

# Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano

Pedro Iglesias<sup>1</sup>, Manuel Heras<sup>2</sup>, Juan J. Díez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia

Nefrología 2014;34(3):285-92

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319

## RESUMEN

El manejo del anciano diabético con enfermedad renal crónica presenta peculiaridades que afectan tanto al control metabólico como a las medidas terapéuticas. Los objetivos de control glucémico han de individualizarse en función de la expectativa de vida, la afectación de la función renal, los riesgos de hipoglucemia y la comorbilidad. La metformina puede emplearse en monoterapia o asociada a otros anti-diabéticos orales, pero debe suspenderse cuando el filtrado glomerular sea inferior a 30 ml/min. La gliclazida y la glipezida son sulfonilureas que no requieren ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica, pero deben evitarse en los casos de enfermedad renal avanzada por el riesgo de hipoglucemia. De las meglitinidas, solo la repaglinida es recomendable en estos pacientes. Los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas deben evitarse en pacientes con filtrado glomerular inferior a 25 ml/min o en diálisis. La pioglitazona no precisa ajuste de dosis, pero presenta efectos adversos potencialmente desfavorables en esta población. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 son eficaces y bien tolerados. De ellos, la linagliptina no precisa ajuste de dosis. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 no se recomiendan en ancianos con enfermedad renal avanzada. Finalmente la insulino terapia, especialmente empleando los nuevos análogos de insulina, permite un manejo adecuado de la hiperglucemia de estos pacientes con diversas pautas terapéuticas que deben ser individualizadas para evitar la hipoglucemia.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Ancianos. Enfermedad renal. Antidiabéticos orales. Insulina.

## Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly

### ABSTRACT

Management of diabetic elderly patients with chronic kidney disease involves specific characteristics that affect both metabolic control and therapeutic measures. Blood glucose control targets should be individualised based on life expectancy, renal function, hypoglycaemia risk and comorbidity. Metformin may be used alone or in combination with other oral anti-diabetic drugs but must be discontinued when the glomerular filtration rate is less than 30mL/min. Gliclazide and glipizide are sulfonylureas that do not require dose adjustment in chronic kidney disease but they should be avoided in cases of advanced kidney disease because of the risk of hypoglycaemia. Repaglinide is the only meglitinide recommended in these patients. Alpha-glucosidase inhibitors must be avoided in patients with a glomerular filtration rate of less than 25mL/min or those undergoing dialysis. Pioglitazone does not require dose adjustment but it has potentially adverse effects in this population. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are effective and well tolerated. Of the latter, linagliptin does not require dose adjustment. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are not recommended in elderly patients with advanced kidney disease. Lastly, insulin therapy, particularly using the new insulin analogues, allows adequate management of hyperglycaemia in these patients, with different therapeutic regimens that must be individualised in order to avoid hypoglycaemia.

**Keywords:** Diabetes mellitus. Elderly. Renal disease. Oral antidiabetic agents. Insulin.

**Correspondencia:** Pedro Iglesias

Servicio de Endocrinología

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. de Colmenar, km 9,100

28034 Madrid.

piglo65@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se acompaña de cambios en la función renal. Por otro lado, las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono son también muy prevalentes en la población anciana<sup>1,2</sup>. De hecho, la prevalencia de

## revisiones cortas

diabetes mellitus (DM) aumenta claramente según avanza la edad<sup>3</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación frecuente de la DM, siendo esta la principal causa de ERC terminal que requiere tratamiento sustitutivo renal<sup>4,5</sup>. El aumento de la esperanza de vida, junto con el de la incidencia de DM, lleva consigo un incremento en el número de ancianos diabéticos con ERC.

El tratamiento de la DM en el anciano es más complejo y presenta mayor número de limitaciones que en la población adulta, debido a un mayor riesgo de hipoglucemia y a sus graves consecuencias<sup>6-11</sup>. La función renal en el anciano puede verse comprometida no solo por la edad avanzada, sino también por la coexistencia de DM. Asimismo, la ERC limita también las opciones terapéuticas en la DM.

### ENFERMEDAD RENAL EN EL ANCIANO

El envejecimiento es un proceso biológico natural e inevitable que afecta a todos los órganos. Como parte de este proceso, en el riñón del anciano sano se producen una serie de cambios que afectan tanto a la estructura como a la función renal (tabla 1). Los principales cambios funcionales son el descenso del filtrado glomerular (FG) y del flujo plasmático renal efectivo. De hecho, el FG desciende desde un valor máximo de aproximadamente 140 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en la tercera década de la vida a un ritmo aproximado de 8 ml/min por década<sup>12</sup>. Finalmente, las personas sanas muy ancianas (> 85 años), a pesar de tener un FG disminuido asociado a la edad (~50 ml/min), poseen unas características diferenciales de los pacientes con ERC: 1) no presentan anemia, ya que la función del túbulo proximal está preservada en el anciano sano; 2) los niveles de urea, de calcio, de fósforo y de magnesio son normales; y 3) el análisis sistemático de orina es normal, sin presencia de hematuria ni proteinuria<sup>13</sup>.

Con la aparición de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)<sup>14</sup>, la clasificación de la ERC se fundamenta en el grado de FG y en la existencia de manifestaciones de daño renal (por ejemplo hematuria, proteinuria, alteraciones histológicas o morfológicas), y permite catalogar la ERC en 5 estadios. Sin embargo, su punto débil es que considera portadores de ERC a todos los pacientes con un FG < 60 ml/min o ≥ 60 ml/min con manifestaciones de daño renal, sin tener en cuenta ni la influencia de la edad ni la existencia de otras alteraciones analíticas asociadas a la presencia de verdadera enfermedad renal.

Las nuevas guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (2012)<sup>15</sup> mantienen intacta la definición de ERC con base en la presencia mantenida durante más de 3 meses de marcadores de daño renal junto con descenso del FG y añaden una estratificación del riesgo basada en el grado de eliminación urinaria de albuminuria: A1 < 30 mg/24 h (normal-leve); A2, 30-300 mg/24 h (moderado); A3 > 300 mg/24 h (severo). Estas guías siguen manteniendo su validez aplicable a toda la población, incluida la población anciana, y, por tanto, aquellos ancianos sanos con FG moderadamente reducidos, por ejemplo, entre 45-60 ml/min, podrán seguir clasificándose erróneamente de enfermos renales<sup>16</sup>. Por tanto, la definición más adecuada de ERC en un paciente anciano podría considerarse como la presencia de un FG < 60 ml/min mantenido en el tiempo, junto con presencia de manifestaciones características de la enfermedad renal.

La combinación de factores demográficos, envejecimiento poblacional, aumento en la incidencia de DM y criterios más flexibles para iniciar terapia renal sustitutiva tiene como consecuencia una elevada proporción de pacientes ancianos diabéticos con ERC terminal<sup>17</sup>.

### DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono son también frecuentes en la población anciana (tabla 2). Tan-

**Tabla 1.** Cambios estructurales y funcionales en el riñón asociados a la edad<sup>46-50</sup>

Cambios estructurales	Cambios funcionales
Pérdida de masa renal	Reducción del FPR y FG
Mayor afectación de la cortical renal	Disminución de reserva funcional renal
Descenso del número de glomérulos	Respuesta vasodilatadora renal alterada
Esclerosis arterial	Limitación de la retención de sodio y excreción de K
Hialinosis arteriolar	Defecto en la concentración urinaria
Esclerosis glomerular	Disminución de la producción de EPO y renina
Atrofia tubular	Reducción de la conversión 25-OHD a 1,25-(OH) <sub>2</sub> D
Fibrosis intersticial	Disminución del aclaramiento de insulina

25-OHD: 25-hidroxivitamina D; 1,25-(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol); EPO: eritropoyetina; FG: filtrado glomerular; FPR: flujo plasmático renal.

to la secreción de insulina como su acción periférica pueden verse comprometidas según avanza la edad<sup>12</sup>.

La prevalencia de DM aumenta en ancianos. En nuestro país, las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono son más frecuentes en el rango de edad de 61-75 años, donde la prevalencia de diabetes global (conocida y no conocida) es del 42,4 % y del 29,8 % en varones y mujeres, respectivamente<sup>18</sup>.

La población anciana no es homogénea. Diferentes factores tales como la edad, la situación funcional y cognitiva, la comorbilidad y la expectativa de vida se deben tener siempre presentes cuando nos referimos a este grupo poblacional. En la práctica clínica se diferencian cuatro grupos de ancianos, en función de la situación funcional y cognitiva y el estado de salud: anciano sano, anciano enfermo, anciano frágil y paciente geriátrico<sup>19</sup>.

El anciano diabético puede padecer una diabetes incidente (diabetes diagnosticada  $\geq$  65 años) o bien una diabetes prevalente de larga evolución (diagnosticada en la edad adulta). La incidente se asocia generalmente a un mejor control glucémico, menor probabilidad de tratamiento insulínico y menor presencia de retinopatía que la prevalente. Sin embargo, no suele haber diferencias entre ambas formas en la prevalencia de enfermedad cardiovascular o neuropatía periférica<sup>3</sup>.

La diabetes en el anciano se acompaña de ciertas peculiaridades que se han de tener en cuenta, como comorbilidad, factores de riesgo cardiovascular, fragilidad, limitada expectativa de vida, pérdida de peso no intencionada, cambios en la composición corporal, polifarmacia con la posibilidad de potenciar las interacciones farmacológicas, riesgo elevado de hipoglucemia y dificultad para reconocerla, aislamiento social, situación funcional y de dependencia, situación socioeconómica, entorno familiar, síndromes geriátricos, así como deseo y preferencias terapéuticas<sup>6-11</sup>.

Los ancianos con diabetes pueden tener las complicaciones crónicas de la diabetes tanto micro como macrovasculares, lo que dificulta aún más el manejo terapéutico<sup>8,10</sup>. De igual

forma, las complicaciones agudas, como la descompensación hiperglucémica hiperosmolar y las hipoglucemias severas, son más prevalentes y peligrosas en ancianos  $\geq$  75 años<sup>9</sup>.

A pesar del elevado número de pacientes ancianos con diabetes, son escasos los ensayos clínicos realizados específicamente en esta población, así como los consensos especialmente diseñados para ellos<sup>7,9,10</sup>. Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados a largo plazo que demuestren los beneficios del control intensivo de la glucemia en la población anciana. Por ello en muchas ocasiones se extrapolan los beneficios que se obtienen con un control intensivo de la glucemia en la población adulta.

Los objetivos terapéuticos en el anciano con diabetes dependen de varios factores, entre los que se encuentran el grado funcional del paciente, el estado cognitivo, la expectativa de vida, la duración de la diabetes, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y la historia de hipoglucemias severas. Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes de 2013<sup>11</sup>, los ancianos con diabetes que presenten un adecuado estado funcional y cognitivo con una larga expectativa de vida que les permita obtener los beneficios de un tratamiento intensivo de la diabetes a largo plazo pueden ser tratados con unos objetivos terapéuticos similares a los que se persiguen en el adulto joven con diabetes, evitando siempre el desarrollo de hipoglucemias (tabla 3).

## DIABETES EN EL ANCIANO CON ENFERMEDAD RENAL

La diabetes es la principal causa de ERC en los países desarrollados. Además, en el individuo con diabetes, la ERC incrementa de forma notable la morbimortalidad cardiovascular y constituye la principal causa de tratamiento sustitutivo renal. Dada la alta prevalencia de ERC y DM en la población anciana, no es de extrañar que el porcentaje de individuos ancianos con ambos procesos sea también elevado. La prevalencia de ERC según criterios K/DOQI<sup>14</sup> en los individuos (edad media, 67,9  $\pm$  13 años) con DM tipo 2 controlados en Atención Primaria en nuestro país fue del 34,6 %<sup>20</sup>.

**Tabla 2.** Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono asociadas a la edad<sup>1,2</sup>

Reducción de la secreción de insulina	Aumento de la resistencia a la insulina
Depósito amiloide en islotes pancreáticos	Aumento de masa grasa (visceral)
Disminución de la secreción de amilina	Reducción de adiponectina
Alteración de la secreción pulsátil de insulina	Aumento de PRC, IL-6 y TNF- $\alpha$
Reducción de la sensibilidad de la célula $\beta$ a las incretinas	Resistencia a la leptina
Disminución de la respuesta de la célula $\beta$ a estímulos diferentes de la glucosa (arginina)	Elevación del contenido intracelular de triglicéridos
Respuesta alterada de glucagón a la hipoglucemia	Disfunción mitocondrial

IL-6: interleucina 6; PRC: proteína C reactiva; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

**Tabla 3.** Objetivos de control glucémico en el anciano según el estado funcional y cognitivo y la esperanza de vida<sup>9,11</sup>

	Hemoglobina glicada (%)	Glucemia basal o preprandial (mg/dl)	Glucemia antes de acostarse (mg/dl)
Adecuado estado funcional y cognitivo y larga expectativa de vida	< 7,5	90-130	90-150
Anciano frágil con comorbilidad y reducida esperanza de vida	< 8,0	90-150	100-180
Paciente geriátrico con comorbilidad grave y limitada expectativa de vida	< 8,5	100-180	110-200

Hoy día no existen estudios aleatorizados específicamente diseñados para pacientes ancianos con ERC y DM, por lo que debemos aplicar las conclusiones obtenidas en población adulta (tabla 4). El beneficio del control glucémico en el anciano con DM y ERC sería mayor en aquellos pacientes con DM de reciente diagnóstico, pacientes más jóvenes, con mayor expectativa de vida, menor afectación de la función renal y menor comorbilidad. Por el contrario, dicho beneficio sería menor en los ancianos frágiles con múltiples comorbilidades, alto riesgo de hipoglucemia y de caídas, y reducida esperanza de vida o pacientes geriátricos. Por ello, los objetivos de control glucémico deberían adaptarse al tipo de anciano con enfermedad renal, evitando en todo momento las complicaciones agudas (hipoglucemias y descompensación hiperglucémica hiperosmolar o cetoacidosis) de la DM.

La estrategia terapéutica de la DM en el paciente anciano con ERC debe ser individualizada en función del objetivo de control glucémico previamente establecido y acordado con él, los familiares y/o los cuidadores. Correspondería al médico de Atención Primaria valorar la progresión de la enfermedad renal en el anciano para decidir si lo remite o no al especialista en Nefrología. Por otro lado, los otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipemia, ERC, etc.) deberían ser abordados de forma integral e individualizada siguiendo las recomendaciones de las principales guías clínicas<sup>9,21,22</sup>.

## FÁRMACOS ORALES

La terapia farmacológica de la hiperglucemia en el anciano con DM y ERC debería ser individualizada utilizando fármacos asociados al menor riesgo posible de hipoglucemia, para lo cual es necesario disminuir la dosis de algunos o evitar otros<sup>23-26</sup>. El tratamiento con antidiabéticos orales en fases iniciales (estadios 1 y 2) de la ERC es relativamente seguro. Sin embargo, en estadios avanzados (estadios 4 y 5) frecuentemente observados en población anciana, el riesgo de hipoglucemia se va incrementado.

La metformina constituye el fármaco de primera línea y de elección del tratamiento de la DM tipo 2. Actúa a través de diferentes mecanismos, como la inhibición de la producción hepática de glucosa, el incremento de la utilización de glucosa

mediada por insulina por los tejidos periféricos y la reducción de los ácidos grasos libres circulantes disminuyendo la gluconeogénesis. Este fármaco no produce por sí mismo hipoglucemia y consigue una reducción importante de la A1c de en torno al 1,5 %. Su empleo constituye la base del tratamiento no solo en adultos sino también en ancianos con DM tipo 2. Estudios observacionales han mostrado que la metformina en población anciana se asocia a un pronóstico más favorable, incluyendo la mortalidad. Una de sus principales limitaciones es que se elimina fundamentalmente por vía renal y, por tanto, se acumula en la insuficiencia renal, con el consiguiente riesgo de acidosis láctica. Esto es especialmente importante en el anciano, ya que ~20 % de ancianos presentan una reducción del FG < 60 ml/min<sup>27</sup>. Por este motivo, se recomienda reducir la dosis del fármaco si el FG es < 45 ml/min y suspenderlo si el FG es < 30 ml/min<sup>28</sup>. Otras situaciones especiales comunes en pacientes ancianos con ERC que pueden facilitar la acidosis láctica son todas aquellas que cursan con hipoperfusión tisular, como deshidratación (vómitos y/o diarrea), insuficiencia cardiorrespiratoria aguda, procesos intercurrentes agudos y empleo de contrastes radiológicos yodados.

Diferentes estudios han mostrado un elevado porcentaje de pacientes con ERC tratados con metformina sin incremento del riesgo de hospitalizaciones o mortalidad. Recientemente, un estudio observacional multicéntrico realizado en población italiana que analizó la edad, la disfunción renal, la enfermedad cardiovascular y el tratamiento farmacológico de la DM tipo 2 mostró que en condiciones de la vida real el porcentaje de pacientes ancianos (≥ 74 años) con DM y ERC (estadios 3 y 4) tratados con metformina era del 39,3 % y del 14,3 %, respectivamente. El uso de metformina se asoció de forma independiente a una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular, independientemente de la edad y del grado de función renal<sup>29</sup>.

Los secretagogos de insulina, sulfonilureas (SU) y meglitinidas (repaglinida y nateglinida), son fármacos que estimulan la secreción endógena de insulina por la célula β pancreática. Glipizida y gliclazida, dos SU de segunda generación, son las recomendadas en pacientes con ERC avanzada, trasplante renal o diálisis, ya que no requieren ajuste de dosis debido a que se metabolizan a compuestos inactivos<sup>24</sup>. Sin embargo, dado que las SU son potentes hipoglucemiantes, su uso en ancianos debería restringirse por su elevada capa-

**Tabla 4.** Consideraciones terapéuticas en el tratamiento farmacológico de la diabetes en el anciano y en la enfermedad renal crónica

	<b>Anciano</b>	<b>Enfermedad renal crónica</b>
Metformina	Puede ser utilizada tanto en monoterapia como asociada a otros ADO	Puede utilizarse en dosis plenas si FG > 45 ml/min
	No produce hipoglucemia	Reducir dosis si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min
	Evitar si procesos intercurrentes (hipoperfusión tisular)	Contraindicada si Cr $\geq$ 1,5 mg/dl en varones o $\geq$ 1,4 mg/dl en mujeres
Sulfonilureas	Evitar por riesgo de hipoglucemia	Glipizida y gliclazida no necesitan ajuste de dosis
Meglitinidas	Preferibles como secretagogo de insulina	Preferiblemente repaglinida
Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas	Eficaces y seguros	Evitar si FG < 25 ml/min o Cr > 2 mg/dl
	Efectos adversos gastrointestinales	No utilizar en diálisis
Pioglitazona	No provoca hipoglucemia	No necesita ajuste de dosis
	Efectos adversos potencialmente desfavorables	Efectos adversos potencialmente desfavorables
Inhibidores de la DPP-4	Eficaces en monoterapia y tratamiento combinado	Linagliptina no necesita ajuste de dosis
	No hipoglucemia, buena tolerancia y administración vía oral	Reducción de dosis en el resto
Agonistas del receptor del GLP-1	Efectos adversos potencialmente desfavorables	Contraindicados si FG < 30 ml/min
Inhibidores del SGLT2	Efectos adversos potencialmente desfavorables	No se recomiendan si FG < 45-60 ml/min
Insulina	Menor riesgo de hipoglucemia asociada a análogos de insulina	Menor riesgo de hipoglucemia asociada a análogos de insulina

ADO: antidiabéticos orales; Cr: creatinina sérica; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; FG: filtrado glomerular; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

idad para producir hipoglucemias severas y prolongadas. Esta complicación sería más frecuente en casos de reducción del FG, debido a su vida media larga y su eliminación renal, bien del fármaco intacto bien de sus metabolitos activos, por lo que no parece aconsejable su empleo en ancianos diabéticos con ERC.

Las meglitinidas son secretagogos de insulina de acción corta que actúan preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Su vida media más reducida, comparada con las SU, disminuye el riesgo de hipoglucemia, especialmente en ancianos con patrón de ingesta irregular. Ambas meglitinidas son metabolizadas en el hígado, pero, al igual que ocurre con algunas SU, los metabolitos de la nateglinida son activos y se eliminan por vía renal, por lo que únicamente se recomienda utilizar la repaglinida en los pacientes con FG reducido. La repaglinida ha demostrado ser segura y eficaz en diabéticos ancianos con diferentes grados de ERC ( $20 \leq \text{FG} \leq 80$  ml/min)<sup>30</sup>. En aquellos pacientes con grados avanzados de ERC se recomienda una reducción de la dosis en función de los niveles glucémicos.

Los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales, como la acarbosa y el miglitol, reducen el pico posprandial de glucosa al retrasar la conversión de los hidratos de carbono complejos en monosacáridos en el intestino. Estos fármacos son potencialmente beneficiosos en diabéticos ancianos tanto en monoterapia como en tratamiento combinado, incluso con insulina. El miglitol se absorbe a nivel intestinal y no se metaboliza excretándose de forma inalterada por orina; sin embargo, acarbosa se metaboliza a nivel de la mucosa gastrointestinal, presenta una escasa absorción y su eliminación renal es < 2 %<sup>23</sup>. Se desaconseja su empleo en fases avanzadas de ERC (FG < 25 ml/min o creatinina sérica > 2 mg/dl), así como en diálisis<sup>23,25</sup>.

La pioglitazona es una glitazona que incrementa la sensibilidad periférica a la insulina a través de la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma y mejora el perfil lipídico al activar los receptores que regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo glucídico y lipídico, respectivamente. La pioglitazona tiene la ventaja de no provocar hipoglucemias y ser potencialmente

## revisiones cortas

beneficiosa en prevención secundaria debido a sus efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos. Dado su metabolismo fundamentalmente hepático, la pioglitazona puede utilizarse en la ERC<sup>23,25,31</sup>. Sin embargo, el ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga, edema macular, pérdida de masa ósea y riesgo de fractura y de insuficiencia cardíaca, condiciones asociadas tanto a la pioglitazona como a la edad, limitarían su empleo en ancianos con y sin ERC.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina) inhiben la DPP-4, enzima que desactiva diferentes hormonas gastrointestinales denominadas incretinas, como el péptido insulínico dependiente de glucosa y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La inhibición de esta enzima alarga la vida media de dichas incretinas, prolongando sus acciones biológicas, entre las que se encuentran la estimulación de la secreción endógena de insulina y la reducción de la secreción posprandial de glucagón dependiente de glucosa, contribuyendo de esta forma a mejorar el control glucémico. Estos fármacos constituyen una opción terapéutica atractiva en los ancianos, ya que no se asocian a hipoglucemia, presentan buena tolerancia, no tienen interacciones medicamentosas significativas y se pueden administrar por vía oral<sup>32</sup>. La experiencia con estos fármacos en ancianos diabéticos ( $\geq 75$  años) es escasa. Hoy en día se dispone de datos obtenidos con vildagliptina, que ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en esta población<sup>33</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio que ha demostrado que la adición de linagliptina a otros antidiabéticos orales en ancianos diabéticos (edad  $> 70$  años) es eficaz como fármaco hipoglucemiante y presenta un perfil de seguridad similar a placebo<sup>34</sup>. Diferentes estudios han demostrado la eficacia y la seguridad de estos fármacos en la ERC<sup>35</sup>. La linagliptina, debido a su metabolismo hepático, es la única gliptina que no necesita ajuste de la dosis en ERC<sup>36</sup>; sin embargo, las otras gliptinas precisan una reducción de la dosis según disminuye el FG<sup>37</sup>. El empleo de vildagliptina (50 mg/día) en ancianos diabéticos (edad  $\geq 75$  años) con ERC moderada o severa (FG estimado medio  $\sim 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) fue eficaz, seguro y bien tolerado, comparado con placebo<sup>38</sup>.

### OTROS FÁRMACOS

Los agonistas del GLP-1 son fármacos análogos del GLP-1 humano (liraglutida) o bien de la exendina-4 (exenatida y lixisenatida), péptido natural aislado de la saliva del lagarto monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), cuya cadena de aminoácidos se solapa (53 %) con la del GLP-1 humano, lo que le permite activar sus receptores. Estos fármacos presentan una resistencia a la DPP-4 muy superior a la de la incretina endógena, lo que hace que su actividad biológica sea más prolongada. Al igual que los inhibidores de la DPP-4 incrementan la secreción de insulina por las células  $\beta$ , de

forma dependiente de la glucosa, inhiben la secreción de glucagón, frenando la neoglucogénesis hepática, pero además enlentecen el vaciamiento gástrico, retrasando el paso a la circulación de la glucosa de la ingesta, aumentan la sensación de saciedad y reducen la ingesta<sup>39</sup>. Estos fármacos tienen un efecto hipoglucemiante mayor que los inhibidores de la DPP-4 y, además, se acompañan de pérdida de peso<sup>40</sup>. Sus inconvenientes son la tolerancia, con frecuentes náuseas y vómitos, la necesidad de ser administrados por vía parenteral y su coste elevado. Aunque se han considerado como una opción terapéutica atractiva en ancianos diabéticos<sup>41</sup>, la reducción del apetito y las molestias gastrointestinales pueden suponer un inconveniente en esta población, fundamentalmente si se trata de ancianos frágiles con afectación de la función renal. Estos fármacos además están contraindicados en casos de ERC avanzada (FG  $< 30$  ml/min).

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (canagliflozina y dapagliflozina) constituyen una nueva clase de antidiabéticos orales que, además de mejorar la hemoglobina glucosilada sin provocar hipoglucemia, reducen el peso corporal y la presión arterial sistólica<sup>42</sup>. Estos fármacos reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, incrementando la glucosuria. No se recomiendan en ERC (FG  $< 45$ -60 ml/min). Entre sus inconvenientes se encuentran su relación con infecciones genitales y urinarias, depleción de volumen y una mayor incidencia de cáncer de vejiga y de mama asociada a dapagliflozina<sup>42</sup>. Tanto el mecanismo de acción como los efectos indeseables hacen que estos fármacos sean poco atractivos para su empleo en ancianos diabéticos con ERC.

### INSULINOTERAPIA

La insulina constituye el tratamiento hipoglucemiante más potente y eficaz, y por tanto el que se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia. Esto es especialmente importante en la población anciana, ya que la hipoglucemia puede tener consecuencias clínicas graves. La actual disponibilidad de análogos de insulina de acción prolongada como insulina glargina (una dosis al día) o insulina detemir (una o dos dosis al día), y de algunos más recientemente introducidos como insulina degludec, permite el empleo de una insulina basal, bien en monoterapia o bien asociada a antidiabéticos orales, facilitando el control glucémico con menor riesgo de hipoglucemias que con la insulina NPH. En los ancianos diabéticos dependientes de insulina, el empleo de terapia bolo-basal con análogos de insulina de acción corta como insulina aspart, insulina lispro o insulina glulisina reduce el riesgo de hipoglucemia en comparación con insulina regular<sup>43</sup>.

El riñón es el principal órgano responsable del metabolismo de la insulina exógena, por lo que su metabolismo se ve alterado en los pacientes con ERC. Esto hace que las necesidades de insulina sean menores según disminuye el FG. En este sentido

## CONCEPTOS CLAVE

1. La metformina es un fármaco eficaz en ancianos, pero debe utilizarse con FG > 30 ml/min y evitarse ante procesos intercurrentes que se acompañen de hipoperfusión o hipoxia tisular.
2. Las SU no son recomendables en la población anciana con ERC debido a su capacidad para provocar hipoglucemias severas y prolongadas.
3. La repaglinida es el secretagogo de insulina recomendado en ancianos con ERC debido a su metabolismo fundamentalmente hepático y su vida media corta.
4. La pioglitazona, aunque no provoca hipoglucemia y se asocia a efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos, tiene unos efectos adversos que limitarían su empleo en ancianos con y sin ERC.
5. La linagliptina, un inhibidor de la DPP-4 que no requiere ajuste de dosis, es un fármaco atractivo para diabéticos ancianos con ERC.
6. Hasta la fecha no existen evidencias científicas sobre la eficacia y seguridad de los agonistas del GLP-1 y los inhibidores del SGLT2 en la población diabética anciana con ERC.

se recomienda reducir la dosis de insulina un 25 % o un 50 % cuando el FG se sitúe entre 10-50 ml/min o sea < 10 ml/min, respectivamente<sup>44</sup>. Aunque la insulino terapia intensiva (dos o más dosis de insulina) se asocia a un mejor pronóstico de la nefropatía diabética, también incrementa la frecuencia de eventos hipoglucémicos frente a la insulino terapia basal. La menor tasa de hipoglucemia asociada a los análogos de insulina de acción corta frente a insulina humana regular, junto con su mayor flexibilidad de administración, hace de estos análogos de insulina fármacos atractivos en el manejo de la diabetes dependiente de insulina en ancianos con ERC<sup>45</sup>.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996;45:947-53.
2. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31 Spec No 2:5S27-5S34.
3. 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.
4. Pyram R, Kansara A, Banerji MA, Loney-Hutchinson L. Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas* 2012;71:94-103.
5. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97:1-18.
6. Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86 Suppl 1:S35-40.
7. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Manas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502.
8. Kim KS, Kim SK, Sung KM, Cho YW, Park SW. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. *Diabetes Metab J* 2012;36:336-44.
9. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.
10. Gomez Huelgas R, Diez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Manas L, Gonzalez-Sarmiento E, et al. Treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134.e1-134.e12.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
12. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 2011;119 Suppl 1:p1-5.
13. Musso CG, Macias Nunez JF, Oreopoulos DG. Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol* 2007;20:586-7.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;2 Suppl 1:S1-266.
15. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int* 2013:19-62.
16. Winearls CG, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract* 2011;119 Suppl 1:c2-4.
17. Goldfarb-Rumyantzev AS, Rout P. Characteristics of elderly patients with diabetes and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2010;23:185-90.
18. 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.
19. Robles Raya MJ, Miralles Basseda R, Llorach Gaspar I, Cervera Alemany AM. Definición y objetivos de la especialidad de Geriátria. Tipología de ancianos y población diana. In: Sociedad Española de Geriátria y Gerontología, ed. Tratado de Geriátria para residentes. 2006. p. 25.
  20. Lou Arnal LM, Campos Gutierrez B, Cuberes Izquierdo M, Gracia Garcia O, Turon Alcaine JM, Bielsa Garcia S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care. *Nefrologia* 2010;30:552-6.
  21. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
  22. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
  23. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12:57-69.
  24. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
  25. Garg R, Williams ME. Diabetes management in the kidney patient. *Med Clin North Am* 2013;97:135-56.
  26. Aires Neto P, Gomes HV, Campos M. Management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013;26:629-35.
  27. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30:78-86.
  28. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
  29. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1253-61.
  30. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886-91.
  31. Iglesias P, Díez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol* 2006;154:613-21.
  32. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (1995)* 2011;39:7-21.
  33. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013;382:409-16.
  34. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1413-23.
  35. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:161-70.
  36. Grunberger G. Clinical utility of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Postgrad Med* 2013;3:79-90.
  37. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;8:648-58.
  38. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients  $\geq 75$  years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther* 2013;4:257-67.
  39. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:413-21.
  40. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm* 2013;35:159-72.
  41. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging* 2008;25:913-25.
  42. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
  43. Franchin A, Corradin ML, Giantin V, Rossi F, Zanatta F, Attanasio F, et al. Diabetes in a geriatric ward: efficacy and safety of new insulin analogs in very old inpatients. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(3 Suppl):17-9.
  44. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26 Suppl 4:73-85.
  45. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.
  46. Pannarale G, Carbone R, Del Mastro G, Gallo C, Gattullo V, Natalicchio L, et al. The aging kidney: structural changes. *J Nephrol* 2010;23 Suppl 15:S37-40.
  47. Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol* 2010;23 Suppl 1:S41-5.
  48. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:302-7.
  49. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med* 2013;29:555-64.
  50. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int* 2012;82:270-7.