

Diabetes mellitus en el anciano: Enfermedad heterogénea, de clasificación dinámica y tratamiento predecible.

Diabetes Mellitus in elderly. A heterogenous disease, of dynamic classification and predictable treatment.

SECLÉN Segundo^{1,2} * **, ALVAREZ Rosa¹, CHANTRES María Teresa¹, SERRANO Manuel¹.

¹Hospital Universitario San Carlos-Servicio de Medicina Interna II, cátedra de Patología y Clínica Médica III. Universidad de Madrid.

²Clínica de Diabetes, Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

In order to evaluate clinical presentation and to determinate classification criteria of type I diabetes (I-DM) in the elderly, we carried out a study in 258 patients more than 60 years old of which 40% used insulin by failure to oral hipoglycemic agents (OHA). The prevalence of ischemic cardiovascular disease was 36%, peripheral vascular disease 34% and stroke 30%; non-proliferative retinopathy 47%, peripheral neuropathy 37% and nephropathy 16%. Obesity (36%), hypertension (33%) and hypercholesterolemia (12%) were evaluated. The average duration of diabetes was 20 years. Postglucagon C-Peptide, HLA-DR antigens and islet cell antibodies (ICA), were measured in 75 older diabetic patients on treatment of which 24 used insulin, 40 OHA and 11 diet. Older patients on insulin had longer duration of disease, less obesity, low basal level of C-Peptide and a low response post glucagon; C-Peptide (0.94 ± 0.5 pmol/ml) compared with patients on diet (1.8 ± 0.9 pmol/ml) and OHA (1.8 ± 0.8 pmol/ml). Older diabetics on insulin therapy had a greater frequency of HLA-DR3 (42%) and HLA-DR4 (21%). The ICA was negative in most patients. This study shows the high prevalence of macrovascular and microvascular disease in elderly patients with diabetes mellitus and that the most reliable parameter in classifying I-DM is the measurement of basal and post-glucagon C-Peptide. HLA-DR specific markers can be used with this parameter because their expression is partly shared. This approach appears useful in the older diabetic patients to help classify diabetes and its management.(Rev Med Hered 1992; 3: 41-50)

KEY WORDS: Elderly diabetics, Type I diabetes, HLA-DR markers, Post glucagon C-Peptide, ICA.

RESUMEN

Para estudiar la presentación clínica y criterios de clasificación de la diabetes mellitus tipo I (DMI) en el anciano diabético (AD), se investigaron 258 pacientes diabéticos con

más de 60 años, de los cuales 40% usaba insulina por haber fracasado el uso de hipoglicemiantes orales (HO). La prevalencia de cardiopatía isquémica fue 36%, enfermedad vascular periférica 34% y accidentes cerebrovasculares 30%; un 47% presentó retinopatía no-proliferativa, 37% neuropatía periférica simétrica y 16% nefropatía con una duración promedio de diabetes de 20 años. El 36% fueron obesos (IMC >25), 33% tuvieron hipertensión arterial y 12% Dislipdemia, Péptido-C basal y post glucagon, antígenos HLA-DR y anticuerpos anti islote pancreático (ICA), fueron medidos en 75 AD en tratamiento, de los cuales 24 usaban insulina, 40 HO y 11 sólo dieta. Los AD en insulina, tuvieron un largo período de enfermedad, menos obesidad, niveles basales disminuídos de Péptido-C y baja respuesta de Péptido -C post glucagon (0.94 ± 0.5 pmol/ml), en comparación con los tratados sólo con dieta (1.8 ± 0.9 pmol/ml) y en HO (1.8 ± 0.8 pmol/ml). Los ancianos diabéticos en insulino terapia tuvieron una mayor frecuencia de Ag HLA-DR3 (42%) y Ag HLA-DR4 (21%). Los ICA fueron negativos excepto en 2 pacientes. El presente estudio demuestra la alta prevalencia de enfermedad macrovascular y microvascular en los pacientes ancianos con diabetes mellitus y que el parámetro más confiable para caracterizar la insulina dependencia en éste grupo de edad, es la medición del Péptido-C basal y post glucagon. Los marcadores inmunogenéticos Ag HLA-DR e ICA, pueden ser utilizados concomitantemente, para ayudar a clasificar DMI en el anciano é instaurar un tratamiento insulínico racional. (Rev Med Hered 1992; 3: 41-50).

PALABRAS CLAVE: Diabetes en el anciano, Péptido-C post glucagon, Ag HLA-DR, ICA, Diabetes mellitus tipo I.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus en el anciano, es un problema de salud importante a juzgar por las altas tasas de prevalencia que llegan al 20% en diversos estudios (1) y hasta 40% en población de mayor de 80 años (2). Debido a que el envejecimiento secular de las poblaciones, es el primer factor que contribuye a su aparición (3), en los últimos 20 años se ha asistido a un creciente y sostenido aumento de su prevalencia: de 6% en la de los 70, al 12% en la del 90, considerando sólo los casos de diabetes conocida en EUA (4).

Es importante destacar al respecto, que investigaciones epidemiológicas como el estudio NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) realizado entre los años 1976-1980 (5), por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica, han demostrado la importancia de las pruebas de sobrecargar oral con 75 gramos de glucosa, para identificar casos de diabetes mellitus no diagnosticada en la población anciana de una comunidad.

Esta prevalencia adicional que llega a un 10% y que sumada a la diabetes conocida, da una prevalencia total de alrededor de un 20%, permite asumir que 1 de cada 5 ancianos es portador de diabetes mellitus en EUA (6).

Este panorama se torna más dramático, al constatarse en estos mismos estudios, que existe un 40% de ancianos con criterios de intolerancia a la glucosa, según las pautas diagnósticas de la Organización Mundial de la Salud (7), cuya presencia permite prever un incremento de las tasas de prevalencia de diabetes mellitus, hasta en un 30% para el

año 2000, convirtiendo a ésta enfermedad, en serio problema de salud pública, por su principal repercusión en la enfermedad macrovascular del anciano (8).

En España, los estudios sobre epidemiología de la diabetes mellitus en el anciano son muy escasos y con metodología no uniforme, variando las tasas de prevalencia entre 6% y 26.4%, (9-17).

En el Perú, no existen estudios que permitan tener una idea sobre esta prevalencia en población mayor de 65 años.

Clínicamente, alrededor del 10% de diabéticos debutan con un cuadro severo que requiere el uso de insulina, pero sólo el 50% permanece usando insulina al cabo de 10 años de evolución (18). La mayoría, casi un 90% de ancianos diabéticos, debutan con una diabetes tipo II no insulino-dependiente, pero hasta un 25 a 40% de estos pacientes, es su evolución, terminan utilizando insulina.

En este último grupo destaca, por su reciente descripción en pacientes adultos no ancianos, un tipo de diabetes inicialmente tipo II, que tratada con hipoglicemiantes orales, fracasa en la respuesta a estos agentes y evoluciona hacia diabetes tipo I insulino-dependiente, compartiendo los haplotipos HLA DR3 y/o DR4 y la positividad sérica de anticuerpos antiislotte pancreático (ICA+); este tipo de diabetes catalogada como una enfermedad crónica autoinmune y que ocurre más frecuentemente en la población infanto-juvenil, se presenta tardíamente en la población adulta (19).

Nuestro grupo realiza, en este trabajo, la descripción del comportamiento clínico, incluyendo complicaciones, de una población diabética anciana y en particular de un subgrupo de diabéticos ancianos que comparten los marcadores inmunogenéticos y la baja reserva pancreática de la diabetes tipo I y que actualmente usan insulina para el control de su enfermedad. En este estudio además, valoraremos la utilización práctica del test de reserva pancreática con estímulo de glucagon y determinación de Péptido C, para predecir la terapia a instaurar en el paciente diabético anciano.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la Unidad de Diabetes del Servicio de Medicina Interna II del Hospital Universitario de San Carlos, a partir de la evaluación clínica de 258 pacientes diabéticos mayores de 60 años, atendidos en consulta externa entre 1983-1990, 42 de los cuales (16%) tenían más de 65 años a enero de 1991. El diagnóstico de diabetes y la clasificación del tipo de diabetes fueron realizados según las pautas de la Organización Mundial de la Salud (7).

En la población estudiada 145 eran hombres y 113 mujeres y en el momento del estudio 20 de ellos estaban en tratamiento sólo con dieta, 138 en hipoglicemiantes orales (H.O) más dieta y 100 en insulina más dieta (Tabla N°1). En todos ellos se recogieron datos de su diabetes mellitus, en una ficha epidemiológica confeccionada ad-hoc, la que fue sometida posteriormente, a los análisis de significación estadística pertinentes, utilizando el paquete estadístico R-SIGMA para las pruebas de Poisson, comparación de proporciones y regresión lineal.

**Tabla N°1. Diabetes Mellitus en el anciano.
Población de estudio**

	60 - 65 años	> 65 años	TOTAL
Hombres	122	23	145 (56%)
Mujeres	94	19	113 (44%)
Dieta	16	4	20 (1%)
H.O.	115	23	138 (53%)
Insulina	85	15	100 (46%)
TOTAL	216 (84%)	42 (16%)	258 (100%)

Para efectos de estudio de marcadores inmunogenéticos y de reserva pancreática, se escogió una cohorte de 24 pacientes en tratamiento actual con insulina, que habían tenido fracaso terapéutico a hipoglicemiantes orales y se les comparó con 11 pacientes en tratamiento actual con dieta y 40 pacientes en tratamiento único de hipoglicemiantes orales.

Teniendo una glicemia en ayunas menor de 200 mg/dl, a éstos 75 pacientes, les fue realizado un test de reserva pancreática con glucagon i.v. y determinación sérica de péptido C. Para la realización de ésta prueba el paciente fue puesto en un período de ayunas y abstención de cigarrillos de 12 horas de duración desde la noche anterior y en la mañana de la prueba, puesto en reposo absoluto desde 30' antes de la inyección de 1 mg., de glucagon endovenoso.

Se determinaron los valores de péptido C en los tiempos 30' y 0', 3', 6', 10', 15' y 30', tras la inyección glucagon, tomándose para la determinación de la reserva pancreática, los tiempos basal 0' y de estimulación máxima 6' según técnicas descritas (20).

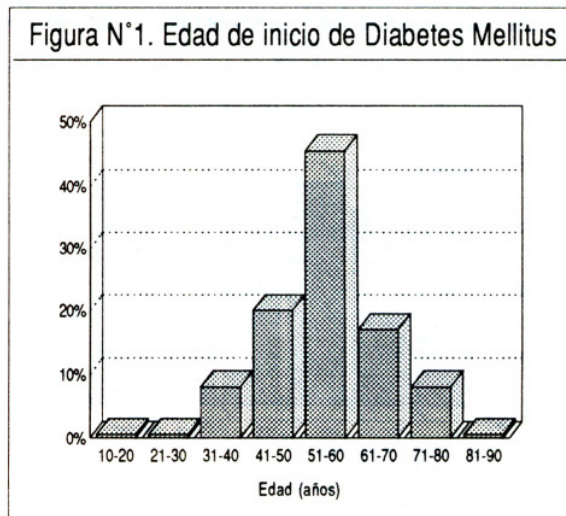
A este mismo grupo de pacientes se les realizó la determinación de los marcadores genéticos del sistema HLA-DR3 y HLA-DR4, mediante el método de microcitofotoxidad de Terasaki (21), para lo cual se tomó una muestra de 20 cc de sangre venosa periférica, aislándose linfocitos B y T para la determinación de los antígenos.

Finalmente se investigó en el suero la presencia de los anticuerpos antiislole pancreáticos (ICA), mediante el método de inmunofluorescencia indirecta, utilizando páncreas humano, según técnica establecida en los workshops internacionales (22).

RESULTADOS

A) Edad de inicio de la diabetes

El 83% de los pacientes iniciaron su enfermedad entre los 41 y 70 años de edad y los que registraron el mayor pico de incidencia estuvieron entre los 51 y 60 años de edad (Figura N°1).



B) Tiempo de diabetes

El 56% de los pacientes estudiados tuvieron un tiempo de diabetes que oscilaba entre los 11 y 25 años.

C) Antecedentes familiares de diabetes mellitus

Están señalados en la tabla N°2.

Tabla N°2. Antecedentes Familiares de Diabetes Mellitus

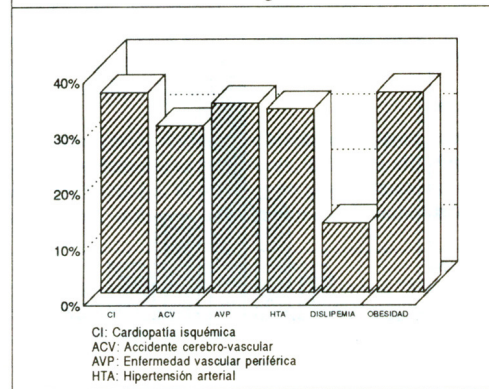
	IDDM	NIDDM	TOTAL
PACIENTES Tx DIETA + H.O.	14 23%	46 77%	60 100%
PACIENTES Tx INSULINA	11 22%	38 78%	49 100%
TOTAL	25 22%	84 78%	109 100%

IDDM = Insulino dependientes
NIDDM= No insulino dependientes

D) Enfermedad macrovascular y factores de riesgo cardiovascular

Se registraron 262 episodios de enfermedad macrovascular: cardiopatía isquémica (36%), enfermedad vascular periférica (34%) y accidentes vasculares cerebrales (30%). Tomando como referencia el Índice de Masa Corporal (IMC) > 25 Kg/m², 92 pacientes (36%) fueron portadores de obesidad, mientras que 82 de ellos (33%) tuvieron coexistencia de hipertensión arterial y 24 (12%) de dislipidemia (Figura N°2).

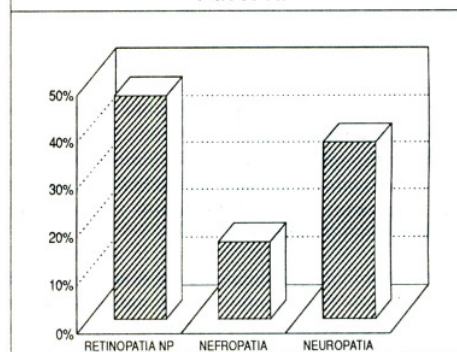
Figura N°2. Enfermedad macrovascular y factores de riesgo



E) Microangiopatía y neuropatía diabética

De 233 episodios registrados, el 47% (110 casos) correspondieron a una retinopatía diabética no proliferativa y el 16% (36 casos) a una nefropatía diabética; 37% de los pacientes (87 casos) fueron Portadores de una neuropatía periférica simétrica (Figura N°3).

Figura N°3. Microangiopatía y neuropatía diabética



F) Características clínicas, péptido C, haplotipos HLA-DR y anticuerpos antiislotte pancreático (ICA) en ancianos diabéticos tratados con insulina vs. dieta o H.O.

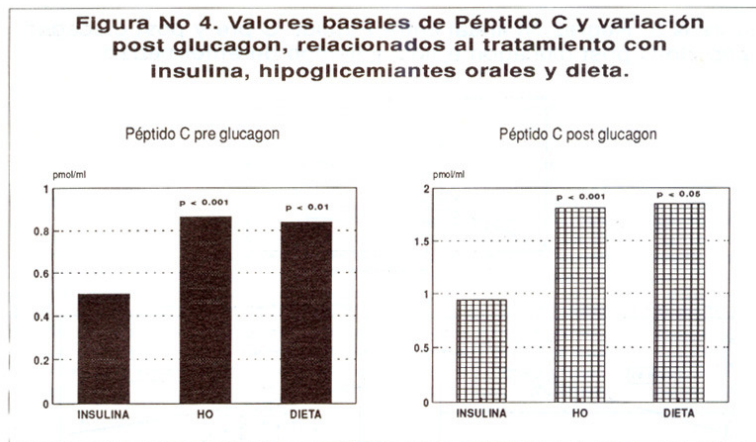
La tabla N°3 muestra el perfil clínico de 24 pacientes en tratamiento actual con insulina por fracaso terapéutico a hipoglicemiantes orales, en comparación con 11 pacientes en tratamiento actual con dieta y 40 pacientes en hipoglicemiantes orales.

Tabla N°3. Características clínicas de pacientes estudiados mediante reserva de péptido C y marcadores inmunogenéticos

	Pac. Tx DIETA n = 11	Pac. Tx H.O. n = 40	Pac. Tx INSULINA n = 24
EDAD ACTUAL (Años)	66.6	68.2	69.6
EDAD DEBUT DM (Años)	52.0	56.4	50.0
TIEMPO DM (Años)	14.6	11.7	19.6
OBESIDAD (IMC>25)	54%	60%	37%
INTERV. INICIO INSULINA (Años)			9.7
EDAD INICIO Tx INSULINA (Años)			61.0

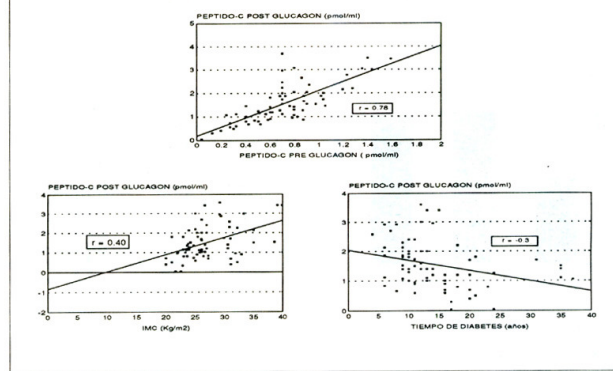
Compartiendo los 3 grupos una edad actual promedio de 68 años, se puede apreciar que los pacientes en insulina, tienen una menor edad de debut de enfermedad, y un menor porcentaje de obesidad, en comparación con los que están siendo tratados con dieta o hipoglicemiantes orales.

La figura N°4, muestra que los valores basales y el incremento de Péptido C al estímulo con glucagon, son significativamente menores en los pacientes que usan insulina, en comparación con los pacientes diabéticos en tratamiento con H.O o dieta.

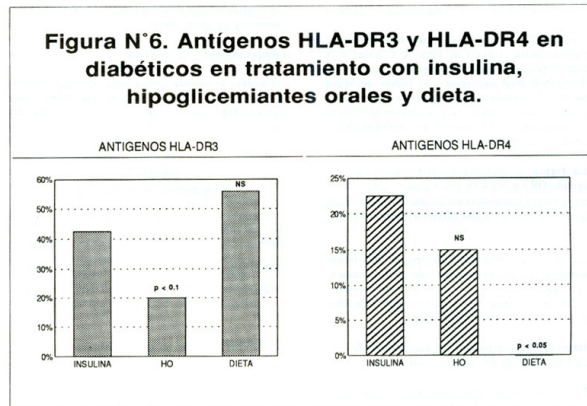


La figura N°5 muestra la regresión lineal positiva que existe entre el nivel de Péptido C basal y el Péptido C post glucagon así como entre los niveles de Péptido C post glucagon y el Índice de Masa Corporal. Esta misma figura muestra, además, la regresión lineal negativa entre los niveles de Péptido C post glucagon y el tiempo de enfermedad de los pacientes diabéticos estudiados.

Figura N°5. Regresión lineal entre Péptido-C pre y post glucagon y péptido-C post glucagon e IMC y tiempo de enfermedad



La figura N°6, muestra la distribución de los antígenos DR3 y DR4 en los 3 grupos estudiados, con una mayor frecuencia en los pacientes que usan insulina respecto a los que están en tratamiento con dieta o H.O.



La determinación de anticuerpos anti-islole pancreático (ICA) fue positiva sólo en 2 pacientes, uno en tratamiento con dieta y 9 años de enfermedad y otro en tratamiento insulínico por falla terapéutica a H.O., de 18 años de edad.

G) Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de diabetes y el inicio de tratamiento con insulina.

El 65% de nuestros pacientes comenzaron a usar insulina dentro de los 10 primeros años de evolución de enfermedad y la mitad de ellos lo hicieron en los primeros 5 años.

H) Tiempo de uso continuo de insulina

Los mayores porcentajes se observan en los que usan continuamente insulina entre 1 y 5 años (32.5%) y entre 6 y 10 años (38%).

I) Requerimientos de insulina

La tabla N°4 muestra que el rango de necesidades varió entre 12 y 70 unidades al día, siendo sus requerimientos entre 0.1^a 1.3 unidades por Kg de peso.

Tabla N°4
Requerimientos de Insulina

TIPO DE INSULINA	TOTAL UNIDADES/DIA	N° INYECCIONES	UI/Kg PESO
REGULAR	24-30	3	0.4-1.5
MIXTA NPH/REGULAR	19-70	2	0.3-0.6
INTERMEDIA	12-65	2	0.1-0.5
ULTRALENTA	12-25	1	0.1-0.2
COMBINACION HO+INSULINA	-	-	-
TOTAL	12-70		0.1-1.3
PROMEDIO	41		0.7

DISCUSIÓN

La gran mayoría de ancianos diabéticos, son diagnosticados inicialmente como portadores de diabetes tipo II no insulino-dependiente y la prueba es que el uso de hipoglicemiantes orales está ampliamente extendido en esta población, existiendo estudios que demuestran que alrededor del 50% de la sulfonilúreas prescritas en las consultas médicas son destinadas a pacientes diabéticos mayores de 65 años(23).

Sin embargo un porcentaje importante de ancianos diabéticos son tratados con insulina: aquellos con diabetes tipo I de comienzo en su juventud, los portadores de diabetes tipo II de comienzo en edad adulta y aquellos con diabetes tipo II que no son verdaderamente insulino-dependientes, sino que requieren insulina mas o menos temporalmente, por causas múltiples que agotan su deficiente reserva beta-pancreática.

Los métodos y los criterios diagnósticos utilizados en la población anciana, hacen difícil establecer con precisión los porcentajes de prevalencia é incidencia de diabetes tipo I y tipo II que corresponden a este grupo de edad. Es evidente en trabajos bien validados, que el uso de insulina en diabéticos ancianos tipo II, ha aumentado en los últimos años, con cifras hasta del 40% (24); no obstante el porcentaje de aquellos que usan insulina desde el diagnóstico es mucho menor, alrededor del 13% en algunos estudios (25).

Esta heterogénea presentación clínica, parece dinámica, ya que los pacientes requieren diversos modos de tratamiento a través del tiempo. Uno de los mejores estudios de seguimiento, respecto al tratamiento en pacientes diabéticos mayores de 65 años (26), demostró que al cabo de 1 año, el uso de insulina, hipoglicemiantes orales más dieta y dieta sola, cambió del 13% al 46%, 41% al 8%, y 49% a 30%, respectivamente; en otro estudio (18) se observó que en pacientes con insulino-terapia desde el diagnóstico, seguidos hasta 10 años, sólo el 50% continuaron usando insulina, mientras que en el grupo inicialmente tratado con dieta y/o hipoglicemiantes orales, un 2.5% por año, requirieron ser trasladados a terapia insulínica.

El lapso de tiempo en el cual pasan a tratamiento insulínico es variable. En un estudio (27) realizado en diabéticos de edades entre 40-69 años, se comprobó que en la fracción (15%) de pacientes que fueron trasladados a terapia insulínica, este requerimiento ocurrió entre 1 y 61 meses después del diagnóstico.

En nuestro estudio, el 35% de pacientes ancianos, pasaron a tratamiento insulínico dentro de los primeros 60 meses después del diagnóstico y un porcentaje similar se mantuvo permanente en insulinoterapia al cabo de 6 a 10 años de su instauración.

Un factor reconocido que contribuye parcialmente a entender estos movimientos de ida y vuelta en el régimen terapéutico, es el control metabólico de la diabetes alcanzado, pues está establecido que la capacidad secretoria de las células beta pancreáticas y/o la resistencia insulínica mejoran parcialmente con un control óptimo de la hiperglicemia (28), aunque lo contrario ocurre, a veces, en algunos pacientes.

En nuestra población, en la que alrededor del 60% de los pacientes no requerían insulina, encontramos un 40% en tratamiento con insulina, la mayoría por fracaso secundario a hipoglicemiantes orales, cuyos requerimientos de insulina entre 0.1-1.3 U/Kg peso, fueron similares a los publicados en la literatura (29,30). El 46% de nuestros pacientes iniciaron la diabetes entre los 51 y 60 años de edad y el 56% tuvieron un tiempo de enfermedad entre los 11 y 25 años. No hubo una diferencia significativa en relación a antecedentes familiares de determinado tipo de diabetes, entre los pacientes en tratamiento actual con dieta y/o H.O. vs los tratados con insulina. Todos los pacientes diabéticos, independientemente del tratamiento demostraron una alta prevalencia de enfermedad microvascular, sobre todo retinopatía no proliferativa (47%) y neuropatía (16%), en relación al tiempo de enfermedad y exposición a la hiperglicemia de 20 años en promedio. Igualmente la prevalencia de enfermedad macrovascular fue alta y casi uniforme como cardiopatía isquémica (36%), enfermedad vascular periférica (34%) y accidentes cerebrovasculares (30%), lo cual concuerda con estudios previos (31-34).

La coexistencia de hipertensión arterial se constató en el 33% de la población estudiada y sólo un 12% tenía documentada una dislipidemia asociada con la diabetes mellitus. Estos porcentajes que son bajos, si se comparan con estudios similares (35), probablemente reflejan un subregistro de hipertensión y dislipidemia en nuestros pacientes. El perfil clínico de los pacientes tratados con insulina por fracaso terapéutico al uso de H.O., demostró que su evolución hacia la terapia insulínica estaba en función, aparentemente, de una menor edad de debut de diabetes, por consiguiente un mayor tiempo de enfermedad y además, una menor prevalencia de obesidad en comparación con los pacientes que estaban en tratamiento con dieta o hipoglicemiantes orales.

Este perfil clínico se vio corroborado por la correlación lineal negativa encontrada entre tiempo de enfermedad y Péptido C post glucagon y la correlación lineal positiva encontrada entre Índice de Masa Corporal y Péptido C post glucagon, que sugieren que el anciano diabético con futura dependencia insulínica, es no obeso y con un largo tiempo de diabetes.

El intervalo promedio de tiempo, en el que pasaron a terapia insulínica fue de 9 años y la edad en que iniciaron el uso de insulina fue de 61 años como promedio en nuestro estudio.

Los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, mostraron un mayor déficit de respuesta de Péptido C al test con glucagon, respecto a los que estuvieron en tratamiento con HO o dieta (Figura N°4). Esta baja reserva se observó significativamente desde la

determinación basal de Péptido C y valida la instauración de la terapia insulínica en estos pacientes.

La regresión lineal positiva con un cercano a 1, entre Péptido-C basal, permite asumir que el nivel de incremento de Péptido C post glucagon estuvo en función directa del Péptido C basal y por tanto, ambos parámetros pueden ser útiles en la predicción de la falla funcional de las células beta pancreáticas. Estos hallazgos son trascendentales, porque independientemente de la fecha en que el test se realice, su utilización para demostrar insulinopenia, tal como se constata en los diabéticos insulino-dependientes, es tangible y reproducible (36), de allí que puede utilizarse como un test que define la evolución hacia la insulino-dependencia y el inicio del tratamiento con insulina en los pacientes diabéticos ancianos (37-41).

Respecto a los marcadores genéticos del sistema HLA, el presente estudio demuestra una mayor prevalencia de DR3 y DR4 en los pacientes tratados con insulina versus los tratados con H.O. y/o dieta.

De esta manera nuestros pacientes comparten parcialmente los marcadores genéticos del sistema HLA-DR de los insulino-dependientes, lo que explicaría en parte su evolución hacia la insulino-terapia.

El hallazgo de ICA negativo en la mayoría de pacientes estudiados, puede explicarse en relación al largo tiempo de enfermedad en el momento del estudio (43,44).

En base a estos hallazgos, la presente investigación, demuestra que en la heterogénea presentación de la diabetes mellitus en el anciano, existe un tipo que, clasificado inicialmente como no insulino-dependiente, evoluciona hacia la insulino-terapia, compartiendo parcialmente el patrón inmunogenético y la baja reserva de Péptido-C, que permite clasificarlo como insulino-dependientes.

El uso de marcadores genéticos del sistema HLA-DR, de actividad inmunológica humoral como los ICA y la reserva pancreática de Péptido C, sirven así, como elementos diagnósticos para una adecuada clasificación y actitud terapéutica en los pacientes diabéticos ancianos.

Esta clasificación, acorde con la clasificación actual de la diabetes mellitus en tipo I y tipo II, está basada en la etiopatogenia y no siempre corresponde a la presentación clínica de la enfermedad en términos de severidad.

Clínicamente el concepto de diabetes tipo I, con inicio brusco de síntomas, tendencia a la cetosis y dependencia insulínica de por vida, que se da casi en la totalidad de pacientes jóvenes menores de 20 años, no siempre es aplicable a la diabetes tipo I del anciano, que usualmente se presenta con un grado variable de disfunción de las células beta pancreáticas al diagnóstico y pueden pasar meses o años, antes que un verdadero estado insulinopénico con tendencia a la cetosis se desarrolle (45-47). De allí que el uso diagnóstico de un test de reserva pancreática y de marcadores inmunogenéticos, puedan darnos las pautas necesarias para clasificar a los pacientes ancianos diabéticos inicialmente tipo II, como portadores de una diabetes mellitus tipo I o al menos diagnosticar una insulinopenia que permita instaurar la insulino-terapia.

Esto es muy importante, ya que es difícil reconocer, la mayoría de las veces, si es que un inaceptable control metabólico en un paciente con diabetes tipo II, que amerita el uso de insulina, es debido a una dieta mal cumplida, a un agotamiento de la reserva pancreática de las células beta o simplemente representa un fracaso terapéutico a hipoglicemiantes orales.

Respecto a esta última posibilidad, entre el 10-60% de pacientes hacen falla secundaria a hipoglicemiantes orales dentro de los 5-15 años de tratamiento y requieren insulina para su control (848). En algunos pacientes, la falla está probablemente en relación a la disminución de la sensibilidad insulínica que se asocia con el envejecimiento y en otros podría ser explicada por la destrucción de las células beta dentro de un proceso autoinmune similar al tipo I (19).

En resumen, nuestros datos demuestran la alta prevalencia de enfermedad macrovascular, factores de riesgo cardiovascular y microangiopatía en los enfermos ancianos con diabetes mellitus. El estudio plantea además, que la disyuntiva de tratamiento insulínico en un paciente diabético anciano, ante el fracaso del tratamiento dietético y/o con hipoglicemiantes orales, podría facilitarse si es que un test de reserva pancreática demuestra insulinopenia definida, en un paciente no obeso y con un largo período de diabetes. Este test coadyuvado por la determinación de los Ag HLA-DR3 y/o DR4 y los ICA, permitiría clasificar al diabético anciano, como insulino-dependiente e instaurar un tratamiento insulino racional.

Agradecimiento:

Los autores expresan su agradecimiento a los médicos de planta y a los médicos residentes del Servicio de Medicina Interna II, Hospital Universitario San Carlos, que colaboraron en el estudio, así como al personal técnico y de enfermería de la Unidad de Diabetes.

El primer autor fue subvencionado con una Beca para Personal Investigador de países de Iberoamérica, por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS) del Instituto Nacional de Salud (INSALUD).

Correspondencia:

Dr. Segundo Seclén Santisteban
Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose level in US population, ages 20-74 years. *Diabetes* 1987; 36:523-534.
2. Morley JE, Mooradian AD, Rossenthal MJ, et al: Diabetes in elderly patients: It is different? *Am J Med* 1987; 83: 533-544.
3. Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. WHO tech rep ser. 1980; 649.
4. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the US population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987; 36: 523.
5. National Center for Health Statistics: Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, Vital and Health Statistics series 1, N° 15.

DHHS Publication Number PHS 81-1317. Washington DC, US Government Printing Office. 1981.

6. National Center for Health Statistics: The National Health Interview Survey design 1973-84 and procedures 1975-83. NCHS Vital and Health Statistics Series 1, N° 18. Washington DC, US Department of Health and Human Services, 1985.

7. Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study Group, World Health Organization. Technical Reports Series 727, WHO, Geneva 1985.

8. National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics and US population projections of the Bureau of the Census. NCHS Vital and Health Statistics, Washington DC, US Department of Health and Human Services 1988.

9. Figuerola D, Castell C, Lloveras G: La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol. *Med Clin* 1988; 91:401-405.

10. Pallardo S LF, Ferre C, Puertas L, Pallardo P LF: Prevalencia de morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. *Rev Clin Esp* 1980; 159: 243-249.

11. Antó JM, Company A, Domingo A, Clos J: Aproximación a la epidemiología de la diabetes en la ciudad de Barcelona. *Gaceta Sanitaria* 1985; 4: 11-16.

12. Lavin A, Muñoz JL, Guillén F, Martínez M: Disglucosis en el anciano. *Diab Clin Endocrin Nutr* 1972; 7: 217-22.

13. Guillén F, Martínez M, Lavin A, Muñoz JF: Criterios diagnósticos en la diabetes del anciano. Congreso Internacional de Geriátria, Japón 1978.

14. Fernández MJ, Amo M, Jara A: La diabetes mellitus en la tercera edad: prevalencia en una población de 576 individuos. *Med Clin* 1987; 88:490-493

15. Tobares N, Diaz J, De los Santos T, Guillén F: La enfermedad diabética en geriatría. *Rev Esp Geriatr* 1978; 12: 47-58.

16. Grupo Gallego de Estudios Cardiovasculares: Prevalencia de diabetes mellitus en el anciano en la Comunidad de Galicia, 1989 (No publicado).

17. Grupo Sanitario Gibralfaro. Estudio epidemiológico sobre factores de riesgo vascular en la población adulta de la provincia de Málaga, 1986.

18. Melton LJ, Palumbo PJ, Chu CP: Incidence of diabetes mellitus by clinical type. *Diabetes Care* 1983; 6: 75-86.

19. Groop LC, Miettinen A, Groop PH, Meri S, Koskimies S, Botazzo GF: Organ-specific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for B-cell destruction in patients with type II diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 99-103.

20. Faber OK, Binder C: C-Peptide response to Glucagon, a test for the residual B-cell function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 605-10.

21. Terasaki P, Bernoco D, Sik Park M, Ozturk G and Iwaki Y: Microdroplet testing for HLA-A,B, and -D, and D antigens *Am Journ Clinical Pathology* 1978: 103-120.

22. Immunology and Diabetes Workshop: Report of the third international (Stage 3) workshop on the standardization of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia* 1988; 31: 451-452.

23. Kennedy DL, Piper JM, Baum C: Trends in use of oral hypoglycemic agents 1964-1986. *Diabetes Care* 1988; 11: 558-562.

24. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Perlmutter LC: Non-insulin-dependent diabetes in older patients: complications and risk factors. *Am J Med* 1986; 81: 837-42.

25. Kilvert A, Fitzgerald MG, Wright Ad, Nattrass M: Clinical characteristics and aetiological classification of insulin dependent diabetes in the elderly. *QJ Med* 1986; 60: 865-72.

26. Levobitz HE, Feinglos MN: The oral hypoglycemic agents. In *Diabetes mellitus. Theory and Practice*, 3rd ed. Ellenberg M, Rifkin H, Eds. New Hyde Park, Ny, Med. Exam, 1983: 591-610.
27. Lyons TJ, Kennedy L, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR, Waver JA: Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69) diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1984; 1: 105-107.
28. Madsbad S, McNair P, Faber OK, Binder C, Christiansen C, Transbol J: Beta cell function and metabolic control in insulin-treated diabetics. *Acta Endocrinol* 1980; 93: 146-200.
29. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222.
30. Glasier B, Leibovich G, Neshier R, et al: Improved B-cell function after intensive insulin treatment in severe non insulin dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 1988; 118:365.
31. National Center for Health Statistics: Advance report of final mortality statistics, 1987. *Monthly Vital Statistics Report. Series 38, N° 5 (suppl)*. DHHS Publication Number PHS 89-1120. Washington DC, US Government Printing Office, 1989.
32. Ducimetiere P, Eschwegw E, Papoz L, et al: Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary hearth disease mortality in a middle-aged population. *Diabetología* 1980; 19: 205.
33. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S et al: Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive value during 9/12 years followup of the Heksinki policemen study population. *Acta Med Scand* 1985; 701:38.
34. Welborn TA, Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concetrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154.
35. Prevalence of cardiovascular risk factors and conditions in the US Population aged 45-74 years: 1976-1980 National Healt and Nutrition Examination Survey, National Center for Health Statistics.
36. Madsbad S: Prevalence of residual beta-cell function and its metabolic consequences in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetología* 1983; 24: 141-47.
37. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol J, Binder C: Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of tratment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210: 153-56.
38. Welborn TA, García-Webb P, Bonser Am: Basal C-peptide in the discrimination of type I from II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 616-19.
39. Hoekstra JBL, Van Rijn HJM, Thijseen JHH, Erkelens DWA: C-peptide reactivity as a measure of insulin dependency in obese diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Care* 1982; 5: 585-91.
40. Rendell M: C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1198-2006.
41. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola H-L, Seppala P: C-peptide determination in the choice of tratment in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:589-97.
42. Halter JB, Christensen NJ: Diabetes Mellitus in elderly people. *Diabetes Care* 1990; 13 (Suppl 2).
43. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Campbell CJ, Duncan LJP, Farquhar JW, Morris PJ: Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type. *Diabetes* 1977; 26: 138-47.

44. Wilson BM, Van der Minne P, Deverill J, Heller SR, Getshope K, Reeves WG, Takersall RB: Insulina dependence; problems with the classification of 100 consecutive patients. *Diabetic Med* 1985; 2: 167-72.
45. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 237-41.
46. Di Mario U, Irvine WJ, Borseley DQ, Kywer JL, Weston J, Galfo C: Immune abnormalities in diabetic patients no requiring insulin at diagnosis. *Diabetología* 1983; 25: 392-95.
47. Gleichmann H, Zorrcher B, Greulich B, Gries FA, Henrichs HR, Bertrams J, Kolb H: Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. *Diabetología* 1984; 27: 90-92.
48. Groop L, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D: Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Care* 1988; 9: 129-33.