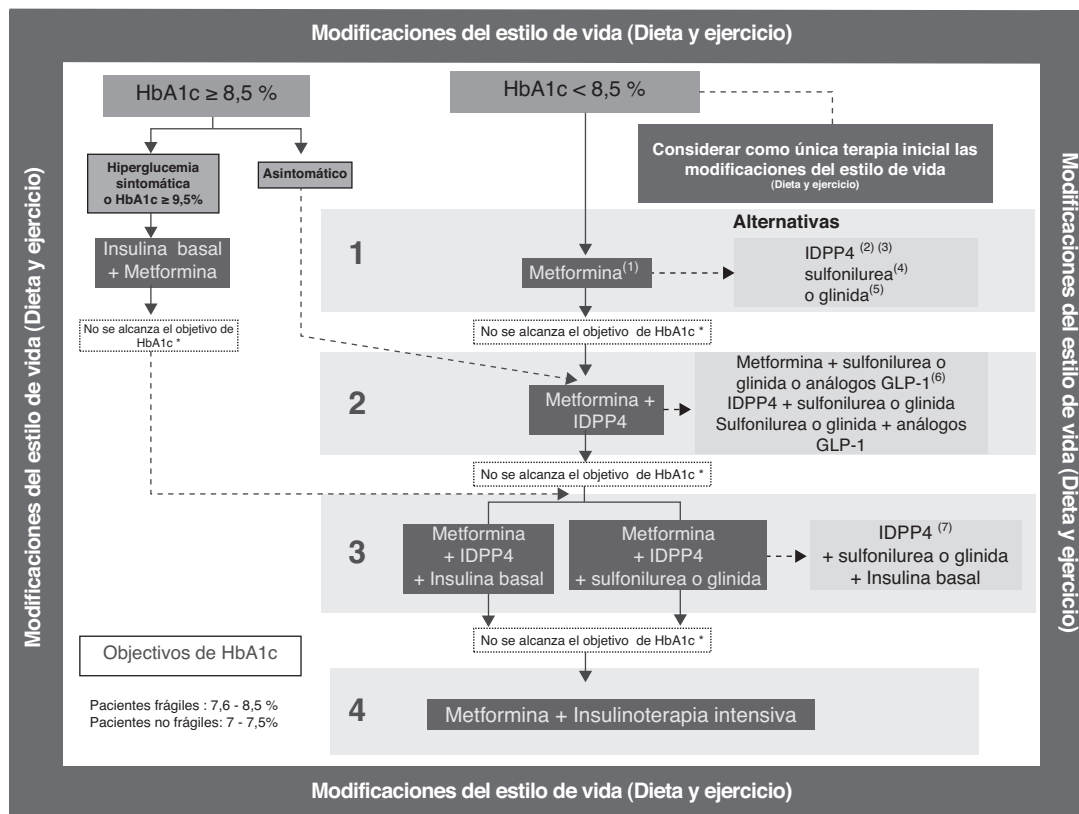


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano.

IDPP4: inhibidores de la DPP-4.

(1) Monitorizar la función renal. Reducir la dosis si el filtrado glomerular es < 45 mL/min. Suspender si es < 30 mL/min.

(2) Los IDPP-4 son preferibles a los fármacos secretagogos si existe especial riesgo o vulnerabilidad a las hipoglucemias (ancianos frágiles, alta hospitalaria reciente, ingesta reducida, ancianos que viven solos o están institucionalizados, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, hipoglucemias recurrentes, graves o no percibidas).

(3) Vildagliptina es el único IDPP4 que dispone en la actualidad de estudios de eficacia y seguridad en pacientes de edad ≥ 75 años. Saxagliptina no está autorizada en monoterapia.

(4) No usar glibenclámda. Usar preferentemente gliclazida o glimepirida.

(5) Repaglinida: menor riesgo de hipoglucemias, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas; puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal.

(6) Considerar el uso de GLP-1 solamente en pacientes ancianos no frágiles con IMC > 30 kg/m² en los que la obesidad sea un problema prioritario.

- Si la monoterapia con metformina no alcanza el objetivo de control glucémico, la asociación con un inhibidor de la DPP-4 es preferible, por su menor riesgo de hipoglucemia, a la combinación de metformina con un secretagogo (sulfonilurea o glinida).
- En pacientes con mala tolerancia a metformina que precisen terapia oral combinada, la opción más recomendable sería la de un inhibidor de la DPP4 y una sulfonilurea. Esta asociación comporta un mayor riesgo de hipoglucemia y no se dispone de evidencias a medio y largo plazo sobre su eficacia y seguridad.
- Cuando con 2 fármacos orales no se consiguen los objetivos de control, se plantea la disyuntiva de asociar un tercer fármaco oral o una dosis de insulina basal. Inicialmente la opción más utilizada es la primera, si bien son escasas las evidencias disponibles sobre su seguridad y eficacia a largo plazo⁹¹.
- Difícilmente un fármaco oral va a conseguir una reducción de HbA1c superior al 1%, por lo que si el paciente supera ampliamente el objetivo de control, será candidato a asociar directamente insulina. La triple terapia oral se plantea inicialmente como la asociación de metformina, sulfonilurea y gliclazida, pero con las limitaciones de la utilización de pioglitazona en el paciente anciano, en la actualidad la pauta más prescrita en este grupo de edad es la asociación de metformina con un inhibidor de la DPP4 y un secretagogo, cuya eficacia no ha sido testada. En caso de optar por una triple terapia oral, debe evitarse la inercia terapéutica si el objetivo de control no se consigue en 3-6 meses. Los análogos del GLP-1

pueden considerarse en ancianos sin fragilidad con DM2 y obesidad, cuando la pérdida de peso sea prioritaria.

- En los pacientes que requieren tratamiento insulínico, la opción más segura es la adición a su tratamiento de una insulina basal (NPH, NPL, glargina o detemir). Dado que el riesgo de hipoglucemia se incrementa notablemente cuando se introduce el tratamiento insulínico, es necesario habitualmente replantearse los objetivos de control, y priorizar los análogos de acción prolongada (glargina, detemir) cuando el riesgo de hipoglucemia sea significativo, así como realizar planes de educación diabetológica, adaptados al paciente y/o sus cuidadores⁵¹.
- Si con una insulina basal no se consiguen los objetivos de control (persistencia de HbA1c elevada, a pesar de glucemias basales normales, debido al mal control de las glucemias prandiales), será necesario intensificar el tratamiento insulínico. En este caso, se recomienda suspender los secretagogos, manteniendo el tratamiento con metformina. Se dispone de 3 estrategias de intensificación insulínica: A) Pauta de mezclas de insulinas: combinación de insulina NPH en distintas proporciones con insulina humana regular o insulinas bifásicas, que combinan insulina NPH o NPL con diferentes proporciones de análogos de acción rápida (lispro o aspart). Aunque era la opción más utilizada clásicamente, esta estrategia es poco flexible, requiere ingestas regulares y se asocia con una mayor tasa de hipoglucemias⁹². B) Pauta basal-bolos: la administración de insulina basal viene complementada con dosis de un análogo

Estrategia secuencial de insulinización en el paciente anciano

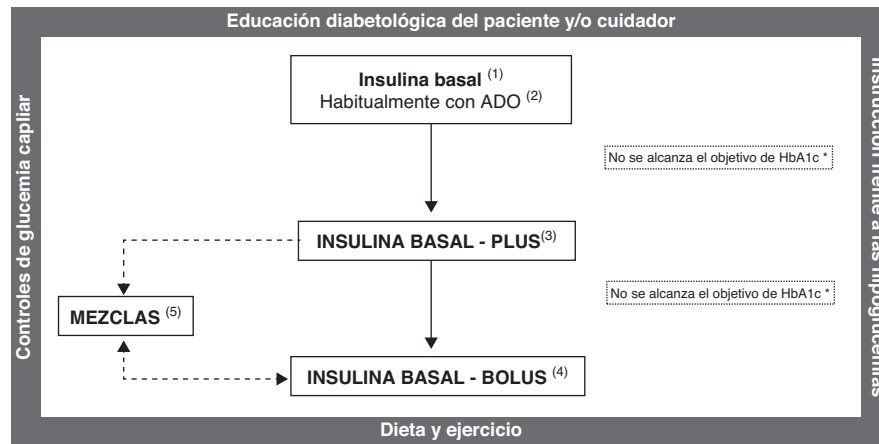


Figura 3. Estrategia secuencial de insulinización en el paciente anciano.

(1) Se recomienda comenzar el tratamiento preferentemente con un análogo de insulina basal (glargina o detemir), porque presentan menor riesgo de hipoglucemia que la NPH y una mayor duración de acción, por lo que suele ser suficiente con una dosis diaria. Comenzar con dosis baja (0,1–0,2 U/kg/día).

(2) La insulina basal suele combinarse con uno o dos antidiabéticos orales (ADO) (metformina, inhibidores de la DPP-4 o glinidas). Evitar asociar con sulfonilureas. Suspender secretagogos cuando se indican pautas de insulinización más complejas.

(3) Si el paciente no alcanza el objetivo de HbA1c, asociar a la insulina basal un bolo de un análogo de insulina rápida (aspart, lispro, glulisina) en la comida principal.

(4) Si con la pauta basal-plus el paciente continúa fuera de objetivos glucémicos, puede intensificarse la pauta de insulinización añadiendo 2 o 3 dosis de análogos de insulina rápida en las 3 comidas principales (pauta basal plus).

(5) En algunos pacientes, el empleo de insulinas premezcladas (generalmente 2 dosis en desayuno y cena) puede ser una alternativa menos compleja que la pauta basal-bolos, aunque menos flexible y con mayor riesgo de hipoglucemias.

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.

de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) antes de cada comida. Esta pauta permite una mayor flexibilidad, pero requiere una mayor utilización del autocontrol de glucemia y conocimientos sobre ajustes de la dieta, ejercicio y dosis de insulina. C) Pauta basal-plus: asocia a la insulina basal una dosis de análogo de acción rápida en la comida que provoca una mayor excursión glucémica (diferencia entre la glucemia posprandial y preprandial). Esta sistemática puede seguirse al inicio de la insulinización de forma progresiva hasta concluir implantando una pauta basal-bolos⁹³ (fig. 3). 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 metanálisis disponibles, sobre todo en el caso de pacientes ancianos y dependientes⁹⁴.

Conclusiones

La prevalencia de diabetes se incrementa con la edad. En España, casi un tercio de los sujetos mayores de 75 años presentan diabetes y, dado el envejecimiento poblacional, es previsible que en el próximo futuro se observe un marcado incremento de los casos de diabetes en edades avanzadas.

Los ancianos con diabetes presentan mayores mortalidad, morbilidad cardiovascular y prevalencia de síndromes geriátricos (fragilidad, deterioro funcional, deterioro cognitivo, depresión, caídas, incontinencia urinaria, dolor persistente, polifarmacia) que los ancianos de su misma edad sin diabetes.

Las personas mayores con diabetes tienen una gran heterogeneidad clínica y funcional. El tiempo de evolución de la diabetes puede ser muy variable y asociarse o no a complicaciones de la enfermedad. Con frecuencia, estos pacientes presentan otras enfermedades crónicas, deterioro cognitivo en grado variable y

cierta limitación funcional, circunstancias que condicionan una expectativa de vida total y activa muy variable. Por todo ello, resulta 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, centrado principalmente en objetivos de calidad de vida.

En general, en ancianos con capacidad funcional y cognitiva conservadas, sin complicaciones ni comorbilidades importantes y con buena expectativa de vida, se recomienda un objetivo de HbA1c del 7-7,5%. Por otro lado, en los ancianos frágiles, que no cumplan los anteriores requisitos, o con mayor vulnerabilidad a la hipoglucemia, los objetivos de control deben ser menos estrictos (HbA1c 7,6-8,5%), dado que la baja expectativa de vida deja fuera de perspectiva objetivos de control muy estrictos que ofrecen sus beneficios a medio-largo plazo. En ellos, las prioridades clínicas deben centrarse en evitar tanto las hipoglucemias como los efectos a corto plazo de la hiperglucemia (descompensación hiperosmolar, deshidratación, malnutrición e infecciones).

Las hipoglucemias son el principal efecto secundario del tratamiento de la diabetes en los ancianos, dada su mayor predisposición a padecerlas y por sus graves consecuencias en esta población (detrimento de la calidad de vida, caídas, fracturas, deterioro cognitivo, episodios cardiovasculares). Por tanto, se deberán priorizar, en la medida de lo posible, aquellas terapias que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos.

La estrategia terapéutica del anciano con DM2 debe individualizarse en función del objetivo planteado. La dieta y el ejercicio también son importantes en este grupo de edad, debiendo ser incluidas recomendaciones en todas las etapas de la diabetes. La metformina constituye, salvo contraindicación o intolerancia, el tratamiento de elección, aunque es importante monitorizar periódicamente la función renal y suspenderla ante enfermedades intercurrentes o el uso de radiocontrastes. Los inhibidores de la DPP-4, por su buen perfil de eficacia, tolerancia y seguridad, pueden recomendarse como agentes de segunda línea, con preferencia sobre los fármacos secretagogos, cuyo uso está

limitado por el riesgo de hipoglucemias. Los análogos de insulina reducen el riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina humana (NPH, regular), por lo que en general su uso es preferible en ancianos.

El control global de los factores de riesgo cardiovascular es importante en los pacientes ancianos con diabetes, y de hecho proporciona mayor reducción de la morbilidad que el propio control glucémico. El tratamiento antihipertensivo produce beneficios incluso en ancianos de edad muy avanzada. Igualmente, existen evidencias sólidas de los beneficios de la terapia con estatinas y antiagregantes en ancianos en prevención secundaria, mientras que en prevención primaria su uso es más controvertido y debería individualizarse.

Existen muy pocas evidencias que avalen el tratamiento más adecuado de la diabetes en el paciente anciano y la mayoría de las recomendaciones se sustentan en estudios observacionales, en la extrapolación de estudios realizados en otros grupos de población o en la opinión de expertos. No obstante, los principales estudios realizados en los últimos años (ACCORD, ADVANCE y VADT) ya han incluido un número sustancial de pacientes de 65-75 años. Son precisos estudios amplios y aleatorizados, con objetivos e intervenciones específicamente centrados en población anciana diabética (en especial mayores de 75 años), a fin de mejorar nuestro conocimiento en este campo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano

Ricardo Gómez-Huelgas (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]), Javier Díez-Espino (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud [redGDPS]), Francesc Formiga Pérez (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología [SEGG]), Javier Lafita Tejedor (Sociedad Española de Diabetes [SED]), Leocadio Rodríguez Mañas (Sociedad Española de Medicina Geriátrica [SEMEG]), Enrique González-Sarmiento (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]), Edelmiro Menéndez (Sociedad Española de Diabetes [SED]), Javier Sangrós (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud [redGDPS]), Fernando Álvarez-Guisasaola (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria [SEMFYC]), Vicente Bertomeu (Sociedad Española de Cardiología [SEC]), Jesús Carlos Gómez-Martínez (Sociedad Española de Farmacia Comunitaria [SEFAC]), Vicente Lahera Juliá (Sociedad Española de Aterosclerosis [SEA]), Martín López de la Torre (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN]), Alberto Martínez-Castelao (Sociedad Española de Nefrología [SEN]), José Javier Mediavilla Bravo (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria [SEMERGEN]), Carlos Miranda (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia [SEMG])

Bibliografía

1. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. *Diabetes Care*. 2006;29:2415-9.
2. 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.
3. Helmer D, Tseng CL, Wrobel J, Tiwari A, Rajan M, Pogach L, et al. Assessing the risk of lower extremity amputations using an administrative data-based foot risk index in elderly patients with diabetes. *J Diabetes*. 2011;3:248-55.
4. Rodríguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med*. 2011;28:757-8.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Supl 1:S11-63.
6. Li CL, Chang HY, Wang HH, Bai YB. Diabetes, functional ability, and self-rated health independently predict hospital admission within one year among older adults: a population based cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52:147-52.
7. Ferrer A, Padros 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.
8. Hewitt J, Smeeth L, Bulpitt CJ, Fletcher AE. The prevalence of type 2 diabetes and its associated health problems in a community-dwelling elderly population. *Diabet Med*. 2009;26:370-6.
9. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [revista electrónica] [consultado 28 Mar 2012]: Disponible en: http://ine.es/ss/Satellite?c=INESeccion_C¶m3=1259926137287&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&cid=1259926380048&L=0
10. Gispert R, Ruiz-Ramos M, Bares MA, Viciano F, Clot-Razquin G. Differences in disability-free life expectancy by gender and autonomous regions in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81:155-65.
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305:2184-92.
12. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med*. 2011;28:117-22.
13. Stuart B, Simoni-Wastila L, Yin X, Davidoff A, Zuckerman IH, Doshi J. Medication use and adherence among elderly Medicare beneficiaries with diabetes enrolled in part D and retiree health plans. *Med Care*. 2011;49:511-5.
14. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Hofig M, Muller UA, Feucht I, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus—a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing*. 2009;38:390-6.
15. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64-74.
16. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010;75:160-7.
17. Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong J, Eimicke JP, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:445-9.
18. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:645-52.
19. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142-8.
20. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RBS, Wilson PW. Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004;27:704-8.
21. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171:404-10.
22. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care*. 2006;29:391-7.
23. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
24. Gabriel Sánchez R, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, et al. The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:243-55.
25. Bineau S, Dufouil C, Helmer C, Ritchie K, Empana JP, Ducimetiere P, et al. Framingham stroke risk function in a large population-based cohort of elderly people: the 3C study. *Stroke*. 2009;40:1564-70.
26. De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009.
27. Beer C, Alfonso H, Flicker L, Norman PE, Hankey GJ, Almeida OP. Traditional risk factors for incident cardiovascular events have limited importance in later life compared with the health in men study cardiovascular risk score. *Stroke*. 2011;42:952-9.
28. Landman GW, van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care*. 2010;28:2378-82.
29. Munger MA. Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with co-morbid diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2010;27:871-83.
30. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2010;44:712-7.
31. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011;34:1329-36.

32. Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:495-505.
33. Vega Piñero B. Aspectos diferenciales de la nutrición en los pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26:307-13.
34. Suominen V, Salenius J, Sainio P, Reunanen A, Rantanen T. Peripheral arterial disease, diabetes and postural balance among elderly Finns: a population-based study. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20:540-6.
35. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
36. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*. 2004;21:511-30.
37. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1513-7.
38. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009;52:1808-15.
39. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301:1565-72.
40. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon 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.
41. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
42. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
43. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902-12.
44. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;44:1769-818.
45. Fagan PJ, Schuster AB, Boyd C, Marsteller JA, Griswold M, Murphy SM, et al. Chronic care improvement in primary care: evaluation of an integrated pay-for-performance and practice-based care coordination program among elderly patients with diabetes. *Health Serv Res*. 2010;45(Pt 1):1763-82.
46. Worrall G, Knight J. Continuity of care is good for elderly people with diabetes: retrospective cohort study of mortality and hospitalization. *Can Fam Physician*. 2011;57:e16-20.
47. Gadsby R, Galloway M, Barker P, Sinclair A. Prescribed medicines for elderly frail people with diabetes resident in nursing homes-issues of polypharmacy and medication costs. *Diabet Med*. 2012;29:136-9.
48. Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Harris TB, Kritchevsky SB, Bauer DC, Smith AL, et al. Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging, and body composition study. *J Card Fail*. 2009;15:593-9.
49. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:1157-62.
50. Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci*. 2007;333:35-47.
51. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37:S27-38.
52. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:627-632.e2.
53. Eggleston KN, Shah ND, Smith SA, Wagie AE, Williams AR, Grossman JH, et al. The net value of health care for patients with type 2 diabetes, 1997 to 2005. *Ann Intern Med*. 2009;151:386-93.
54. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-30.
55. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
56. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
57. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51 Suppl Guidelines:S265-80.
58. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: treatment of type 2 diabetes. NICE clinical guideline CG66 (updated). London: NICE, 2008 [online]. [revista electrónica] [consultado 1 Abr 2011]: Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG67>
59. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32:S1-201.
60. VA/DoD Diabetes Clinical Practice Guideline Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Version 4.0 Washington, DC: Department of Veterans Affairs (VA) and The Department of Defense (DoD), 2010 Aug [online]. [revista electrónica] [consultado 1 Abr 2011]: Disponible en: http://www.healthquality.va.gov/diabetes/DM2010_FUL-v4e.pdf
61. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
62. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
63. IDF. Global Guidelines for Type 2 Diabetes [revista electrónica] [consultado 1 Abr 2011]: Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
64. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
65. Schafer AL, Vittinghoff E, Lang TF, Sellmeyer DE, Harris TB, Kanaya AM, et al. Fat infiltration of muscle, diabetes, and clinical fracture risk in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E368-72.
66. 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. *Diabet Med*. 2010;27:1366-71.
67. Weinstock RS, Brooks G, Palmas W, Morin PC, Teresi JA, Eimicke JP, et al. Lessened decline in physical activity and impairment of older adults with diabetes with telemedicine and pedometer use: results from the IDEATE study. *Age Ageing*. 2011;40:98-105.
68. Bond GE, Burr RL, Wolf FM, Feldt K. The effects of a web-based intervention on psychosocial well-being among adults aged 60 and older with diabetes: a randomized trial. *Diabetes Educ*. 2010;36:446-56.
69. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:218-31.
70. 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.
71. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith Jr SC, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:1892-9.
72. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
73. 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.
74. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;24:1431-7.
75. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28:2093-9.
76. Bloomgarden Z, Drexler A. What role will 'gliptins' play in glycemic control? *Cleve Clin J Med*. 2008;75:305-10.
77. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
78. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2006;66:85-109.
79. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga [revista electrónica] [consultado 1 Abr 2011]: Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/Humo/seguridad/2011/NI-MUH_13-2011.htm
80. Hsieh CJ. Acarbose reduces the risk of pre-lunch hypoglycemia in elderly people with diabetes eating rice porridge for breakfast. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:e66-8.
81. 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.

82. 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.
83. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care*. 2007;30:3017-22.
84. 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.
85. 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;17:772-9.
86. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005613.
87. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD003287.
88. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes. Guideline 87, March 2010 [revista electrónica] [consultado 1 Abr 2011]; Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG66>
89. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-59.
90. Menéndez-Torre E, Lafita-Tejedor L, Artola-Menéndez S, Millán-Núñez-Cortés J, Alonso-García A, Puig-Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. *Adv Diabetol*. 2010;26:331-8.
91. Ortega C, Fornos JA, García-Mayor RV, Menéndez E. Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible. *Adv Diabetol*. 2010;26:276-80.
92. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
93. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF. Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S75-83.
94. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52:1990-2000.

Esta separata digital ha sido distribuida con el apoyo de Novartis