

Tratamiento de la diabetes en adultos mayores de 65 años: Revisión y utilidad de los análogos de GLP-1 en este grupo de pacientes

Purificación Sánchez López, Elena Ferrándiz Millón
y Mercedes Vázquez Gutiérrez
Hospital Torrecárdenas, Almería (España)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de una forma muy notable en las últimas décadas y constituye un gran problema de salud pública tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados. El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de padecer muchas otras patologías como enfermedades cardiovasculares, insulín-resistencia, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia y ciertos tipos de cánceres. En este contexto, el aumento de la esperanza de vida en nuestro medio, determina que en residencias de ancianos la prevalencia de diabetes haya aumentado del 16 al 23 por ciento en el periodo de 1996-2004. Además hay que tener en cuenta que los adultos mayores con diabetes sufren un exceso de morbilidad y mortalidad en comparación con aquellos sin diabetes, lo que unido a sus características de base, complica su manejo. Es frecuente encontrar en estos pacientes polifarmacia, discapacidades funcionales, así como síndromes geriátricos comunes como deterioro cognitivo y riesgo de caídas. Recientemente se ha comercializado lixisenatide (LIX). Se trata de un análogo de GLP-1 de acción corta. Hemos realizado un estudio en el que nuestro objetivo es evaluar el efecto sobre el control glucémico y otras variables metabólicas mediante la adición de lixisenatide (LIX) a una cohorte de pacientes mayores de 65 años tratados con la terapia de combinación de agentes orales e insulina basal (BOT).

Palabras clave: Diabetes, mayores de 65 años, análogos de GLP-1.

Treatment of diabetes in elderly of 65 years. Review and utility of glp-1 in this group of patients. The prevalence of overweight and obesity has increased very significantly in recent decades and is a major public health problem in Spain and in most developed countries. Overweight and obesity increase the risk of many other diseases such as cardiovascular disease, insulin resistance, type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and certain types of cancers. In this context, the increase in life expectancy in our environment, determines that in nursing homes prevalence of diabetes has increased from 16 to 23 percent in the period 1996-2004. In addition there are to take into account that older adults with diabetes suffer from excess morbidity and mortality compared with those without diabetes, which together with its basic characteristics, complicating their management. It is often found in these patients polypharmacy, functional disabilities, as well as geriatric syndromes common as cognitive impairment and risk of falls. Recently it has been marketed lixisenatide (LIX). It is a GLP-1 short-acting. We conducted a study in which we aim to evaluate the effect on glycemic control and other metabolic variables by adding lixisenatide (LIX) a cohort of patients older than 65 years treated with combination therapy of oral agents and basal insulin (BOT).

Keywords: Diabetes, elderly, GLP-1 analogues.

Correspondencia: Elena Ferrándiz Millón. Servicio Endocrinología y Nutrición. Centro de Especialidades Bola Azul. Carretera de Ronda, 226. Almería (España).
E-mail: ferrandizele@yahoo.es

La prevalencia de la diabetes tipo 2 sigue aumentando de manera constante a medida que la esperanza de vida se alarga. Según se publicó en el Instituto Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, la prevalencia de diabetes aumenta con la edad y alcanza su punto máximo entre los 60 y 74 años de edad (Cowie, 2009). Además, de 1995 a 2004, la prevalencia global de la diabetes tipo 2 en residencias de ancianos se estima que aumentó del 16 al 23% (Zhang, 2010).

Los adultos mayores tienen un riesgo de desarrollar un espectro similar de complicaciones diabéticas macrovasculares y microvasculares comparado con pacientes jóvenes con diabetes. Sin embargo, su riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular es mucho mayor. Los adultos mayores con diabetes sufren un exceso de morbilidad y mortalidad en comparación con los individuos de mayor edad sin diabetes (Bethel, Sloan, y Belsky, 2012). Además, están en alto riesgo de polifarmacia, discapacidades funcionales y síndromes geriátricos comunes que incluyen deterioro cognitivo, depresión, incontinencia urinaria, caídas y dolor crónico (Kirkman et al., 2012).

Se trata de una población heterogénea que incluye desde personas completamente sanas e independientes a otros ancianos frágiles que residen en instituciones con total dependencia para sus cuidados.

En los dos grupos, tanto en jóvenes como mayores, es esencial una buena gestión de los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay que destacar que en pacientes mayores es muy importante las estrategias para prevenir el riesgo de hipoglucemias, así como evitar agudizaciones de otras comorbilidades e interacciones con otros medicamentos.

Hay pocos datos específicos sobre los objetivos glucémicos óptimos en este grupo de edad. Sabemos que las hiperglucemias conllevan muchos efectos adversos a corto y largo plazo (Mooradian, 1988), todo lo cual contribuye a la disminución funcional. Pero los pacientes mayores pueden tolerar niveles de glucosa en sangre relativamente altos antes de que manifiesten una diuresis osmótica, debido a sus menores tasas de filtración glomerular (TFG). Además, un control estricto de la diabetes en este grupo de edad puede conllevar hipoglucemias, que pueden llegar a ser más fatales que el hecho de no tener unas cifras en objetivo. Por lo tanto, los objetivos para el control glucémico, así como para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, deben basarse en la salud general del individuo y el período previsto de supervivencia.

El objetivo apropiado de hemoglobina glicosilada (HbA1C) en pacientes mayores que tienen una esperanza de vida de más de 10 años debe ser similar a los desarrollados para los adultos más jóvenes (HbA1c<7%). Los resultados del ensayo clínico realizado en 2008 titulado "Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes" (ACCORD) sugieren que una HbA1c de 7 a 7.9% (mediana de 7.5%) puede ser más seguro que un objetivo más estricto para los pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración que se encuentran en alto riesgo cardiovascular. Por tanto, el objetivo

debe ser más laxo ($\leq 8\%$) en los adultos mayores frágiles con comorbilidades médicas y funcionales y en aquellos cuya esperanza de vida sea inferior a 10 años. En pacientes muy ancianos los esfuerzos deben ir dirigidos a preservar la calidad de vida y evitar las hipoglucemias y las complicaciones asociadas (Abbatecola y Paolisso, 2009). Dados los riesgos, la prevención de la hipoglucemia es una consideración importante en la elección de los agentes terapéuticos y el establecimiento de objetivos glucémicos en los adultos mayores. Los fármacos secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas y meglitinidas, así como los distintos tipos de insulina (que tienen más riesgo de hipoglucemias), deben utilizarse con precaución en los mayores frágiles. Estas recomendaciones son acordes con la Sociedad Americana de Geriátría (AGS), la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y las directrices del Grupo de Trabajo de Diabetes Europea.

Es importante recalcar la necesidad de realizar una dieta adecuada. En un ensayo aleatorizado realizado por (Miller, Edwards, Kissling, y Sanville, 2002) sobre una intervención médica nutricional en adultos mayores de 65 años de edad, los pacientes del grupo de intervención tuvieron mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (-18.9 frente a -1.4 mg/dl) y de la HbA1C (-0.5 puntos porcentuales versus ningún cambio) que los pacientes de control. Además, el grupo de mayor edad en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) (mayores de 60 años al inicio del estudio) tuvo la mayor mejora de la glucemia con el tiempo, relacionado en parte con una mejor adherencia al programa de cambio de estilo de vida, en comparación con los grupos de edad más jóvenes (Knowler, 2002). Estos datos sugieren que las personas mayores pueden responder bien estos programas y por lo tanto, todos los pacientes mayores con diabetes deben recibir una evaluación médica nutricional.

El tratamiento farmacológico: Hay pocos datos que abordan específicamente la terapia farmacológica en los pacientes de más edad. En principio, todos los tipos de fármacos hipoglucemiantes orales e insulina son seguros en pacientes de edad avanzada, aunque cada uno tiene sus limitaciones. Las siguientes recomendaciones se basan en ensayos realizados en la población general y en la experiencia clínica de un comité de expertos. Son acordes con la Sociedad Americana de Geriátría (AGS), la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y las directrices del Grupo de Trabajo de Diabetes Europea. Cada año se publica en la revista *Diabetes Care* una guía terapéutica actualizada sobre la diabetes titulada "Standards of Medical Care in Diabetes", cuyas afirmaciones resumimos a continuación:

Primer escalón terapéutico:

Para los pacientes de edad avanzada que no tienen contraindicación para la metformina (por ejemplo, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca grave), se prefiere iniciar la terapia con metformina. Sin embargo, en pacientes con contraindicaciones y/o intolerancia a la metformina, una sulfonilurea de acción corta (por ejemplo, glipizida) es

una buena alternativa. En un paciente con enfermedad renal crónica que es intolerante de las sulfonilureas, la repaglinida podría considerarse como terapia inicial.

Segundo escalón terapéutico:

Si los objetivos glucémicos no se cumplen con un solo agente, el paciente anciano debe ser evaluado por posibles causas contribuyentes, tales como dificultad para adherirse a la medicación, efectos secundarios o la mala comprensión del plan de nutrición. En los pacientes de edad avanzada que requieren más de un agente, el uso de pastilleros o notas recordatorias pueden ayudar a mejorar la adherencia. Como alternativa, los miembros de la familia o cuidadores pueden ser necesarios para ayudar a administrar la medicación.

Las indicaciones para un segundo agente y las opciones terapéuticas para los pacientes que no responden al tratamiento inicial (intervención de estilo de vida más metformina o sulfonilurea) son similares a las de los pacientes más jóvenes.

Tiazolidinedionas (pioglitazona): mejoran la resistencia a la insulina. Se puede administrar en pacientes con trastornos de la función renal, son bien tolerados y no causar hipoglucemia. Sin embargo, no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, patología muy frecuente en este grupo de edad.

Meglitinidas: La repaglinida y nateglinida son medicamentos de acción corta que actúan de manera similar a las sulfonilureas pero son farmacológicamente distintas, por lo que se pueden utilizar en los pacientes que tienen alergia a las sulfonilureas. A diferencia de la nateglinida, repaglinida se metaboliza principalmente por el hígado, por lo que se puede usar en insuficiencia renal.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa: la acarbosa y el miglitol retrasan la absorción de glucosa, lo que resulta en un aumento más lento en las concentraciones postprandiales de glucosa en sangre. Estos medicamentos se pueden usar solos, o en combinación con la insulina, una sulfonilurea o metformina. Los principales efectos secundarios que limitan su uso son la flatulencia y diarrea, que son muy comunes.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina: la dipeptidil peptidasa IV es una enzima ubicua que desactiva otros péptidos bioactivos, incluyendo el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP); por lo tanto, su inhibición podría potencialmente afectar la regulación de la glucosa a través de múltiples efectos. Inhibidores de la DPP-IV han demostrado ser moderadamente eficaces como monoterapia o cuando se utiliza en combinación con metformina, sulfonilureas, o tiazolidinedionas. Suelen disminuir en torno al 0.6% de HbA1c. No tienen riesgo de hipoglucemia y tienen efecto neutral sobre el peso, muy relevante para personas mayores.

Insulina: es a veces infrutilizada en los adultos mayores a causa del miedo o falta de destreza en su uso (por el médico, el paciente o familiar). Las insulinas de acción

prolongada son las más usadas. Su mecanismo de acción permite su uso una vez al día. Suele asociarse a hipoglucemiantes orales en pacientes mayores que no tienen un control glucémico óptimo. Antes de iniciar la terapia con insulina, es importante evaluar si el paciente está física y cognitivamente capacitado para utilizar una pluma de insulina, administrar la dosis adecuada de insulina, realizar controles capilares glucosa, y reconocer y tratar las hipoglucemias. El metabolismo de la insulina está alterado en los pacientes con insuficiencia renal crónica, de modo que se necesita menos insulina cuando la TFG (tasa de filtrado glomerular) está por debajo de 50 ml/min.

Recientemente disponemos en el mercado de los Análogos de la GLP-1 (exenatida, liraglutida y lixisenatide): El papel de los péptidos gastrointestinales en la homeostasis de la glucosa se ilustra por el efecto incretina, en el que la glucosa oral tiene un efecto estimulante mayor en la secreción de insulina que la glucosa intravenosa. Este efecto está mediado por varios péptidos gastrointestinales, en particular el GLP-1 (Distiller y Ruus, 2008). Estos fármacos no tienen riesgo de hipoglucemia y se asocian con una reducción significativa en el peso. Los eventos adversos más comunes son náuseas, vómitos y diarrea, que ocurre del 10 a 40 por ciento de los pacientes tratados (Nauck, 2013). Tienen el inconveniente de ser inyectables subcutáneos, pero son muy eficaces en la disminución de HbA1c cuando no se controlan con otros antidiabéticos, pudiendo retrasar en momento de la insulinización (Charbonnel et al., 2014).

Objetivos

Valorar el efecto sobre el control glucémico y otros parámetros metabólicos al añadir Lixisenatide (LIX), un análogo de GLP-1 de acción corta que favorece el entolecimiento del vaciado gástrico, promoviendo un mejor control postprandial (Ahren, 2014; Distiller y Ruus, 2008), en una cohorte de pacientes diabéticos mayores de 65 años mal controlados. Así mismo se valorará si es un fármaco seguro para este grupo de edad.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de 38 adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados en tratamiento mayoritariamente con insulino terapia (84.3%) y en menor proporción con terapia hipoglucemiante oral sin asociación a tratamientos inyectables (15.7%), se les añadió LIX con la intención de mejorar su control glucémico. Se analizaron los principales datos epidemiológicos y distintas variables descriptivas (antropométricas, analíticas...) al inicio y tras la adición de LIX. Así mismo, se valoró los posibles cambios en el tratamiento basal y la tolerabilidad y seguridad del nuevo fármaco en este grupo de edad. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se reclutaron 38 pacientes: 26 (68.4%) eran mujeres y 12 (31.6%) hombres, con una edad media de 68.95 +/- 3.8 años. La media de años de evolución de su diabetes era 13.8 +/- 6.7 años y las unidades de insulina requeridas eran una media de 37.66 +/- 26.5 UI.

En la primera visita el 89.5% tomaba algún antidiabético oral, el 55% estaba con insulina basal, 21.1% con premezclas y el 7.9% con pauta bolo-basal. Tenían pautado antihipertensivos el 86.8% e hipolipemiantes el 73.3% de los pacientes. Pesaban 93.51 +/- 15.02 Kg y presentaban un IMC de 37.2 +/- 6.8 kg/m², con un ICC (índice cintura-cadera) de 109 +/- 13.55 cm. La tensión arterial sistólica media (TAS) era de 149 +/- 20 mmHg y la tensión arterial diastólica media (TAD) era de 86 +/- 15 mmHg.

En la segunda visita (a los 3-5 meses) el 84% tomaba algún antidiabético oral, el 68.4% estaba con insulina basal, 15.8% con premezclas y el 5.3% con pauta bolo-basal. Las unidades de insulina requeridas fueron una media de 34 +/- 20 UI. Tenían pautado antihipertensivos el 89.5% de los pacientes y se aumentó los tratados con hipolipemiantes a un 84.2%. Ahora pesaban 90.23 +/- 13.5 Kg y presentaban un IMC de 35.9 +/- 6.2 kg/m², con un ICC de 103 +/- 14 cm. La tensión arterial sistólica media (TAS) era de 135 +/- 35 mmHg y la tensión arterial diastólica media (TAD) era de 78 +/- 12.9 mmHg.

Tabla 1. Resultados globales y significación al inicio y tras LIX

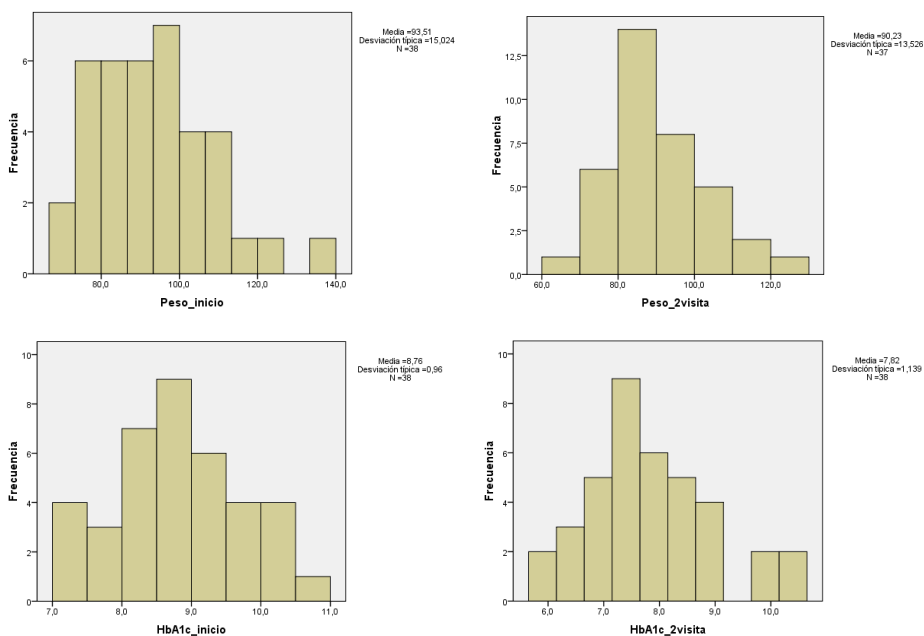
Variable	Basal	Con Lixisenatida	P
Peso (kg)	93.51 +/- 15.02	90.23 +/- 13.5	<0.001
IMC (kg/m ²)	37.2 +/- 6.8	35.9 +/- 6.2	<0.001
CC (cm)	109 +/- 13.55	103 +/- 14	NS
TAS (mmHg)	149 +/- 20	135 +/- 35	p<0.05
TAD (mmHg)	86 +/- 15	78 +/- 12.9	NS
Glucemia (mg/dL)	187 +/- 61	151 +/- 41	<0.001
HbA1c (%)	8.7 +/- 0.9	7.8 +/- 1.1	<0.001
CT (mg/dL)	174 +/- 40	159 +/- 33	p<0.05
LDL (mg/dL)	91 +/- 36	84 +/- 39	NS
HDL (mg/dL)	44 +/- 13	46 +/- 10.8	NS
TG (mg/dL)	162 ± 64	168 ± 98	NS
UI de Insulina	37.66 +/- 26.5	34 +/- 20	NS
Insulina basal (%)	55.3	68.4	
Insulina premezcla (%)	21.1	15.8	
Insulina Bolo-Basal (%)	7.9	5.3	
Anti HTA (%)	86.8	89.5	
Hipolipemiente (%)	73.3	84.2	

Respecto a los parámetros analíticos, en la primera visita fueron: niveles de glucosa 187 +/- 61 mg/dl, HbA1c 8.7 +/- 0.9%, colesterol total 174 +/- 40 mg/dl, LDL-colesterol 91 +/- 36 mg/dl, HDL 44 +/- 13 mg/dl, triglicéridos 162 mg/dl. En la

segunda visita disminuyeron, presentando: glucemia 151 +/- 41 mg/dl, HbA1c 7.8 +/- 1.1%, colesterol total 159 +/- 33 mg/dl, LDL-colesterol 84 +/-39 mg/dl, HDL 46 +/- 10.8 mg/dl, triglicéridos 168 mg/dl. El 89.5 % toleró el tratamiento con LIX y no se documentó ninguna hipoglucemia grave.

El peso, IMC, TAS (no la diastólica), niveles basales de glucosa, HbA1 y colesterol total disminuyeron de forma estadísticamente significativa ($p<0.05$) en la segunda visita tras añadir LIX. Hay que destacar que obtuvimos un valor de $p<0.001$ en peso, IMC, glicemia y HbA1c, lo que supone en sólo 3-5 meses una pérdida ponderal de 3.6 kg de media y disminución de 0.9 +/- 1.1 % en HbA1c.

Gráfica 1.- Distribución del peso y control metabólico al inicio y tras intervención



CONCLUSIONES

La prevalencia de la diabetes tipo 2 aumenta de manera constante a medida que la esperanza de vida se alarga, incrementando así el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en mayores de 65 años en comparación con pacientes más jóvenes. Dados los riesgos es importante un tratamiento eficaz para el control de la diabetes, pero una consideración importante en la elección de los agentes terapéuticos y el establecimiento de objetivos glucémicos en los adultos mayores, es la prevención de las hipoglucemias.

En este aspecto, en este grupo de pacientes, será recomendable tener objetivos de hemoglobina glicosilada más laxos (HbA1c menor de 8%). Además se trata de un colectivo vulnerable por la alta incidencia de polifarmacia y el riesgo de posibles interacciones medicamentosas.

Recientemente disponemos en el mercado de los Análogos de la GLP-1: exenatida, liraglutida y lixisenatide (LIX). Éste último es un potente y selectivo GLP-1 de administración diaria por vía subcutánea, en estructura es similar a exenatide con la que comparte un 50% de homología, pero a diferencia de ésta puede administrarse una vez al día por su mayor afinidad por el receptor de GLP-1. Tiene un efecto predominante posprandial por enlentecimiento del vaciado gástrico (Lorenz, 2013; Kapitza, 2013; Meier, 2013) y como otras terapias de efecto incretínico se asocia a un bajo riesgo de hipoglucemia (Nauck, 2013). Nuestra cohorte de pacientes mayores de 65 años presentaban una evolución de su diabetes de casi 14 años de media y precisaban de altos requerimientos de insulina (en torno a 37 unidades). En general la combinación con LIX fue bien tolerada. Además de lograr reducir el peso (una media de 3.5 kg), mejoró los controles glucémicos con hemoglobinas glicosiladas en torno a 7.8% (previas de 8.7%), sin aumentar los requerimientos insulínicos ni evidenciarse episodios de hipoglucemia severa. Tampoco se documentó ninguna interacción medicamentosa con otros fármacos que pudieran tomar estos pacientes. En determinados casos fue posible simplificar el tratamiento insulínico de base, tan importante en los enfermos añosos al disminuir el número de inyecciones subcutáneas al día. Hay que tener en cuenta que los adultos mayores de 65 años son los pacientes que más dificultad presentan para el aprendizaje de pautas de tratamiento bolo-basal, que requieren una automonitorización frecuente de la glucemia, un entrenamiento específico en el conteo de raciones y la modificación de dosis de análogo rápido. Tras añadir LIX se disminuyó de un 21.1% a un 15.8% el número de insulinas premezclas, y de un 7.9% a un 5.3% de pautas insulina bolo-basal. Las insulinas basales, más fáciles de manejar, se incrementó de un 55 a un 68.4%. El perfil lipídico también mejoró de forma significativa tras la segunda visita en consulta, aunque en algunos casos fue necesario intensificar el tratamiento con estatinas. Por lo tanto concluimos que LIX se trata de una buena opción terapéutica en adultos mayores con diabetes tipo 2 mal, es una opción eficaz en cuanto a objetivos terapéuticos y también una opción segura ya que no presenta riesgo significativo de hipoglucemias ni interacciones medicamentosas relevantes en este grupo de edad. No obstante, siempre recomendamos que el tratamiento farmacológico sea individualizado basado en habilidades y comorbilidades del paciente. "Comienza bajo y ve lento" es un buen principio a seguir para iniciar cualquier nuevo medicamento en un adulto mayor.

REFERENCIAS

- Abbatecola, A.M., y Paolisso, G. (2009). Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 86(Suppl 1), 35-40.
- Adler, G.K., Bonyhay, I., Failing, H., Waring, E., Dotson, S., y Freeman, R. (2009). Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*, 58(2), 360-366.
- Ahrén, B., Gautier, J., Berria, R., Stager, W., Aronson, R., y Bailey, C. (2014). Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(9), 861-868.
- American Diabetes Association. (2016). Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care*, 39(Suppl 1), S1-S2.
- Bethel, M.A., Sloan, F.A., Belsky, D., y Feinglos, M.N. (2007). Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 921-927.
- Charbonnel, B., Bertolini, M., Tinahones, F.J., Puig-Domingo, M., y Davies, M. (2014). Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(6), 880-886.
- Cowie, C.C., Rust, K.F., Ford, E.S., Eberhardt, M.S., Byrd-Holt, D.D., Li, C., ... Geiss L.S. (2009). Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*, 32(2), 287-294.
- Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
- Distiller, L., y Ruus, P. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new GLP-1 agonist AVE0010 in type 2 diabetes patients. *Diabetes*, 57(Suppl. 1), 154-155.
- Gerstein, H.C., Miller, M.E., Byington, R.P., Goff, D.C. Jr., Bigger, J.T., Buse, J.B., ... Friedewald, W.T. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358(24), 2545-2559.
- Kapitza, C., Forst T., Coester, H., Poitiers, F., Ruus, P., y Hincelin-Mery, A. (2013). Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(7), 642-649.
- Kirkman, M.S., Briscoe, V.J., Clark, N., ... Swift, C.S. (2012). Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2342-2356.
- Kirkman, M.S., Briscoe, V.J., Clark, N., Florez, H., Haas, L.B., Halter, J.B., ... Swift, C.S. (2012). Diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 35(12), 2650-2664.
- Ligthelm, R.J., Kaiser, M., Vora, J., y Yale, J.F. (2012). Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1564-1570.
- Lorenz, M., Pfeiffer, C., Steintraessner, A., Becker, R., Ruetten, H., Ruus, P., y Horowitz, M. (2013). Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes – relationship to postprandial glycaemia. *Regulatory Peptides*, 185, 1-8.
- Meier, J.J., Yabe, D., Wang, E., Lin, J., Rosenstock, J., y Ahrén, B. (2013). Efficacy of lixisenatide in patients with different levels of beta cell function as assessed by C-peptide/glucose ratio. *Diabetologia*, 56(Suppl1), S1-S566.

- Miller, C.K., Edwards, L., Kissling, G., y Sanville, L. (2002). Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Preventive Medicine*, 34(2), 252-259.
- Mooradian, A.D., Perryman, K., Fitten, J., Kavonian, G.D., y Morley, J.E. (1988). Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Archives of Internal Medicine*, 148(11), 2369-2372.
- Nauck, M. (2013). A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*, 36(7), 2126-2132.
- Sinclair, A.J., Paolisso, G., Castro, M., Bourdel-Marchasson, I., Gadsby, R., y Rodríguez, L. (2011). European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes and Metabolism*, 37(Suppl 3), 27-38.
- Whitmer, R.A., Karter, A.J., Yaffe, K., Quesenberry, C.P., y Selby, J.V. (2009). Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 301(15), 1565-1572.
- Zhang, X., Decker, F.H., Luo, H., Geiss, L.S., Pearson, W.S., ... Albright, A. (2010). Trends in the prevalence and comorbidities of diabetes mellitus in nursing home residents in the United States: 1995-2004. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(4), 724-730.

Recibido: 1 de marzo de 2016

Recepción Modificaciones: 7 de abril de 2016

Aceptado: 8 de abril de 2016