

## S U M A R I O



### REVISIONES

Epidemiology of diabetes mellitus and health care for diabetic patients in the Slovak Republic  
*V. Mojto, J. Vozár, P. Kolesár* (pág. 49)

### ORIGINALES

Epidemiología descriptiva de la cetoacidosis severa como forma clínica de presentación de la diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo I)  
*F. Collado Mesa, I. Hernández Cuesta, O. Díaz Díaz, P. González Rodríguez, CNIED* (pág. 51)

Patrones de calidad de asistencia en la diabetes

*G. Villar García, M.A. Vicente, I. Goicolea, E. Ugarte Abásolo, J.A. Vázquez* (pág. 57)

Utilidad y exactitud de la determinación de glucemia mediante reflectómetro en un Servicio de Urgencias  
*J.M. García López, J. Lado Abeal, J.C. Francisco Gallego, J. Cabezas Cerrato* (pág. 64)

Efecto de la aminoguanidina sobre la supervivencia del alotransplante de islotes pancreáticos  
*J.F. Méndola, H. Corominola, E. Esmatjes, A. Sáenz, L. Fernández-Cruz, R. Gomis* (pág. 67)

Colonias de educación diabetológica. Algunas observaciones descriptivas basadas en nuestra experiencia de 4 años

*A. López-Guzmán, L.A. Cuéllar, B. Piera, J.F. Nieto, V. Andía, A. García Blanco* (pág. 74)

Estimación de la prevalencia de disfunción eréctil en el varón con diabetes mellitus en la Comunidad Autónoma de Madrid

*Grupo de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad Autónoma de Madrid* (pág. 80)

Aproximación a un modelo de riesgo cardiovascular en el síndrome plurimetabólico mediante la determinación de la obesidad central

*C. Ortiz, J.J. Sánchez, J. Sebastián Luque, J.C. Rojano, E. Caro, M. Morell* (pág. 86)

COMENTARIO DE LIBROS (pág. 90)

# Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 13 Núm. 2

Abril-Junio 1997

## EDITOR JEFE

José Enrique Campillo Alvarez, Badajoz

## COMITE EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga  
Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

Juan Emilio Feliú Albiñana, Madrid  
Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona

Pedro Martul Tobio, Bilbao  
Bernat Soria Escoms, Alicante

## COMITE ASESOR

Jaime Antona, Madrid  
Pablo Aschner Montoya, Bogotá  
José J. Barbosa, Minneapolis  
Michael Berger, Düsseldorf  
Enrique Blázquez Fernández, Madrid  
José Cabezas, Santiago de Compostela  
Rolando H. Calderón, Lima  
Consuelo Calle, Madrid  
José Caro, Greenville  
Hermenegildo de la Calle, Madrid  
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo  
Santiago Durán, Sevilla  
Arturo Fernández Cruz, Madrid  
Julio Freijanes, Santander  
Frederic Goetz, Minneapolis  
Ira D. Goldfine, San Francisco  
Ricardo Güel, La Habana  
Juan José Gagliardino, La Plata  
José Luis Herrera Pombo, Madrid  
Pierre J. Lefebvre, Lieja  
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca  
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf  
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca  
Neus Potau, Barcelona  
José María Pou, Barcelona  
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid  
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid  
Maximino Ruiz, Buenos Aires  
Manuel Serrano Ríos, Madrid  
Isabel Valverde, Madrid  
José Antonio Vázquez, Bilbao

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

### Presidente

José Luis Herrera Pombo, Madrid

### Vicepresidente 1º

Fernando Escobar, Granada

### Vicepresidente 2º

Juan Francisco Ascaso, Valencia

### Secretario

Adela Rovira, Madrid

### Vicesecretario

Ricardo Chamorro, Ciudad Real

### Tesorero

Francisco Javier Tebar, Murcia

### Bibliotecario

Albert Godoy, Barcelona

### Vocales

Manuel Aguilar, Cádiz

Luis Castaño, Bilbao

Rosa Corcoy, Barcelona

Juan José Barbería, Pamplona

### EDICIONES ERGON S.A.

Antonio López, 236 - 28026 Madrid  
Tel. (91) 500 01 14 - Fax (91) 792 40 13

### Publicación trimestral

**Déposito Legal:** M-17915-1988  
**ISSN:** 1134-3230

### Copyright 1997

Sociedad Española de Diabetes  
Ediciones Ergon S.A.

## INFORMACION PARA LOS AUTORES

### INFORMACION GENERAL

**Avances en Diabetología** publica artículos de interés clínico o experimental relacionados con la investigación diabetológica o de campos afines a ella, en castellano y preferentemente en inglés. Los artículos serán considerados por el Comité Editorial y por los evaluadores que éste considere oportunos, de acuerdo con los siguientes tipos de publicaciones:

**Artículos originales**, que no excedan de ocho hojas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

**Comunicaciones rápidas**, con un máximo de dos páginas impresas o 1.700 palabras incluyendo texto, bibliografía y dos ilustraciones (tablas o figuras).

**Cartas al Editor**, que no excedan de una página o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

**Artículos de Revisión**, que serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar ideas de conjunto o puntos sobre temas de actualidad o de gran interés general.

**Avances en Diabetología**, no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación. Original y dos copias de los artículos (incluyendo tablas y figuras) se enviarán a la siguiente dirección:

Dr. José Enrique Campillo Alvarez, Editor de Avances en Diabetología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz. Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta firmada por uno de los autores en la que testifique que los demás coautores del trabajo están de acuerdo con su publicación en la forma y contenido enviado al Editor.

### INFORMACION ESPECIFICADA PARA LA ELABORACION DE LOS ARTICULOS

La primera página del manuscrito constará del título del trabajo, nombres de los autores (nombre y primer apellido completos) y de la institución donde se ha realizado. Asimismo, se incluirá un título reducido para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se des-

cribirán de una forma clara y concisa los estudios realizados, hallazgos fundamentales y conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 5 a 10 palabras claves, que definan la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la introducción se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. Los Materiales y Métodos utilizados se presentarán de forma que puedan ser reproducidos por otros investigadores. Los Resultados no podrán presentarse simultáneamente en una tabla y una figura y se describirán de forma clara, pero sin comentarios o discusiones de ellos. Cuando se considere oportuno, podrá indicarse al Editor en qué lugar se deben reproducir las tablas o figuras, mediante una indicación en el margen correspondiente del manuscrito. En la Discusión se deberán interpretar los resultados en función de los conocimientos propios del campo científico objeto del trabajo, evitándose las especulaciones o la repetición de lo descrito en los Resultados. La conclusión final deberá incluirse en el párrafo final del manuscrito. Los Resultados y Discusión pueden presentarse juntos, especialmente en las Comunicaciones Rápidas.

### BIBLIOGRAFIA

Las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias debe estar de acuerdo con el utilizado por el Index Medicus. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

No se aceptarán citas relacionadas con: comunicaciones personales, datos no publicados, manus-

critos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

### TABLAS

Las Tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su correspondiente leyenda. Se recomienda la presentación de un número elevado de datos.

### ILUSTRACIONES

Las figuras deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción correspondiente a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe ser evitada su identificación. Las leyendas de las ilustraciones deben mecanografiarse a doble espacio, en una hoja aparte.

Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

### ABREVIACIONES

Excepto para las unidades de medida, no se aconseja el uso de las abreviaciones. Sin embargo, en el caso de que se utilicen, la primera vez que se citen, deben ir precedidas de las palabras que representan.

### DENOMINACIONES PARA DROGAS

En general se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

### AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso, escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra revista.

### REVISION DE LOS ARTICULOS

Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial y evaluadores/as anónimos/as. Si un artículo enviado a los autores para su modificación, no se recibe en la Editorial en un período de tres meses, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## GENERAL INFORMATION

**Avances en Diabetología** publishes articles of clinical or experimental interest related to research on diabetology or similar fields. Articles will be examined by the Editorial Boards and referees that the Board considers to be appropriate on the basis of the following kind of publications:

**Original Articles**, not exceeding eight printed pages, or 7.000 words including text, literature cited, and two illustrations (Tables and Figures).

**Short Communications**, not exceeding two printed pages, or 1.700 words including text, literature cited and illustrations (Tables and Figures).

**Letters to the Editor**, not exceeding one page or 1.000 words including text, literature cited and one illustration, (Table or Figure).

**Review articles**, requested by the Editor from workers considered experts in the fields that are able to provide ideas or points on current topics of relevance.

**Avances en Diabetología** will not publish papers previously published or under consideration for publication. An Original and two copies should be set to:

Dr. José Enrique Campillo Alvarez, Editor of "Avances en Diabetología", Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz. Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

## SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page of the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s.

The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the work carried

out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

The third page should start the text of the m.s. developed as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, and Literature Cited. The introduction should clearly describe the reasons for conducting the research, avoiding details of concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that they can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

The Discussion should offer an interpretation of the results according to knowledge related to the field of work, but avoiding speculations or repetition of what has appeared in the Results section. The final conclusions should be summarized in the last paragraph of the paper.

The sections on Results and Discussion can be combined, specially in the case of short communications.

## LITERATURE CITED

The references should be numbered consecutively in the same order as they appear in the text. When they are cited for the first time in the tables or figures, they should be numbered and their order should be respected in subsequent references in the text. The style and presentation of the references should be in accordance with those used in *Index Medicus*; the following are examples:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.

3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

## TABLES

The tables should be drafted double space on separate pages and identified in arabic numbers. Each table should be accompanied by its corresponding legend. A high number of data is recommended.

## ILLUSTRATIONS

Figures should be presented professionally and presented in the form of black and white photographs. Symbols, letters and numerals should be continuous and clear and sufficiently large for easy reading after the corresponding size reduction prior to reproduction. If photographs of patients are used the latter should be unrecognizable. Legends to the illustrations should be typed double space on a separate sheet. Exceptionally, colour illustrations will be published; the cost of these will be charged to authors.

## ABBREVIATIONS

Except in the case of units of measurement, abbreviations should be avoided. However, where they are preferred they should appear preceded by the full name.

## NAMES OF DRUGS

In general the generic name should be used although, if so desired, to use the commercial name in brackets just after this.

## AUTHORIZATION

If authors wish to use material from other publications, this should be accompanied by written consent from the original author and Editorial Board to do so.

## REFEREEING OF ARTICLES

The m.s. will be reviewed by the Editorial Board and anonymous referees. If a paper returned for amendments is not received within three months of its return date it will be considered as a new m.s.

# Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 13 Núm. 2

Abril-Junio 1997

## SUMARIO

### REVISIONES

- Epidemiology of diabetes mellitus and health care for diabetic patients in the Slovak Republic  
*V. Mojto, J. Vozár, P. Kolesár* ..... 49

### ORIGINALES

- Epidemiología descriptiva de la cetoacidosis severa como forma clínica de presentación de la diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I)  
*F. Collado Mesa, I. Hernández Cuesta, O. Díaz Díaz, P. González Rodríguez, CNIED* ..... 51
- Patrones de calidad de asistencia en la diabetes  
*G. Villar García, M.A. Vicente, I. Goicolea, E. Ugarte Abásolo, J.A. Vázquez* ..... 57
- Utilidad y exactitud de la determinación de glucemia mediante reflectómetro en un Servicio de Urgencias  
*J.M. García López, J. Lado Abeal, J.C. Francisco Gallego, J. Cabezas Cerrato* ..... 64
- Efecto de la aminoguanidina sobre la supervivencia del alotransplante de islotes pancreáticos  
*J.F. Méndola, H. Corominola, E. Esmatjes, A. Sáenz, L. Fernández-Cruz, R. Gomis*..... 67
- Colonias de educación diabetológica. Algunas observaciones descriptivas basadas en nuestra experiencia de 4 años  
*A. López-Guzmán, L.A. Cuéllar, B. Piera, J.F. Nieto, V. Andía, A. García Blanco* ..... 74
- Estimación de la prevalencia de disfunción eréctil en el varón con diabetes mellitus en la Comunidad Autónoma de Madrid  
*Grupo de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad Autónoma de Madrid* ..... 80
- Aproximación a un modelo de riesgo cardiovascular en el síndrome plurimetabólico mediante la determinación de la obesidad central  
*C. Ortiz, J.J. Sánchez, J. Sebastián Luque, J.C. Rojano, E. Caro, M. Morell* ..... 86
- COMENTARIO DE LIBROS..... 90

# Epidemiology of diabetes mellitus and health care for diabetic patients in the Slovak Republic

V. Mojto<sup>1</sup>, J. Vozár<sup>2</sup>, P. Kolesár<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Internal Department of Faculty Hospital, Comenius University Bratislava, Slovak Republic. <sup>2</sup>Internal Department specialised in Diabetes Mellitus and its Complications, NsP Samorin, Slovak Republic.

*Correspondence to:* Mojto Viliam, M.D., Ph.D., III Internal Department of Faculty Hospital, Comenius University Bratislava, Limbova 5, 833 05 Bratislava, Slovak Republic.

In the Slovak Republic, with 5.3 million inhabitants, there were two hundred and sixteen thousand diabetic patients (216,418) registered at the end of 1996. The prevalence was 4,083/100,000 inhabitants (401% of the total population). The incidence was 334/100,000 inhabitants in 1996.

The systematic care for diabetic patients including the control of the prevalence of diabetic patients in Slovakia began here after the World War II in the year 1945. At that time the prevalence of diabetes mellitus in Slovakia approximated 0.5%. At the beginning of the seventies a general search of diabetic patients took place and it clearly proved the rising prevalence of 1.16%. Since then the rising tendency has continued.

At present, there are 160 diabetologists in outpatient clinics realizing the health care for all diabetic patients in our country. Health care is integrated with the main emphasis on prevention. Health centers have gradually been established all over the country and staffed by an increasing number of medical personnel. Not all diabetologists working in the diabetologic outpatients clinics are on a full-time job scheme.

Diabetologic nurses and diet nurses cooperate with diabetologists in diabetologic outpatient clinics situated at the district polyclinics.

Departments for internal medicine or other specialized hospital departments take care for diabetic patients, especially for those with chronic or acute complications. Patients requiring diagnostic procedures and treatment are referred to the district hospitals. Patients needing more specialized care are admitted to the hospitals of Type

II, or to the regional hospitals of Type III which are often teaching University hospitals.

The Health Department in the Ministry of Health of the Slovak Republic organizes and guarantees the health care for diabetics. At present most of the services in diabetologic outpatient clinics are private. The treatment of diabetics e.g. visits by specialists, hospitalization and all medicaments (antidiabetics and insulins and glucometer strips) are totally reimbursed by insurance companies.

As a specialization, the care of diabetic patient constitutes a postgraduate branch of internal medicine (Diabetology and Disturbances of Metabolism and Nutrishment). In addition to diabetes, this branch of health care is also for patients with metabolic diseases, especially those with hyperlipidemias.

Out of 216,418 diabetics in the Slovak Republic, there are 17,687 (8.2%) patients with type I diabetes mellitus (IDDM). The rest 91% are type II diabetics (NIDDM), with a small proportion of secondary diabetes (0.8%). Gestational diabetes was diagnosed in 445 cases during 1996. There are 975 diabetics below the age group of 18.

The patients with type II diabetes are treated as follows: 39% only with diabetic diet, and 44% with oral antidiabetics (mostly sulphonylurea derivatives and biguanides). The rest of diabetic patients (17%) are treated with insulins. Insulins are imported into the Slovak Republic. We use animal monocomponent insulins (Novo-Nordisk, Léciva-Lilly) and human insulins. Approximately 20% of all insulin-treated patients use human insulins (Novo-Nordisk, Eli-Lilly and Hoechst) and the

same number of all insulin-treated patients and about half of type I diabetics are treated with intensified insulin regimen mostly using a multiple insulin therapy via pens and selfmonitoring of blood glucose via glucometer. Therapy with human insulins is indicated in diabetic children and adolescents, younger groups of type I or II diabetics who are on multiple insulin regimen, women with gestational diabetes and a small proportion of patients with allergy to MC insulins of lipodystrophy.

The biggest problem of the diabetes therapy is the treatment of diabetics with diabetic complications. Those especially include the diabetic retinopathy, diabetic nephropaty, diabetic foot and coronary artery disease. Out of the total number of diabetics in our country, 35,598 (16.4%) patients suffer from retinopathy, 10,760 from preproliferative or proliferative forms and 836 are legally blind. 14,736 diabetics (6.8%) have Labstix-positive proteinuria. This group include 2,872 patients affected by renal insufficiency, 296 treated by hemodialysis

and 34 after transplantation of kidneys of combined transplantation of kidney and pancreas.

There are 39,813 (18.4%) patients with peripheral diabetic polyneuropathy, 17,120 (7.9%) with peripheral vascular disease and 4,512 (2.1%) patients with either ulcer or gangrene. There are 2,476 (1.1%) patients who underwent minor or major amputation of lower extremity.

There are 79,126 (36.6%) patients registered with arterial hypertension and 45,646 (21.1%) with hyperlipidemia. 24,790 (11.5%) patients suffer from chest angina, 12,660 (5.8%) underwent myocardial infarction, and 10,489 (4.8%) underwent a stroke.

In 1996, in the Slovak republic, 6,949 diabetics (3.2% of all) died, and 53% of them due to cardiovascular reason.

There were 11,391 (5.2% of all diabetics) new cases of diabetes discovered an registered in 1996.

In connection with the above stated number of chronic complications of diabetes mellitus, our Ministry of Health

acknowledged in 1991 the Saint Vincent Declaration. Their goal was to reduce the number of chronic complications in diabetes. An equally important factor of the realization of goals of the Declaration of Saint Vincent is the improvement of the knowledge on the illness of diabetes, its course and the healing possibilities. At present a new conception of the diabetic health care is being worked on in the Slovak Republic. Its main goals are identical with the tasks of the Declaration of Saint Vincent dealing with the prevention of chronic complications. A very important part of this program will reside in better education on all levels, i.e. not only on the level of patients but also on that of the medical staff.

#### REFERENCES

1. *Health statistic of Slovak Republic, Yearly report on the activity of diabetologic - outpatient clinics.* Slovak Office of Health Satistics, 1996, in press.

# Epidemiología descriptiva de la cetoacidosis severa como forma clínica de presentación de la diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo I)

F. Collado Mesa<sup>1</sup>, I. Hernández Cuesta<sup>1</sup>, O. Díaz Díaz<sup>1</sup>, P. González Rodríguez<sup>2</sup>, Colectivo Nacional de Investigación Epidemiológica en Diabetes Mellitus (CNIED)

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Endocrinología, Ciudad de la Habana, Cuba. <sup>2</sup>Hospital Pediátrico «William Soler», Ciudad Habana, Cuba.

*Correspondencia:* Dr. Fernando Collado Mesa, Departamento de Epidemiología y Nutrición, Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, Vedado, Ciudad Habana, Cuba, C.P. 10400

*Aceptado:* Marzo 1997

**RESUMEN:** Se realizó un estudio descriptivo de la cetoacidosis severa (CS) como forma clínica de presentación de la diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo I) a partir de datos provenientes del Registro Nacional de diabéticos insulino dependientes con comienzo de la enfermedad antes de los 15 años de edad. De un total de 1.225 pacientes registrados en el período comprendido entre el 1° de enero de 1979 y el 31 de diciembre de 1990, se obtuvo información sobre forma clínica de inicio de la DMID en 668 casos. El 10,3% presentó CS como forma clínica de inicio de la enfermedad. No se encontraron diferencias respecto al sexo en la frecuencia de presentación en dicha forma clínica. Los casos de piel no blanca presentaron una mayor frecuencia relativa de presentación en CS. Dicha forma clínica presentó una estacionalidad mucho más acentuada que el resto de las formas clínicas de presentación en conjunto. No se encontró asociación de CS con la historia familiar de diabetes mellitus. La frecuencia de presentación en dicha condición mostró una tendencia no significativa a disminuir durante el período estudiado (12 años) y un patrón oeste-este de distribución geográfica con una mayor frecuencia relativa en el oriente del país. Estos resultados pudieran tener implicaciones sobre la prevención secundaria de CS al inicio de la diabetes mellitus insulino dependiente en niños de nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus insulino dependiente; Cetoacidosis severa; Epidemiología descriptiva.

**ABSTRACT:** A descriptive study of severe ketoacidosis (SK) at onset of insulin dependent diabetes mellitus (Type I) in childhood was carried out throughout Cuba for the years 1979-90. The clinical profiles at IDDM onset were obtained in 668 of the 1225 cases reported to the National Registry of Diabetic Children during that period. 10.3% patients were on SK at onset. There was no sex difference in the frequency of SK. A statistic association with not-white skin color was found. The frequency of SK showed a not significant decline during the study period and was higher in eastern provinces. No association was found neither with family history of diabetes neither, nor with schoolarity level of both parents, nor with previous reported infections. These results could have implications for the secondary prevention of SK at onset of childhood-IDDM in Cuba.

**KEY WORDS:** Insulin dependent diabetes mellitus; Severe ketoacidosis; Descriptive epidemiology.

## INTRODUCCIÓN

La información disponible sobre la epidemiología de la cetoacidosis severa como forma clínica de presentación de la diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo I) (DMID) y de los factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo es escasa. La ampliación de dicha información pudiera ayudar a despejar algunas incógnitas sobre la etiología de la DMID. En tal sentido existen informes que indican que la severidad del debut de la DMID pudiera estar asociada con el tipaje HLA-DR del enfermo<sup>(1)</sup>.

La cetoacidosis diabética constituye una condición potencialmente letal con una mortalidad que alcanza el 10-15%. En término de años de vida potencial perdidos alcanza los 21 años-vida por cada fallecimiento en algunos países<sup>(2)</sup>.

Muchos de los casos de debut de DMID se presentan en cetoacidosis, y de éstos una proporción importante lo hace en coma<sup>(3)</sup>.

El presente estudio pretende describir el comportamiento epidemiológico de la cetoacidosis severa (CS) como forma clínica de inicio de la DMID en sujetos menores de 15 años



de edad en nuestro país, durante los años 1979 al 1990. Tiene la característica de ser un estudio con base poblacional, muy escasos hasta el presente en este tema, aún más en los denominados países en vías de desarrollo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico de tipo descriptivo. Se estudiaron 688 sujetos de los que se tuvo información sobre la forma clínica de debut de un total de 1.225 diabéticos insulino-dependientes con comienzo de la enfermedad antes de los 15 años de edad, reportados al Registro Nacional de Niños Diabéticos del Instituto Nacional de Endocrinología, Cuba, durante el período comprendido del 1 de enero de 1979 al 31 de diciembre de 1990.

Datos provenientes del mencionado Registro han sido publicados y citados en varias ocasiones<sup>(4,5)</sup>. Aunque la validación concomitante de dicho Registro, a partir de una fuente secundaria independiente, comenzó sólo en 1990, las características de elevada accesibilidad del Sistema Nacional de Salud en Cuba, así como la similitud existente entre los datos de este estudio y los datos posteriores sometidos a validación<sup>(6)</sup>, permite asegurar la confiabilidad de los que aquí se presentan.

Para la recogida de datos se empleó el formulario de dicho Registro que, con formato estandarizado para la recogida de la información, fue completado por los Endocrinólogos Pediatras del país en el momento del debut de la enfermedad.

En todos los sujetos se obtuvo información sobre: sexo, color de la

piel, edad, mes de debut, forma clínica de presentación, área geográfica de residencia, escolaridad de la madre y el padre, historia familiar de diabetes mellitus y antecedentes de infecciones.

Los sujetos fueron clasificados en dos grupos según la forma clínica de presentación, aquéllos en que la DMID se presentó en CS (n= 71) y otro grupo en que la enfermedad se presentó sin CS (n= 617).

En este estudio se consideró como cetoacidosis severa a la forma clínica de presentación de todo paciente con  $\text{pH} < 7,1$  y/o bicarbonato venoso  $< 10$  mmol/L acompañado de hiperglicemia con cetonuria, independientemente de si tuviera pérdida de la conciencia o no, en niños a los que se les realizó por primera vez el diagnóstico de diabetes mellitus insulino-dependiente.

Con la finalidad de estudiar la distribución geográfica de los grupos de sujetos al comienzo de la enfermedad, las 15 provincias en que se divide política y administrativamente el país fueron agrupadas por regiones: Pinar del Río, La Habana, Ciudad Habana, Matanzas e Isla de la Juventud en la región Oeste; Villa Clara, Sancti Spíritus, Cienfuegos, Ciego de Avila y Camagüey en la región Central y Las Tunas, Holguín, Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo en la región Este.

Para determinar la tendencia temporal de la ocurrencia de CS al inicio de la DMID el tiempo total del estudio se dividió en cuatro períodos de observación, de tres años cada uno.

La historia familiar de diabetes contempló tanto la DMID como la diabetes mellitus no insulino-dependiente en padre, madre, hermanos y abuelos de los pacientes.

La escolaridad de los padres fue clasificada en dos grupos. Un grupo conformado por los de ningún nivel escolar y los de nivel primario y otro grupo constituido por los de nivel secundario o mayor.

Las infecciones consideradas en los antecedentes previos al debut incluyeron: infección respiratoria alta, varicela, parotiditis, rubéola, sarampión, hepatitis y meningoencefalitis.

## Análisis estadístico

Los datos fueron entrados a una microcomputadora personal empleando el programa computarizado DBASE III. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa EPINFO versión 5.01 de 1991.

Para testar diferencias entre medias se empleó la prueba t de Student. Las diferencias entre proporciones fueron testadas a través de la prueba Chi cuadrado. Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Prevalencia de cetoacidosis severa (CS) al debut de la DMID

El 10,3% de los sujetos tuvo CS como forma clínica de presentación de la enfermedad.

### Edad al debut

La edad promedio del grupo de pacientes cuya presentación fue en CS resultó ser  $7,7 \pm 4,1$  años (media  $\pm$  DE),

la que resultó significativamente menor ( $p < 0,05$ ) que la de los pacientes que se presentaron sin CS ( $8,7 \pm 3,6$  años).

La frecuencia relativa de CS fue mayor en las primeras edades de la vida. Un tercio de los diabéticos con debut antes del 1<sup>er</sup> año de vida presentaron CS como forma clínica de presentación. Dicha proporción fue menor de un 15% en los que debutaron con cuatro o más años de edad (Fig. 1).

### Sexo

De los 71 pacientes que tuvieron CS como forma clínica de comienzo de la DMID, 36 (50,7%) fueron masculinos y 35 (49,3%) femeninos. La razón masculino/femenino fue 1,04. Dicha razón en los pacientes que debutaron sin CS fue 0,97.

### Color de la piel

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la distribución de los sujetos según color de la piel (blanca, negra y mestiza). Sin embargo, cuando el análisis se realizó sólo en dos grupos (piel blanca y no blanca), se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre dichas proporciones (Tabla I).

### Distribución geográfica

La DMID con debut en CS presentó un patrón oeste-este. En esta última región se encontró una proporción significativamente mayor de individuos que debutaron en CS ( $p < 0,05$ ) (Tabla I).

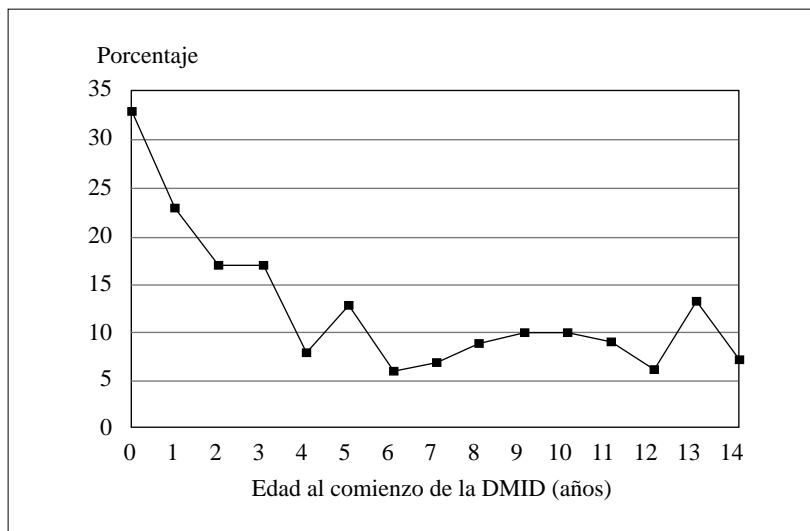


Figura 1. Prevalencia de cetosis severa al comienzo de la DMID según edad.

### Estacionalidad

Para ambos grupos de sujetos existió un similar patrón estacional de debut, caracterizado por una reducción de casos durante los meses de primavera y verano. Aunque no se observaron diferencias significativas, dicho patrón resultó mucho más acentuado en los que debutaron en CS (Fig. 2).

### Tendencia en el tiempo

Se observó una tendencia no significativa a la disminución de dicha forma clínica de presentación en los dos últimos períodos del estudio, los que abarcaron los años 1985-90 (Tabla I).

### Nivel de escolaridad de los padres

Al estudiar el nivel de escolaridad de las madres al momento del diagnóstico de los pacientes no se encontraron diferencias entre los grupos estu-

diados. Idéntico resultado se obtuvo cuando se estudió el nivel escolar de los padres (Tabla I).

### Historia familiar de diabetes mellitus

La prevalencia de historia de diabetes en los pacientes que debutaron en CS fue de 27,1%; semejante a la observada en los que debutaron sin CS (33,1%) (Tabla I).

### Antecedentes de infecciones

Ninguna de las infecciones estudiadas, como antecedentes al debut, apareció asociada a la presentación en CS. Cuando se tuvieron en cuenta sólo las infecciones que ocurrieron en los seis meses previos al debut encontramos sólo 10 casos con tal antecedente, ninguno de los cuales tuvo la CS como forma clínica de comienzo de la enfermedad.

**TABLA I DISTRIBUCIÓN DE LOS SUJETOS CON Y SIN CETOACIDOSIS SEVERA AL DEBUT SEGÚN VARIABLES ESTUDIADAS**

	<i>Cetoaidosis severa</i>		<i>Sin cetoac. severa</i>		<i>Total</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Sexo</b>							
Masculino	36	10,6	304	89,4	340	49,4	ns
Femenino	35	10,1	313	89,9	348	50,6	
Total	71	10,3	617	89,7	688	100	
<b>Color piel</b>							
Blanca	43	8,7	453	91,3	496	72,1	0,02
No blanca	28	14,6	164	85,4	192	27,9	
Total	71	10,5	617	89,5	688	100	
<b>Período (años)</b>							
79-81	12	10,2	106	89,8	118	17,2	ns
82-84	21	12,2	151	87,8	172	25,0	
85-87	19	9,5	183	90,5	202	29,3	
88-90	19	9,7	177	90,3	196	28,5	
Total	71	10,3	617	89,7	688	100	
<b>Area geográfica</b>							
Occidente	33	8,5	357	91,5	390	56,7	0,03
Centro	7	7,8	83	92,2	90	13,1	
Oriente	31	14,9	177	85,1	208	30,2	
Total	71	10,3	617	89,7	688	100	
<b>Nivel escolar M</b>							
Ninguno-primario	26	9,7	242	90,3	268	39,5	ns
Secundario o más	45	10,9	365	89,1	410	60,5	
Total	71	10,4	607	89,6	678	100	
<b>Nivel escolar P</b>							
Ninguno-primario	19	7,6	230	92,4	249	36,7	ns
Secundario o más	52	12,1	377	87,9	429	63,3	
Total	71	10,4	607	89,6	678	100	
<b>Antecedentes DM</b>							
Sí	20	8,9	205	91,1	225	32,7	ns
No	51	11,0	412	89,0	463	67,3	
Total	71	10,3	617	89,7	688	100	

*Nota: No se pudo obtener el nivel escolar de la madre y del padre de 10 sujetos.*

## DISCUSIÓN

Existen muy pocos estudios poblacionales sobre las formas de presentación clínica de la diabetes mellitus insulino-dependiente. La recolección siste-

mática de datos estandarizados referentes al debut de la enfermedad resulta compleja. Ello hace difícil establecer si alguna forma de presentación en particular es más frecuente en un país que en otro, así como cualquier otra

comparación que en tal sentido se pudiera realizar.

Si se considera que la incidencia anual de DMID en los menores de 15 años de edad en Cuba es de 30/1.000.000<sup>(6)</sup>; entonces la incidencia anual de cetoacidosis severa al debut en dicho grupo de edad será aproximadamente 3/1.000.000. Considerando el total de la población de nuestro país en esas edades ello representa que anualmente se diagnostican sólo 10 casos de DMID cuya presentación clínica es la CS, por lo que para los médicos del país resulta extremadamente infrecuente enfrentarse a un niño que debute en tal condición<sup>(7)</sup>.

La prevalencia de esta forma clínica de presentación de la DMID resultó semejante a la reportada en Japón y el Reino Unido<sup>(8,9)</sup>. El primero de dichos países, al igual que Cuba, se encuentra entre los de reconocida baja incidencia de DMID en la niñez, mientras que el segundo se encuentra entre los de tasas de incidencia intermedias<sup>(5)</sup>.

La razón masculino/femenino del grupo que debutó en CS resultó diferente a la reportada en el Japón, donde predomina el sexo femenino<sup>(8)</sup>. Quizás ello este relacionado con el hecho de que en dicho país se ha reportado una mayor proporción de niñas al debut de la DMID<sup>(5)</sup>.

En otros países, la edad de los sujetos cuya enfermedad se presenta en CS es, como promedio, inferior que la del resto de los casos; esto resultó también así en el presente estudio. Estos hallazgos han llevado a plantear que la presentación clínica de la diabetes es más aguda en las edades tempranas de la vida<sup>(8,10)</sup>. Ello pudiera deberse a la propia condición fisiológica del organismo

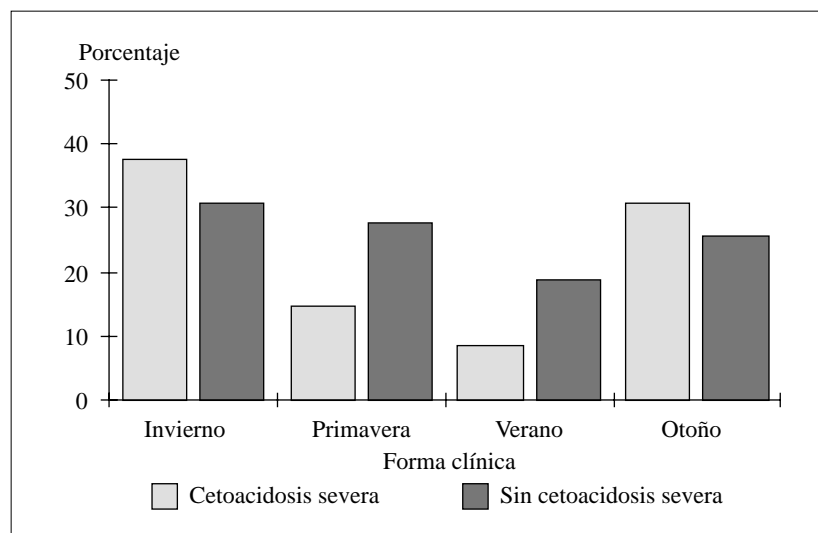


Figura 2. Distribución de los grupos de forma clínica de presentación de la DMID según estación del año.

en dichas edades, pero además pudiera significar una diferente etiología de la DMID en estos sujetos con relación a aquéllos en los que la enfermedad comienza a edades algo más tardías.

El antecedente de infecciones fue evaluado en el concepto de que la diabetes que tiene la CS como forma de presentación pudiera ser, con una mayor probabilidad, de etiología viral comparada con la diabetes que se presenta con un grado menor de severidad. Los presentes resultados no avalan tal hipótesis con respecto a las infecciones consideradas en este estudio. No obstante, la presentación en CS tuvo una mayor variación estacional que el resto de las formas clínicas de presentación en su conjunto, lo cual no deja de ser sugestivo de infecciones virales<sup>(11)</sup>. Otro estudio ha reportado un patrón estacional semejante al aquí encontrado para ambos tipos de forma de debut<sup>(8)</sup>.

La variación geográfica observada pudiera estar relacionada con factores inherentes a los servicios médicos en general y la atención médica de la dia-

betes en particular, más que con la geografía o el clima que no resultan marcadamente diferentes entre las regiones de nuestro país. Este hallazgo pudiera ser reflejo de diferencias en la calidad de la atención médica especializada en una zona del país con respecto a la otra, tanto a nivel primario como secundario, con respecto al diagnóstico precoz y adecuado manejo médico del debut de la DMID en niños.

Otro estudio ha demostrado que un elevado nivel de alerta por parte de la familia, incrementa la posibilidad del diagnóstico precoz<sup>(9)</sup>. Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la presentación en SC y la historia de DM en la familia. Esto pudiera estar señalando la necesidad de incrementar la educación diabetológica en ese grupo de riesgo conocido. La educación general no parece influir en ello, pues a pesar de que se pudiera pensar que los niños de padres con mayor nivel cultural pudieran estar en condiciones de acudir, más tempranamente, en busca de atención

médica que resulte en una menor incidencia de CS al inicio de la enfermedad, nuestros hallazgos no confirman tal hipótesis.

La observada tendencia a una reducción en la ocurrencia de CS a través del período de estudio, pudiera estar relacionada con factores de atención médica y salud pública como los mencionados anteriormente. Contrariamente a este hallazgo, en el Japón no se reporta tendencia alguna en el tiempo<sup>(8)</sup>.

Se ha expresado también la hipótesis de que la frecuencia de presentación en CS de la DMID entre los sujetos con historia familiar de diabetes debe ser diferente, comparada con los que no tengan dicha historia familiar, debido a que un tipo diferente de diabetes debe ocurrir en una familia afectada por esta enfermedad comparada con la diabetes esporádica. Nuestros resultados no avalan dicha hipótesis. En tal sentido coincidimos con otro estudio que muestra una distribución más o menos semejante de la mencionada frecuencia de historia familiar<sup>(9)</sup>.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio está el no haber podido realizar el tipaje HLA de los sujetos, pues se ha planteado la existencia de asociación entre el HLA-DR4 y el comienzo de la enfermedad con formas de presentación más severas<sup>(1)</sup>.

Este estudio permite establecer que en Cuba la frecuencia absoluta de la cetoacidosis severa como forma clínica de presentación de la DMID es baja. Dicha forma es relativamente más frecuente en edades tempranas de la vida. Las provincias del este del país y los sujetos de color de la piel no blanca presentan una mayor frecuencia relativa.

## APÉNDICE

Los miembros del CNIED que participaron en este estudio son: Manuel Vera, Elsa Gort, Mirta Prieto, Regino Piñeiro, José R. Hernández, Pedro González, Eduardo Zamora, Oscar Romero, Digna Borrego, Dania Chiong, Mirta Romero, Ileana Márquez, María E. Martínez, Teresa Montesino, Orlando Araújo, Elena Trejo, Maritza Lemañe, Jaime Viñals, José A. Franco, Reydel Riverón, Ana Navarro, Luis Soto, Leonel García, Eduardo Zamora, Enrique Suárez, Marta Motes, Félix González, Francisco Riverol, Micaela Casanova, Alberto Mori, Matilde Carvajal, Leopoldo Peña, Ricardo Guell, Oscar Díaz, Fernando Collado e Irina Hernández.

## BIBLIOGRAFÍA

- Eberhardt MS y cols. HLA heterogeneity of insulin-dependent diabetes mellitus at onset: The Pittsburgh IDDM Study. *Diabetes* 1985; **34**(12): 1247-1252.
- Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. In: Alberti KGMM y cols. (eds.). *International textbook of diabetes mellitus*. London, John Wiley. 1165-1171, 1992.
- World Health Organization. Report of a WHO Study Group. *Prevention of Diabetes Mellitus*. WHO Technical Report Series 844. Geneva, 1994.
- Díaz O, Carvajal F, Fernández L, Rodríguez J. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo I en menores de 15 años. Evidencias de variaciones estacionales. *Rev Cub Invest Biom* 1983; **2**: 316-325.
- Karvonen M y cols. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; **36**: 883-892.
- Mateo-de-Acosta O, Díaz-Díaz O, Collado F, Vera M, Aldana D, Cabrera E. *Diamond Project Participating Center: Havana, Cuba (Poster)*. 9º Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Paraná, Brasil. 11-15 noviembre, 1995.
- Comité Estatal de Estadísticas. Instituto de Investigaciones Estadísticas. *Cuba: Proyección de la Población. Nivel Nacional y Provincial Período 1993-2010*. ed. Estadística. Ciudad Habana. Cuba, julio 1993.
- Coma at the onset of young insulin-dependent diabetes in Japan. the results of a nationwide survey. Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups. *Diabetes* 1985; **34**(12): 1241-46.
- Pinkney JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EAM. The Bart's-Oxford Study Group. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. *Diabetologia* 1994; **37**: 70-74.
- Jefferson IG, Smith MA, Baum JD. Insulin dependent diabetes in children under 5 year olds. *Arch Dis Child* 1985; **60**: 1144-1148.
- David R, Leslie G, Elliott RB. Perspectives in Diabetes. Early Environmental Events as a Cause of IDDM. Evidence and Implications. *Diabetes* 1994; **43**: 843-850.

# Patrones de calidad de asistencia en la diabetes

G. Villar García, M.A. Vicente, I. Goicolea, E. Ugarte Abásolo, J.A. Vázquez

Servicio de Endocrinología, Hospital de Cruces, Vizcaya

*Correspondencia:* Dr. G. Villar García, Hospital de Cruces, Pza. de Cruces s/n, 48903 Baracaldo.

*Aceptado:* Marzo 1997

**RESUMEN:** El propósito fue evaluar y comparar la atención diabética de los centros especializados (4 ambulatorios y una consulta hospitalaria) del área sanitaria del Hospital de Cruces (Vizcaya), mediante la encuesta DiabCare practicada a 3.646 diabéticos. En el último año tenían realizada hemoglobina Alc el 91% (rango entre centros 83,8%-98,6%), oftalmoscopia el 85,5% (74,1%-99,4%), análisis de albuminuria el 68% (17-92,5%), y lípidos el 88% (70,9%-98,2%). Realizaron cursos de educación el 34% (11,3%-71,9%). Practicaban autoanálisis glucémico el 48% (36%-81,5%). Eran hipertensos el 27%, fumadores el 20,3%, e hipercolesterolémicos el 25%. Tenía hemoglobina Alc >7,5% el 64%, nefropatía el 32,3%, y retinopatía el 41,7%. Presentaban ceguera el 3,3%, ictus el 5,3%, amputaciones mayores el 2,3%, insuficiencia renal el 0,8%, y cardiopatía isquémica el 8,9%. Concluimos que la atención diabética especializada es mejorable, existiendo diferencias importantes entre los distintos centros, y que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es inferior a la esperada.

**PALABRAS CLAVE:** Control de calidad; Diabetes mellitus; Control metabólico; Factores de riesgo.

**ABSTRACT:** The aim was to evaluate and compare the quality of diabetic care between different outpatient specialized diabetic units in Cruces Hospital Health Area through DiabCare-based analysis of 3,646 diabetic patients. During the last year, glicated haemoglobin was performed in 91% (Range between centers 83.8%-98.6%), eye exam in 85.5% (74.1%-99.4%), 24-hour microalbuminuria in 68% (17%-92.5%), and lipids in 88% (70.9-98.2%). Additionally, 34% (11.3%-71.9%) of patients participated in educational activities, and 48% (36%-81.5%) practiced self evaluated glycemic control. High blood pressure was known in 27%, hypercholesterolemia in 25% and 20.3% smoked. haemoglobin Alc>7.5% was present in 64% diabetic nephropathy in 32.3% and rethino-pathy in 41.7%. Blindness affected 3.3%, stroke 5.3%. limb amputations 2.3% renal failure 0.8%, and ischaemic heart disease 8.9%. We conclude that specialized diabetic care can be ameliorated. although there are great differences between outpatient units. Prevalence of cardiovascular risk factors was lower than expected.

**KEY WORDS:** Quality control diabetes mellitus; Metabolic control; Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus condiciona hoy día una importante morbimortalidad derivada, fundamentalmente, de sus complicaciones a largo plazo, y su coste comprende aproximadamente el 5% del gasto sanitario en los países desarrollados<sup>(1,2)</sup>. Varios estudios han probado que la incidencia y progresión de estas complicaciones puede reducirse, por un lado, mediante su detección y tratamiento precoz y, por otro, controlando diversos factores que influyen en su aparición (nivel de glucemia, tensión arterial, lípidos plasmáticos y hábito tabáquico)<sup>(3-6)</sup>.

Por este motivo, la Federación

Internacional de Diabetes (FID), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consorcio Europeo de la Declaración de Saint Vincent elaboraron conjuntamente unas recomendaciones para la asistencia al paciente con diabetes<sup>(7,8)</sup>, que incluyen la aplicación de medidas para evitar o retrasar la aparición y progresión de complicaciones crónicas. Para evaluar el cumplimiento de estas recomendaciones a raíz de la Declaración de Saint Vincent<sup>(9)</sup>, la FID y la OMS generó en Europa el programa DiabCare<sup>(10)</sup> cuyo objetivo es la garantía continua de la calidad en la asistencia diabética.

El presente estudio está basado en este programa, aplicado a una amplia

población de pacientes con diabetes (3.646) que reciben atención especializada, y trata de analizar por una parte, el nivel global de la misma, y por otra establecer una comparación interna entre la atención hospitalaria y la de los distintos ambulatorios, con el objetivo de introducir cambios en los aspectos que sea necesario mejorar.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudian los pacientes diabéticos atendidos durante el año 1995 en las consultas de Endocrinología del área sanitaria dependiente del hospital de Cruces, Vizcaya. Este área compuesta de, aproximadamente, unos 400.000 habitantes (398.174) en ambas márgenes del Nervión, comprende un hospital de cabecera y uno comarcal, así como 4 ambulatorios de especialidad, que cubren la totalidad del área asistencial. Los 7 especialistas de área y los 4 residentes de la consulta del hospital colaboraron en el estudio. La recogida de datos se realizó mediante la cumplimentación de la hoja de información básica DiabCare, realizada en el año 1995 en 3.646 pacientes diabéticos mayores de 14 años controlados habitualmente por el Servicio de Endocrinología del Hospital de Cruces. Este número supone, aproximadamente, el 90% de los pacientes diabéticos asistidos en este centro. Los pacientes estudiados son controlados por el mismo equipo de atención especializada tanto en la consulta hospitalaria como en los 4 ambulatorios jerarquizados. A partir de la hoja se han extraído diferentes tipos de datos:

**Datos clínico-epidemiológicos:** edad, sexo, tipo de diabetes, definida tipo I o insulinodependiente (DMID) a la diagnosticada antes de los 30 años de edad y con necesidad de insulina en el primer año a partir del diagnóstico y tipo II o no insulinodependiente (DMNID), a la diagnosticada a partir de los 30 años, independientemente del tratamiento recibido, o bien aquella que no precisa tratamiento insulínico en el primer año, duración de la diabetes, peso en kilogramos, talla en centímetros; índice de masa corporal (IMC) en Kg/m<sup>2</sup> tratamiento actual para la diabetes y otros tratamientos adicionales.

**Indicadores de proceso de atención:** realización o no en los últimos 12 meses de 1) hemoglobina (Hb) glicada (Al o Alc), indicando en caso positivo el valor más reciente; 2) participación en actividades de educación diabetológica; 3) práctica de autoanálisis en glucemia capilar; 4) examen de fondo de ojo; 5) determinación de microalbuminuria; 6) toma de tensión arterial; 7) análisis de lípidos plasmáticos, indicando en caso positivo el valor más reciente de colesterol total y triglicéridos; y 8) encuesta sobre hábito tabáquico.

**Indicadores de resultados intermedios de tratamiento:** presencia o no de: 1) mal control metabólico definido como una Hb glicada más de 5 DS superior al valor medio del laboratorio, correspondiente en nuestro caso a una Hb Alc >7,5%; 2) presencia de retinopatía diabética, definida en función de los hallazgos oftalmoscópicos 3) presencia de nefropatía diabética, definida como al menos 2 determinaciones de microalbuminuria > 30 mg/24 horas o proteinuria, habiéndose excluido otras causas de deterioro de la función renal.

**Indicadores de control de factores de riesgo cardiovascular:** 1) Hipercolesterolemia, definida como colesterol total en plasma > 250 mg/dl o tratamiento para la misma; 2) hipertriglicéridemia, definida como nivel de triglicéridos en plasma tras ayuno de 12 horas > 200 mg/dl o tratamiento para la misma; 3) hipertensión arterial (HTA), referida por el paciente; 4) hábito tabáquico.

**Objetivos de Saint Vincent:** 1) Presencia de ceguera; 2) insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, definida como paciente que está en programa de diálisis o ha recibido un transplante renal (TR) debido a nefropatía diabética; 3) amputación de pierna por encima del tobillo; 4) cardiopatía isquémica (CI), con cambios electrocardiográficos típicos o enzimáticos; 5) accidente cerebral vascular (ACV): déficit neurológico de duración superior a 24 horas.

Los pacientes eran evaluados por oftalmólogos en los centros de referencia del área sanitaria, por oftalmoscopia directa o, de ser necesario, por angiografía fluoresceíngrafía en los 2 hospitales del área. En función de los hallazgos, los pacientes eran clasificados como: 1) No retinopatía diabética; o 2) retinopatía diabética (RD), dividida a su vez en a) retinopatía no proliferativa, si existía algún dato de retinopatía de fondo, como microaneurismas exudados duros o hemorragias; b) maculopatía, si el cuadro predominante era de afectación de la mácula; c) retinopatía preproliferativa y d) retinopatía proliferativa si existía alguna proliferación neovascular. Se admitió la presencia de ceguera si la agudeza visual era < 0,1.

La nefropatía diabética se evaluó

TABLA I CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO EN ESTUDIO

	Total (n= 3.646)	Hospital (n= 1.224)	Ambulatorios (n=2.422)
Tipo de diabetes			
Tipo I	620 (17%)	510 (41,7%)	110 (4,5%)
Tipo II	3.026 (83%)	714 (58,3%)	2.312 (95,5%)
Edad (años)	58,6 ± 13	48,6 ± 17	63,6 ± 11
IMC (Kg/t <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,4	26,6 ± 4,5	28 ± 4,3
Sexo (mujeres)	1.914 (52,5%)	615 (60,3%)	1.299 (53,6%)
Duración media tratamiento	13 ± 8	13,9 ± 9	12,6 ± 8
Dieta	297 (8,1%)	68 (5,6%)	229 (9,5)
ADO	1.495 (41%)	197 (16%)	1.298 (53,6%)
Insulina	1.854 (50,9%)	959 (78,4%)	895 (37%)

por la excreción de albúmina en orina de 24 horas realizándose previamente un sedimento urinario. La determinación de albuminuria se realizaba en un único hospital por nefelometría (v.n.  $8 \pm 2$  mg/24h) tomando como patológicos los valores superiores a 30 mg/24h para la microalbuminuria y a 300 mg/24h para la proteinuria. La variables bioquímicas se determinaban por métodos enzimáticos de forma automatizada por las unidades de Bioquímica del hospital o de cada ambulatorio. La HbA1c se realizaba en los 2 hospitales por cromatografía (HPLC, valores normales  $5 \pm 0,5\%$ ).

La tensión arterial se tomaba en el momento de la visita médica, tras 5 minutos de reposo, por las enfermeras de consulta. Los hábitos tóxicos fueron selectivamente evaluados tanto en su existencia como en su intensidad, en cigarrillos/día o copas o equivalentes a 10 gr. de alcohol (tragos o drinks)/semana. La educación en diabetes fue un campo específico en que se insistió para su recogida, evaluándose en 5 temas sobre las materias fundamenta-

les (dieta, autocontrol, hipo e hiperglicemia, cuidados de pies y complicaciones de la diabetes). Se consideró que la educación era positiva si el paciente había completado en el último año, al menos, 3 temas. La selección de temas era realizada por el educador en función de las características de cada paciente. Se consignó la realización de controles de glucemia capilar y el número semanal de ellos. Las complicaciones vasculares periféricas registradas fueron la claudicación intermitente clínicamente, la existencia de amputaciones o úlceras curadas o en actividad. Las complicaciones coronarias, angina o infarto así como los ACV transitorios o permanentes se recogieron de las historias clínicas.

Se realizó una descripción general de los datos para la totalidad de los pacientes. Las variables cuantitativas se han expresado mediante media y desviación estándar y las cualitativas mediante porcentajes. La relación entre estas variables se llevó a cabo mediante tratamiento estadístico, utilizándose para comparación de medias la prueba

de Student-Fischer, y para la comparación de proporciones, la prueba Chi-cuadrado de Pearson, con corrección de continuidad de Yates para tablas 2 x 2 estableciendo en ambos casos la significación estadística para una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 3.646 pacientes estudiados, 620 (17%) presentaban DM tipo I y 3026 (83%) DM tipo II. La edad media fue de  $58,6 \pm 13$  años. La proporción mujeres/hombres fue 52,5%/47,5%. La duración media de la diabetes fue  $13 \pm 8$  años. Estaban tratados con insulina el 50,9% de los pacientes. el 41% con antidiabéticos orales (ADO) (sulfonilureas o biguanidas), y únicamente con dieta un 8,1%. El IMC fue  $27,5 \pm 4,4$  Kg/t<sup>2</sup>. En la consulta hospitalaria eran atendidos 1.224 pacientes (33,6%), de los cuales el 41,6% eran diabéticos tipo I y el 58,4% tipo II. Los 4 ambulatorios jerarquizados controlaban a 2.422 pacientes (66,4%) de los cuales únicamente el 4,5% eran tipo I, y el 95,5% restante, tipo II. Los resultados globales del grupo se muestran en la tabla I.

El IMC era significativamente superior en las mujeres que en los hombres ( $28,3 \pm 5$  vs  $26,5 \pm 3,4$  Kg/t<sup>2</sup>,  $p < 0,0005$ ) y se incrementa progresivamente con la edad en ambos sexos, hasta los 60 años, descendiendo a partir de este momento

## Proceso de atención

Los resultados de los 8 parámetros evaluados se muestran en la tabla II. En



**TABLA II INDICADORES DE PROCESO DE ATENCIÓN, RESULTADOS INTERMEDIOS DE TRATAMIENTO, CONTROL DE FACTORES DE RIESGO Y OBJETIVOS FINALES**

	Total (n= 3.646)	Hospital (n= 1.224)	Ambulatorios (n= 2.422) % global (rango)	p
<b>Proceso de atención (%):</b>				
Hb A1c	91	98,6	87,5 (83,8-95,7)	< 0,0005
Educación	34,4	71,9	19,5 (11,3-41)	< 0,0005
Autoanálisis	52	81,5	41,5 (36-47)	< 0,0005
Fondo de ojo	85,5	99,4	78,5 (74,1-87,1)	< 0,0005
Albuminuria	68,3	92,5	56,1 (17-88,5)	< 0,0005
Tensión arterial	97,9	99	97,4 (91,6-100)	< 0,0005
Lípidos	87,8	97,4	82,9 (70,9-98,2)	< 0,0005
Encuesta tabáquica	76,6	76,1	76,9 (60,3-94,2)	NS
<b>Resultados intermedios:</b>				
Hb A1c media (%)	8,45 ± 2	8,25 ± 1,8	8,55 ± 2 (8,19-8,69)	< 0,0005
<b>Control glucémico (HbA1c)</b>				
Bueno (< 6,5%)	16,3	17,9	15,3 (11,3-19,3)	
Aceptable (6,5%-7,5%)	19,6	19,8	19,4 (18,7-21,1)	
Malo (>7,5%)	64,2	62,3	65,2 (62,1-69,1)	0,002
Retinopatía (%)	41,7	45,1	39,6 (38,7-46,,2)	< 0,0005
Nefropatía (%)	32,2	30,9	33,4 (26-55,3)	< 0,0005
<b>Factores de riesgo (%):</b>				
Hipertensión arterial	26,8	10,1	35,1 (26,7-44,4)	< 0,0005
Hipercolesterolemia	25,3	17,3	30 (21,3-37,4)	< 0,0005
Hipertrigliceridemia	20,5	13,3	25,2 (18,3-35,5)	< 0,0005
Hábito tabáquico	20,3	35,6	12,7 (7,3-17,2)	< 0,0005
<b>Objetivos finales (%):</b>				
Ceguera	3,3	4,9	2,3 (1,6-4,7)	< 0,0005
IRC	0,8	1,8	0,2 (0-0,5)	< 0,0005
Cardiopatía isquémica	8,9	6,4	10,2 (8,0-10,8)	0,002
Amputaciones	2,3	2,1	2,5 (1,9-6,3)	N.S.
ACV	5,3	4,3	5,8 (3,7-6,6)	N.S.

todos ellos, salvo en la encuesta de hábito tabáquico, la consulta hospitalaria obtuvo porcentajes de cumplimiento significativamente superiores a los ambulatorios. Sin embargo, dentro de éstos se encuentran diferencias notables en algunos de los indicadores: así, mientras en la medición de tensión arterial, peso, lípidos, examen de fondo de ojo y HbA1c, el porcentaje es elevado

en todos los ambulatorios la medición de albuminuria en orina de 24 horas oscilaba entre un 17% y un 89%, y los programas de educación entre el 11,3% y el 41%, porcentajes todos, no obstante, inferiores a los encontrados en la consulta hospitalaria. El autoanálisis domiciliario era practicado únicamente por el 41,5% (36%-47%) de los pacientes tratados en unidades de dia-

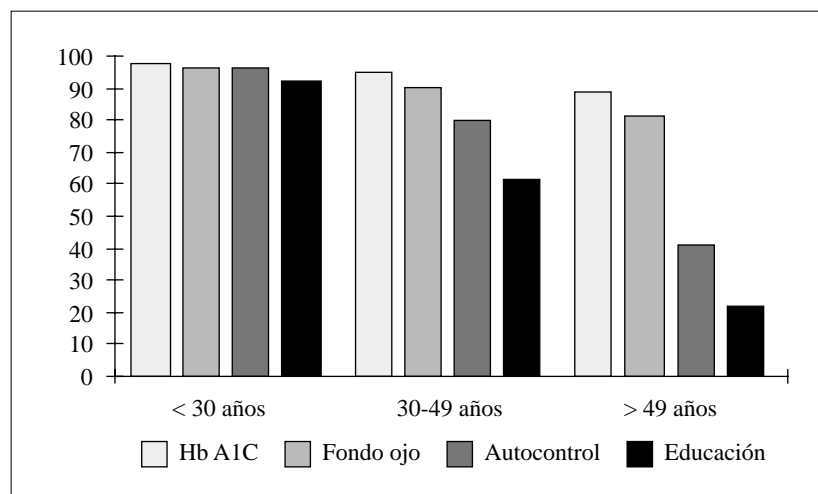
betes ambulatorias frente al 81,5% de los vistos en el hospital.

A medida que aumenta la edad de los pacientes, disminuye la práctica de autoanálisis ( $p < 0,01$ ), la participación en programas de educación ( $p < 0,01$ ), la realización de exámenes de fondo de ojo ( $p < 0,01$ ) y la determinación de Hb glicada ( $p < 0,05$ ), manteniéndose el resto de parámetros, tal como muestra la figura 1. Los hombres realizaban con mayor frecuencia que las mujeres autoanálisis en glucemia capilar (56,6% vs 47,6%,  $p < 0,0005$ ), y participaron en más programas de educación (37,6% VS 31,5%,  $p = 0,0013$ ).

### Resultados intermedios de tratamiento

Los niveles de HbA1c, la prevalencia de retinopatía y nefropatía se muestran igualmente en la tabla II. El control metabólico, medido en función del nivel de Hb A1c, empeora a medida que aumenta la edad y el IMC. La Hb A1c es también significativamente más elevada en el sexo femenino ( $8,68 \pm 2$  vs  $8,18 \pm 1,9$ ,  $p < 0,0005$ ). Los pacientes tratados con insulina presentaban niveles más elevados de Hb A1c ( $8,9 \pm 2,0\%$ ) que con hipoglucemiantes orales ( $8,0 \pm 1,9\%$ ) o dieta ( $7,5 \pm 1,8\%$ ) ( $p < 0,0005$ ).

La presencia de retinopatía y nefropatía diabéticas se relaciona positivamente con valores más elevados de HbA1c, mayor tiempo de evolución de la diabetes y cifras más elevadas de tensión arterial sistólica y diastólica (Tabla III). La prevalencia de nefropatía fue mayor en el sexo masculino (35,8% vs 28,7%,  $p = 0,0007$ ).



**Figura 1.** Controles de calidad en función de la edad de los pacientes. Porcentaje de pacientes que realizan autocontrol glucémico, cursos de educación, examen de fondo de ojo y hemoglobina glicosilada (HbA1c). < 30: pacientes con edad menor de 30 años. 30-49: pacientes con edad entre 30 y 49 años. > 49: pacientes con edad superior a los 49 años.

### Factores de riesgo cardiovascular

La HTA afectaba al 26,8% de los pacientes, la hipercolesterolemia al 25,3%, la hipertrigliceridemia al 20,5% y eran fumadores el 20,3%. Se encontraron importantes diferencias entre la atención hospitalaria y ambulatoria, tal como se muestra en la tabla II. Así, la HTA y ambos tipos de hiperlipemia eran más frecuentes entre los pacientes atendidos en ambulatorios, como corresponde a la mayor proporción de pacientes con diabetes tipo II atendidos en estos centros. Sin embargo, la proporción de fumadores era más alta en los pacientes hospitalarios.

### Objetivos finales del tratamiento

Presentaban ceguera por diabetes el 3,3% de los pacientes, ACV el 5,3% amputaciones mayores el 2,3%, IRC terminal el 0,8%, y CI el 8,9%. Los porcentajes difieren según se trate de enfer-

mos ambulatorios u hospitalarios, tal como lo muestra la tabla II. La prevalencia de ceguera era mayor en el sexo femenino (4,5% vs 2,0%,  $p=0,0005$ ), y la amputación predominaba en los hombres (3,6% vs 1,1%  $p=0,00016$ ).

### DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de la declaración de Saint Vincent es el establecimiento de sistemas de control y monitorización, usando la tecnología disponible, para asegurar la calidad en la asistencia diabética. Estudios previos<sup>(11)</sup> han puesto de manifiesto que el sistema de control DiabCare es adecuado para este propósito, aunque se presenta como demasiado laborioso para ser integrado como herramienta rutinaria en la práctica clínica. Sin embargo, el conocimiento de la situación real de la asistencia diabética es fundamental para: 1) conocer el impacto de la diabetes sobre una población determina-

da; 2) dirigir los recursos hacia aquellos aspectos que constituyen un mayor problema sanitario; 3) evaluar el cumplimiento de los objetivos propuestos; 4) realizar comparaciones con la situación en otras áreas.

La mayoría de los estudios de evaluación de asistencia diabética<sup>(11-14)</sup>, basados o no en el programa DiabCare estudian un corto número de pacientes, lo cual limita la generalización de sus resultados incluso en su propia área, al no poder eliminarse la posibilidad de sesgos de selección. El presente trabajo, por contra, abarca cerca del 1% de la población total del área sanitaria (398.000 habitantes). Dado que otros estudios<sup>(17)</sup> han cifrado la prevalencia de diabetes conocida en nuestra región en un 2,8% para mayores de 30 años, nuestro trabajo comprende cerca del 50% de la población diabética total y más del 95% de los diabéticos tipo I mayores de 14 años.

La calidad del proceso de atención es aceptable en la mayoría de los parámetros estudiados, como la realización en el último año de Hb Alc (91%) examen de fondo de ojo (85,5%) y detección de factores de riesgo cardiovascular (lípidos 87,8% tensión arterial 97,9% y hábito tabáquico 76,6%) En otros, sin embargo, como la determinación de microalbuminuria alcanza únicamente un cumplimiento del 68,6%, lo que puede reflejar la dificultad práctica en la recogida ambulatoria de orina de 24 horas, sobre todo, en pacientes de edad avanzada o con problemas sobreañadidos por lo que se opta en algunos casos por el análisis de una muestra de orina simple. Es notable la diferencia entre los diversos centros ambulatorios en cuanto al cumpli-

miento de este importante parámetro de la evaluación del diabético oscilando entre un 17% y un 92%, teniendo en cuenta que todos los especialistas pertenecen al mismo equipo de asistencia diabética y se rigen por criterios homogéneos de actuación.

La participación en programas de educación y la práctica de autoanálisis domiciliario de glucemia capilar ofrece resultados discordantes: la consulta hospitalaria muy nutrida de diabéticos tipo I tiene resultados satisfactorios, mientras que en los ambulatorios, donde mayoritariamente son controlados diabéticos tipo II, la participación es pobre. Los pacientes con diabetes tipo I están, en general, más motivados para el manejo de su enfermedad, debido, en parte, a la gran importancia que tiene la educación en la DMID para mantener el control glucémico y la calidad de vida. Además, es en este tipo de diabetes donde los ensayos clínicos han mostrado con mayor grado de evidencia la relación entre la hiperglucemia mantenida y la aparición de complicaciones crónicas, como el DCCT<sup>(4)</sup>. A pesar de ello, en la DM tipo II la educación debe jugar también un papel fundamental dado que la macroangiopatía, condicionante fundamental de la morbimortalidad en estos pacientes, depende de factores de riesgo muy dependientes del estilo de vida.

El porcentaje de pacientes con control glucémico deficiente es elevado, alcanzando casi a las 2/3 partes del total. Este grupo, sin embargo, presenta mayor porcentaje de insulinización, mayor práctica de autoanálisis domiciliario y similar participación en programas de educación diabetológica que los grupos con control bueno o acep-

table. Evidentemente esto no significa que estas medidas (insulinización, autoanálisis y educación) deterioren el control, sino que se aplican con preferencia sobre los pacientes previamente peor controlados. Esto pone de manifiesto, en nuestra opinión, la dificultad para mantener un buen control metabólico a largo plazo en pacientes no seleccionados, fuera de las condiciones «especiales» o «ideales» que representan los ensayos clínicos. Del mismo modo, la mayor edad y menor aceptación de prácticas de autoanálisis y educación pueden explicar que los niveles de Hb Alc sean más elevados en los pacientes ambulatorios.

La prevalencia de retinopatía y nefropatía se muestra similar a lo encontrado por otros autores, así como su relación con el tiempo de diabetes, control glucémico y tensión arterial<sup>(18)</sup>. Sin embargo, la prevalencia de HTA (26,8%), hipercolesterolemia (25,3%), e hipertrigliceridemia (20,5%) son notablemente más bajas que las mostradas en otros trabajos, que alcanzan valores cercanos o superiores al 50%<sup>(15,16,19)</sup>. No creemos que se deba a un infradiagnóstico, dado que, aunque la tensión arterial está recogida por anamnesis, cerca del 100% la tienen también medida en la consulta, no incrementándose el porcentaje. También encontramos diferencias en los 3 parámetros entre la atención hospitalaria y ambulatoria, siendo más elevada la prevalencia en esta última, debido a la mayor edad y proporción de DMNID. La edad explica también, a nuestro juicio, la mayor presencia de fumadores activos en la consulta hospitalaria.

En nuestra opinión, los resultados más destacados de este trabajo son: 1)

que, si bien la mayoría de los parámetros de calidad de la atención diabética son aceptables, en algunos aspectos estamos aún lejos de las recomendaciones de Saint Vincent; 2) que hay grandes diferencias entre las distintas unidades de diabetes, pese a pertenecer al mismo equipo de atención especializada, lo cual hace necesario homogeneizar las pautas de actuación; y 3) que la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular es inferior a lo encontrado por la mayoría de los autores.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson BE, Sharma A. Public cost and access to primary care for hyperglycemic emergencies. Clark County, Nevada. *J Community Health* 1995; **20**: 249-256.
2. Leese B. The cost of diabetes and its complications. *Soc Sci Med* 1992; **35**: 1303-1310.
3. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; **341**: 1306-1310.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; **329**: 977-986.
5. Donahue RP. Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes* 1992; **15**: 1141-1151.
6. Clarck CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995; **332**: 1210-1217.
7. European IDDM Policy Group. *Consensus Guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes*. Netherlands: European IDDM Policy Group, 1993.

8. European NIDDM Policy Group. *A desktop guide for the management of non-insulindependent Diabetes Mellitus (NIDDM)* (2ª ed.) Mainz: Kirchheim. European NIDDM Policy Group, 1993.
9. World Health Organization (Europe) and International Diabetes Federation (Europe). Diabetes Care and Research in Europe: The Saint Vincent Declaration. *Diabetic Med* 1990; **7**: 360-370
10. Krans HMJ, Porta M, Keen H. Diabetes Care and Research in Europe: The Saint Vincent Declaration Programme. *Implementation Document G Ital Diabetol* 1992; **12** (Suppl. 1): 1-56.
11. Fischer U, Salzsiedler E, Menzel R, Vogt L, Ropke H, Schmidt R et al. Primary Health Care of diabetic patients in a specialized outpatient setting: a DiabCare-based analysis. *Diabete Metab* 1993; **19**: 188-194.
12. Fernández de Mendiola J, Iza A, Lasa I, Ibáñez F, Aguirrezabala JR, Aizpuru M, et al. Evaluación de la población diabética tipo II atendida en un equipo de atención primaria. *Aten Primaria* 1996; **17**: 432-438.
13. Buitrago F, Alcaine F, Bullón B, Vega E, Vegas T, Cabrade J et al. Evaluación de la calidad asistencial prestada a pacientes diabéticos en tres centros de salud. *Aten Primaria* 1990; **7**: 487-491.
14. Costa B, Olesti M, Boqué N, Carrascosa R, Alamo C, Pérez C. Evaluación a medio plazo de un programa provincial de diabetes. *Aten Primaria* 1990; **7**: 492-497.
15. Mühlhauser I, Sulzer M, Berger M. Quality assessment of diabetes care according to the recommendations of the St. Vincent Declaration: a population-based study in a rural area of Austria. *Diabetología* 1992; **35**: 429-435.
16. Figuerola D, Recasens A, Castell C, Lloveras G y Grupo Catalán de Estudio de la Diabetes (GCED). La asistencia al diabético en Cataluña. Estudio en una muestra de población. *Med Clin (Barc)* 1992; **99**: 90-95.
17. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993; **101**: 609-612.
18. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; **102**: 306-315.
19. Attali JR, Durlach V, Eschwege E, Giraud A, Grimaldi A, Keinebreil L et al. Evaluation of the quality of diabetic care in France: preliminary report from 64 centres. *Diabetologia* 1994; **A** 176.

# Utilidad y exactitud de la determinación de glucemia mediante reflectómetro en un Servicio de Urgencias

J.M. García López<sup>1</sup>, J. Lado Abeal<sup>1</sup>,  
J.C. Francisco Gallego<sup>2</sup>, J. Cabezas Cerrato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Correspondencia: J.M. García López, Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, C/ Galeras s/n, Santiago de Compostela.

**RESUMEN:** El uso de reflectómetros para la determinación de glucemia capilar está muy difundido entre la población diabética y entre el personal sanitario. En los Servicio de Urgencias es frecuente la necesidad de conocer rápidamente el valor de glucemia de un determinado paciente para realizar un diagnóstico o tratamiento sin demora o para monitorizar un tratamiento. En una muestra de 164 pacientes a los que se les hizo determinaciones simultáneas de glucosa en sangre venosa (reflectómetro Accutrend) y en suero (Ektachem-400), observamos una diferencia media de 13 mg/dl (Ektachem-400 vs. Accutrend). Para glucemias inferiores a 100 mg/dl, la diferencia media (8,88 mg/dl) fue significativamente inferior que para glucemias en intervalo de 100-150 mg/dl (diferencia media 13 mg/dl) y que para glucemias mayores de 150 mg/dl (diferencia media 29 mg/dl) ( $p < 0,001$ ). También, para glucemias en el intervalo de 100-150 mg/dl, la diferencia media entre los dos métodos fue significativamente inferior que para glucemias superiores a 150 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el uso de reflectómetros en las condiciones habituales de los S. de Urgencias se acompaña de aceptable exactitud siendo por lo tanto de gran utilidad.

**PALABRAS CLAVE:** Glucemia capilar; Reflectómetro; Control de calidad; Tiras reactivas; Diabetes mellitus.

**ABSTRACT:** The use of reflectometers for the determination of capillary glucose concentration is very usual in diabetic patients and in health care professionals. In the Emergency room Service is frequent the need to know quickly the glucose concentration of a patient in order to do a provisional diagnosis or to begin the treatment or to monitorize their course. In a sample of 164 patients who were attended in the Emergency room of our Hospital we measured glucose concentration in whole venous blood (accutrend reflectometer) and in serum (Ektachem-400). We observed a mean difference of 13 mg/dl for the whole group ( $n = 164$ ). For glucose levels below 100 mg/dl, the mean difference was significantly lower than for glucose levels between 100-150 mg/dl and for glucose levels higher than 150 mg/dl (13 mg/dl and 29 mg/dl, respectively) ( $p < 0,001$ ). Also, for glucose level in the limits of 100-150 mg/dl, the mean difference was lower than for glucose levels higher than 150 mg/dl ( $p < 0,001$ ). In conclusion, the use of reflectometers in the usually busy conditions of Emergency room Service is appropriate, being accuracy and very useful.

**KEY WORDS:** Capillary glucemia; Reflectometer; Quality control; Reagent strips; Diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La utilización de reflectómetros para la determinación de glucemia capilar está ampliamente extendida. Su uso en unidades de urgencias tiene la ventaja de proporcionar información rápida y puntual de los niveles de glucemia de un paciente, así como de los cambios habidos en el curso del tratamiento<sup>(1)</sup>.

En el presente estudio hemos analizado la exactitud habida en las determinaciones de glucosa realizadas en muestras de sangre venosa entera mediante reflectómetro (Accutrend,

Boehringer Mannheim) y en suero mediante procedimiento estándar de laboratorio (Ektachem-400). El estudio se realizó en un grupo aleatorio de pacientes que acudían al S. de Urgencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Desde abril a junio 1996 se realizó el estudio a los pacientes que acudían al S. de Urgencias del Hospital Xeral de Galicia de Santiago de Compostela. Fueron incluidos todos aquéllos que precisaban determinaciones bioquími-

**TABLA I RESULTADOS DE LAS GLUCEMIAS DETERMINADAS EN LABORATORIO Y CON ACCUTREND**

	N	X	SD	Mín.	Máx.
Edad	179	53,2	22,52	16	94
Laboratorio	164	119,93	42,93	57	342
Accutrend	180	105,62	35,54	48	299
Exactitud	164	13,49	11,25	-16	69

*X y SD se refieren a la media aritmética y desviación estándar respectivamente. Exactitud se refiere a las diferencias entre la glucemia determinada en el laboratorio y en Accutrend.  $p < 0,001$  glucemia laboratorio vs. glucemia Accutrend.*

**TABLA II EXACTITUD POR INTERVALOS DE GLUCEMIA**

	< 100 mg/dl	100-150 mg/dl	>150 mg/dl
N	51	93	20
Laboratorio	90,02 ± 9,07	116,4 ± 12,91	212,6 ± 57,40
Accutrend	80,88 ± 10,54	103,5 ± 15,69	183,4 ± 47,16
Exactitud	9,14 ± 8,54	12,46 ± 8,49	28,57 ± 15,14

*Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.  $p < 0,001$  para todos los intervalos entre sí.*

cas y acudieron durante el turno de trabajo de uno de los autores (JCFG). Se les realizó extracción de sangre venosa para determinación de glucosa en suero y en la misma extracción se determinó la glucemia mediante reflectómetro (Accutrend).

El método utilizado en el laboratorio fue el sistema enzimático de la glucosa oxidasa para química seca (Ektachem-400, Kodak). Para la determinación de glucosa con el reflectómetro se usó el Accutrend Glucose (Boehringer Mannheim) que se basa también en el sistema enzimático de glucosa oxidasa y lectura mediante fotómetro de reflexión.

Se realizó un análisis con ambas técnicas a un total de 164 pacientes. Se analizó la media, desviación estándar

con ambos métodos. Se midió la exactitud como la diferencia entre el valor hallado por el método de referencia y el método a comprobar; una buena correlación entre ambos implica valores bajos para la media y la desviación estándar<sup>(2,3)</sup>.

Se calculó el coeficiente de correlación entre las glucemias leídas por Accutrend y por el laboratorio, su significación estadística y también se calculó la recta de regresión entre ambos métodos. Para hallar la significación estadística de esta correlación se usó el test de F de Snedecor.

Se hizo también un estudio por intervalos de glucemia. Para hallar la significación estadística se utilizó el test de la t de Student para datos no apareados.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron usando los programas SPSS y SX.

## RESULTADOS

Los valores hallados utilizando el Accutrend y el procedimiento de laboratorio se muestran en la tabla I.

En 164 pacientes hicimos lectura simultánea de glucemia en laboratorio y en reflectómetro (Accutrend). La edad media de los pacientes fue de 53 (mínima 16, máxima 94). Las glucemias mínimas y máximas leídas en laboratorio fueron 57 y 342 respectivamente, con Accutrend fueron de 48 y 299 respectivamente.

Se observó que hubo una diferencia media de 13,49 mg/dl, siendo más altos los valores hallados en el laboratorio (glucosa en suero). El porcentaje de desviación con respecto a los determinados en el laboratorio fue del 12%, existiendo una subestimación de los niveles de glucosa determinada con Accutrend.

Cuando se analizó por intervalos observamos una diferencia media más baja significativamente ( $p < 0,001$ ) para valores por debajo de 100 mg/dl y esta diferencia fue más alta para valores de glucemia superiores a 150 mg/dl ( $p < 0,001$ ). También hubo diferencias significativas para el intervalo de glucemias 100-150 mg/dl con respecto a las glucemias mayores de 150 mg/dl ( $p < 0,001$ ) (Tabla II).

Observamos un coeficiente de correlación entre ambas determinaciones de 0,9723 ( $p < 0,0001$ ) siendo la recta de regresión de  $Y=1,139X-1,324$  ( $p < 0,00001$ ) (Fig. 1).

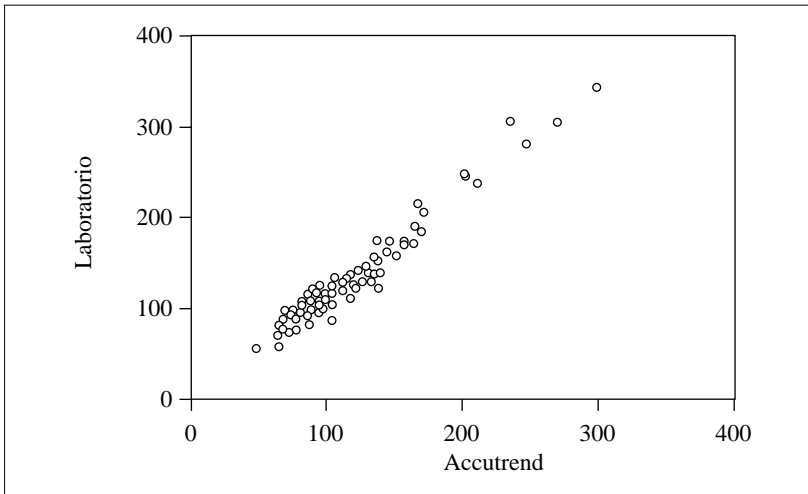


Figura 1. Glucemias en laboratorio y Accutrend.

## DISCUSIÓN

Es bien sabido que hay una buena correlación entre glucemia medida en sangre venosa mediante reflectómetro y la glucemia medida en suero o plasma en el laboratorio. La fuerza de esta correlación varía de acuerdo con la concentración de glucosa; así se ve un descenso de la precisión en concentraciones extremas de glucosa. Otros factores que pueden influenciar los resultados de la determinación de glucosa con reflectómetro incluyen variaciones en hematócrito, altitud, temperatura ambiente, humedad, hipotensión, hipoxia y nivel de triglicéridos<sup>(4)</sup>. Algunas de estas situaciones tiene interés considerarlos ya que se dan frecuentemente en pacientes que acuden a Servicios de Urgencias (por ejemplo: alteraciones del hematócrito (hemorragias digestivas, insuficiencia respiratoria,...); hipotensión (shock,...); situaciones de hipoxia (insuficiencia respiratoria,...), hipertrigliceridemia (pancreatitis aguda, insuficiencia renal,...). Por lo tanto, hay

que valorar también la fiabilidad de una medición en el contexto clínico del paciente.

Aunque la glucemia determinada en plasma venoso es un 10% más elevada que en sangre venosa<sup>(1,5)</sup>, los valores que aporta el reflectómetro analizado ya están referenciados a suero/plasma por lo que esta corrección no es precisa. Nuestro nivel de exactitud está dentro del rango del 15% admitido como variación entre reflectómetro y laboratorio<sup>(1)</sup>.

Aunque la mayor exactitud del reflectómetro se produjo para valores inferiores a 100 mg/dl, el valor más bajo fue 48 mg/dl y 57 mg/dl para reflectómetro y laboratorio respectivamente, por lo tanto, hubo un número escaso de valores en el rango de hipoglucemia. Publicaciones recientes<sup>(6)</sup> han demostrado que en un rango de valores de glucemia inferiores a 70 mg/dl, ninguno de los 6 reflectómetros analizados cumplían los criterios recomendados por la American Diabetes Association.

Todavía estamos lejos de los objetivos que planteó la conferencia de consenso de la ADA (1996), que recomendó que el objetivo de los sistemas de automonitorización glucémica serían alcanzar un error analítico de +5%<sup>(7)</sup>.

Observamos que en un medio de Urgencias el uso de reflectómetro como método de determinación de glucemia es un método exacto, aunque a partir de 150 mg/dl de glucemia su exactitud disminuye.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols JH, Howard C, Loman K, Miller C, Nyberg D, Chan DW. Laboratory and bedside evaluation of portable glucose meters. *Am J Clin Pathol* 1995; **103**: 244-251.
2. Rodríguez C, Navarro P, Rodríguez L, Ara P, Pastor L, López MC, Esmatjes E. Exactitud y precisión de reflectómetros anpleados para determinar la glucemia capilar. *Endocrinología* 1993; **40**:12-14.
3. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **i**: 307-310.
4. Molitch ME, Barr J, Callahan PL, Campbell RK, Delahanty LM, Rizza R, Tobin CT, Young DS. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; **19**: 62-66.
5. Clements RS, Keane NA, Kirk KA, Boshell BR. Comparison of various methods for rapid glucose estimation. *Diabetes Care* 1981; **4**:392-395.
6. Trajanoski Z, Brunner GA, Gfrerer RJ, Wach P, Pieber TR. Accuracy of home blood glucose meters during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1412-1415.
7. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; **19**: S62-S66.

# Efecto de la aminoguanidina sobre la supervivencia del alotrasplante de islotes pancreáticos

J.F. Méndola<sup>1</sup>, H. Corominola<sup>1</sup>, E. Esmatjes<sup>1</sup>, A. Sáenz<sup>2</sup>, L. Fernández-Cruz<sup>2</sup>, R. Gomis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición,

<sup>2</sup>Subdivisión de Cirugía, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona.

*Correspondencia:* Dr. R. Gomis, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona.

*Aceptado:* Abril 1997

**RESUMEN:** Estudios recientes han mostrado que hay una producción del radical de oxígeno libre óxido nítrico (NO), durante el proceso de rechazo del trasplante de órganos. El óxido nítrico, que se sintetiza por la enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS) a partir del aminoácido L-arginina y que se encuentra en diversos tipos celulares, participa en los efectos citotóxicos y citostáticos de los macrófagos activados sobre las células diana. Se ha descrito la presencia de la forma inducible de la NOS (iNOS) en las células inflamatorias que infiltran y destruyen los tejidos trasplantados en los procesos de rechazo agudo. Además, en los islotes pancreáticos afectados de insulinitis de ratones NOD que sufren una diabetes autoinmune espontánea, la producción local de citoquinas (interleucina-1) induce la expresión de iNOS, activa la producción de NO e inhibe la secreción de insulina de los islotes. El objetivo de nuestro estudio ha sido investigar el efecto de la aminoguanidina (AG), un inhibidor selectivo de la iNOS, en la prevención del rechazo del alotrasplante intraportal de islotes en ratas Wistar alógenas (diabéticas por administración de estreptozotocina), tratadas con AG (200 mg/kg de peso/día/i.p./x60 días) (n=8) o con suero salino (n=13). Tras la aparición de rechazo (identificado por el retorno de la hiperglucemia a los niveles pretrasplante), o a los 90 días de seguimiento (en las ratas aún normoglucémicas tras el trasplante), se extrajeron los hígados de los animales trasplantados que se congelaron y tiñeron por técnica de inmunohistoquímica mediante doble inmunofluorescencia indirecta, con un anticuerpo policlonal anti iNOS, un anticuerpo antiinsulina y anticuerpos monoclonales anticélulas inflamatorias y linfocitos de rata (OX-1,OX-8,W3/25,ED-1,OX-12), antígenos MHC de clases I y II (OX-18,OX-6) y antiomoléculas de adhesión (LFA-1,ICAM-1,VLA-4,Mac-1). Las ratas tratadas con AG mostraron un tiempo medio de supervivencia del alotrasplante (TMS; media  $\pm$  SEM)  $> 71,1 \pm 12,3$  días con el 75% de los animales aún normoglucémicos a los 90 días, mientras que las ratas tratadas con salino presentaron un TMS  $> 38,7 \pm 10,3$  días y un 30,8% de trasplantes no rechazados a los 90 días ( $p < 0,05$ ). El análisis inmunohistoquímico de los islotes rechazados mostró la presencia de numerosos linfocitos T infiltrantes CD4+, CD8+, macrófagos, depósitos de Ig, hiperexpresión de los antígenos MHC de clases I y II, expresión de LFA-1 e ICAM-1 y presencia de iNOS en las células inflamatorias infiltrantes. En cambio, en los islotes no rechazados de las ratas tratadas con AG, únicamente se detectaron escasas células positivas para los marcadores celulares antes mencionados y expresión de iNOS en algunas células no endocrinas en la periferia de los islotes. Estos hallazgos sugieren que la AG podría retrasar y prevenir el rechazo del alotrasplante de islotes al inhibir la producción de NO de las células infiltrantes del injerto.

**PALABRAS CLAVE:** Islotes pancreáticos; Aloiinjerto; Rechazo; Vena porta; Aminoguanidina; Oxido nítrico; Sintetasa del óxido nítrico; Inmunofluorescencia indirecta; Moléculas de adhesión; Antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad de clases I y II.

**ABSTRACT:** Recent studies have shown the production of the oxygen free radical nitric oxide (NO) during the rejection of organ transplantation. NO which is synthesised from the amino acid L-arginine by the enzyme nitric oxide synthase (NOS) that is expressed in different cell types, participates in the cytotoxic and cytostatic effects of activated macrophages on target cells. It has been described the presence of the inducible form of the NOS (iNOS) in the inflammatory cells which infiltrate and destroy grafted tissues in the processes of acute allografts rejection. In addition, local production of cytokines (interleukin-1) in pancreatic islets with insulinitis from NOD mice with spontaneous autoimmune diabetes, induces the expression of iNOS, activates NO production and causes the inhibition of insulin secretion from pancreatic islets. The aim of the study was to investigate the effect of aminoguanidine (AG), a selective iNOS inhibitor, on the prevention of islet allograft rejection in streptozotocin-induced diabetic rats grafted intraportally. Wistar outbred rats either treated with AG (200 mg/Kg b.w./day/i.p./x60 days) (n=8) or with saline (n=13) were transplanted with allogeneic Wistar islets. Livers bearing grafts from rejecting and non-rejecting islets (90 days) were snap frozen and immunohistochemically stained with a double immunofluorescence technique using Rabbit anti iNOS, Guinea pig antiinsulin antibody and mAbs against rat infiltrating cells (OX-1,OX-8,W3/25,ED1 ,OX-12), MHC class I and II antigens (OX-18,OX-6) and anti adhesion molecule antigens (LFA-1,ICAM-1,VLA-4,Mac-1). Rats treated with AG showed a mean graft survival time (MST; mean  $\pm$  SEM) of  $>71.1 \pm 12.3$  days with 75% of islets still functioning at 90 days, whereas non-treated rats exhibited a MST of  $>38.7 \pm 10.3$  days with 30.8% of non-rejecting grafts at 90 days ( $p < 0.05$ ). The immunohistochemical analysis of rejected allografts revealed the presence of abundant CD4+, CD8+ infiltrating T lymphocytes, macrophages, Ig deposition, hyperexpression of class I and II MHC, LFA-1 and ICAM-1 expression and the detection of iNOS in infiltrated inflammatory cells and scattered through the liver parenchyma. On the other hand in non-rejecting islets from AG-treated rats, very weak staining of the above cell markers was shown except for the expression of iNOS localized within few non-endocrine cells around and inside the islets. The results suggest that AG may play a role in the prevention of islet allograft rejection by inhibiting NO production from graft infiltrating cells. The immunohistology revealed that the expression of iNOS found in AG-treated rats, may be the consequence of a negative feedback resulting from the inhibition of iNOS activity and NO production.

**KEY WORDS:** Pancreatic islets; Allograft rejection; Portal vein; Kidney capsule; Aminoguanidine; Nitric oxide synthase; Indirect immunofluorescence; Adhesion molecules; Major histocompatibility complex class I and II antigens.



## INTRODUCCIÓN

Estudios recientes han demostrado la producción del radical libre óxido nítrico (NO) en el rechazo del trasplante de órganos<sup>(1)</sup>. El NO es un producto de la reacción catalizada por la enzima sintetasa del óxido nítrico, del que existen varias isoformas<sup>(2)</sup>. Una de estas isoformas es la forma inducible de la sintetasa del óxido nítrico (iNOS), que se induce por el lipopolisacárido (LPS) y por citocinas y se expresa en diferentes tipos celulares así como en macrófagos activados, participando en los efectos citotóxicos y citostáticos de estas células del sistema inmunológico<sup>(3)</sup>. Se ha descrito también la presencia de iNOS en las células inflamatorias que infiltran y destruyen los tejidos transplantados en los procesos de rechazo agudo<sup>(4)</sup>. Además, se ha sugerido que la producción local de citoquinas como la interleuquina-1 (IL-1) en los islotes pancreáticos afecta de insulinitis de animales que padecen diabetes autoinmune espontánea, induce la expresión de la iNOS en las células beta pancreáticas, aumenta la producción de NO e inhibe la secreción de insulina de dichos islotes<sup>(5)</sup>. Asimismo, se ha demostrado "in vitro" que la secreción de insulina de islotes pancreáticos de rata cultivados en presencia de IL-1, está alterada debido a un aumento de los nitritos producidos por estos islotes<sup>(6)</sup>. Y por último, se ha visto en modelos de isotrasplante de islotes de ratas diabéticas, expresión de iNOS y producción de NO a pesar de que no hay rechazo, que condicionan un retraso en la normalización de las glicemias del receptor. Esta alteración se corrige mediante la administración de inhibidores de la iNOS y de

la síntesis de NO<sup>(6,7)</sup>. El objetivo de este estudio ha sido investigar el efecto de la aminoguanidina (AG), un inhibidor selectivo de la enzima iNOS, sobre la prevención del rechazo del alotrasplante de islotes. Además, mediante análisis inmunohistoquímico, hemos estudiado el proceso de rechazo al caracterizar las subpoblaciones de células inflamatorias infiltrantes, y la expresión de los antígenos MHC de clases I y II, de las moléculas de adhesión, y de iNOS de las células infiltrantes y de las células transplantadas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se indujo una diabetes experimental en ratas macho Wistar alogénicas (outbred; Charles River España) de 250-300 g de peso, mediante la administración de estreptozotocina endovenosa (65 mg/kg peso, Upjohn, Kalamazoo, MI, USA) disuelta en suero salino. Los niveles de glucemia de estos animales se determinaron mediante tiras reactivas (BM-test-glycémie 20-800 R, Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) y el autoanalizador Reflux II M (Boehringer Mannheim). Únicamente ratas con concentraciones de glucosa > 20 mM/L durante más de tres semanas fueron seleccionadas como receptoras del alotrasplante de islotes.

### Purificación, cultivo y alotrasplante de islotes

Los islotes se aislaron a partir de ratas Wistar alogénicas de 250-300 g

(Charles River, España) mediante inyección intraductal de colagenasa, incubación estática, purificación a través de gradientes discontinuos de densidad (Histopaque, Sigma, St. Louis, MO, USA), y posterior pesca manual con estereomicroscopio binocular según técnica previamente descrita<sup>(8-10)</sup>. Tras su aislamiento, los islotes se mantuvieron en cultivo durante 24 horas a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% y aire al 95%, en un medio de cultivo RPMI-1640 (con 11,1 mM/L de glucosa; Flow Laboratories, Irvine, UK) suplementado con un 1% (vol/vol) de glutamina (Flow Laboratories), 10% (vol/vol) de suero bovino fetal (Flow Laboratories) y un 2% (vol/vol) de antibióticos (Gentamicina, Laboratorios Palex, Jaen, España/ Penicilina, antibióticos Farma, Madrid, España). Los trasplantes de 1.000-1.500 islotes cultivados se realizaron por inyección intraportal con una aguja de 27 G según técnica descrita<sup>(11-13)</sup>. La función de estos islotes se monitorizó mediante determinación de las glicemias de las ratas transplantadas. Se consideró que se había conseguido normoglicemia tras el trasplante cuando las ratas mostraban glicemias < 11 mM/L, y rechazo del alotrasplante cuando presentaban glicemias > 11 mM/L en dos determinaciones consecutivas. El tiempo medio de supervivencia del trasplante de islotes (TMS) se expresó como la media ± SEM (días).

### Grupos experimentales y administración de aminoguanidina

Los animales se distribuyeron en los siguientes grupos:

**Grupo 1:** ratas diabéticas no trasplantadas tratadas con aminoguanidina (AG) (n= 6).

**Grupo 2:** ratas diabéticas trasplantadas tratadas con aminoguanidina (n= 8). La dosis de AG hemisulfato (Sigma, St.Louis, MO, USA) fue de 200 mg/kg peso/día disuelta en suero salino, administrada por vía intraperitoneal durante 60 días.

**Grupo 3:** ratas diabéticas trasplantadas tratadas con suero salino intraperitoneal diario durante 60 días (grupo control; n= 13).

Los animales se sacrificaron el segundo día después del rechazo, o bien el día 90 después del trasplante y al mes de finalizado el tratamiento. Se extrajeron los hígados con los islotes implantados y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido para obtener secciones de criostato que se tiñeron mediante técnica inmunohistoquímica.

### Inmunohistoquímica

Las secciones de criostato de los hígados se tiñeron con azul de toluidina para detectar la presencia de los islotes trasplantados. Una vez detectada la existencia de islotes en un bloque de tejido, se realizaron secciones secuenciales de dicho bloque. Se examinaron más de 10 bloques de hígado de cada animal trasplantado, y 12-24 secciones de cada bloque con islotes. Como mínimo, tres secciones de cada bloque fueron teñidas para cada marcador de superficie celular. Para realizar la tinción inmunohistoquímica, se utilizó la técnica de doble inmunofluorescencia indirecta descrita pre-

viamente<sup>(14)</sup>. Las secciones de criostato fueron incubadas durante 2 horas con el anticuerpo monoclonal bajo estudio (sobrenadantes no diluidos de cultivo celular ratón anti-rata cedidos por los doctores Williams y Mason, Universidad de Oxford, UK) y seguidamente se realizaron incubaciones secuenciales con antisuero de cabra anti Ig G de ratón biotinilado (diluido 1:100 en PBS), y estreptavidina conjugada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (diluido 1:100), de 30 minutos cada una. Para estudiar la expresión de iNOS, las secciones fueron incubadas con los anticuerpos policlonales de conejo anti iNOS 586 (dirigido contra el segmento amino terminal; diluido 1:50) y 587 (dirigido contra los últimos 21 aminoácidos del extremo carboxi-terminal de la iNOS de ratón; diluido 1:100) (cedidos por el Dr. Misko, Searle Research and Development, Monsanto Company, St.Louis, MO, USA) y posteriormente incubadas 30 minutos con antisuero de cerdo anti Ig G de conejo conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (diluido 1:100; Accurate Chemical, Westbury, NY, USA).

Finalmente, tanto las secciones teñidas con los anticuerpos monoclonales

como las teñidas con los policlonales anti iNOS fueron incubadas durante 2 horas con un antisuero de cobaya anti-insulina (1:100, Dako, Copenhagen, Dinamarca) y durante 30 minutos con un antisuero de cabra anti Ig G de cobaya conjugado con isotiocianato de rodamina tetrametil (TRITC) (1:100; Accurate Chemical, Westbury, NY, USA). Al finalizar las incubaciones, las secciones se examinaron en un microscopio de fluorescencia Leitz Laborlux, usando filtros de rodamina y fluoresceína.

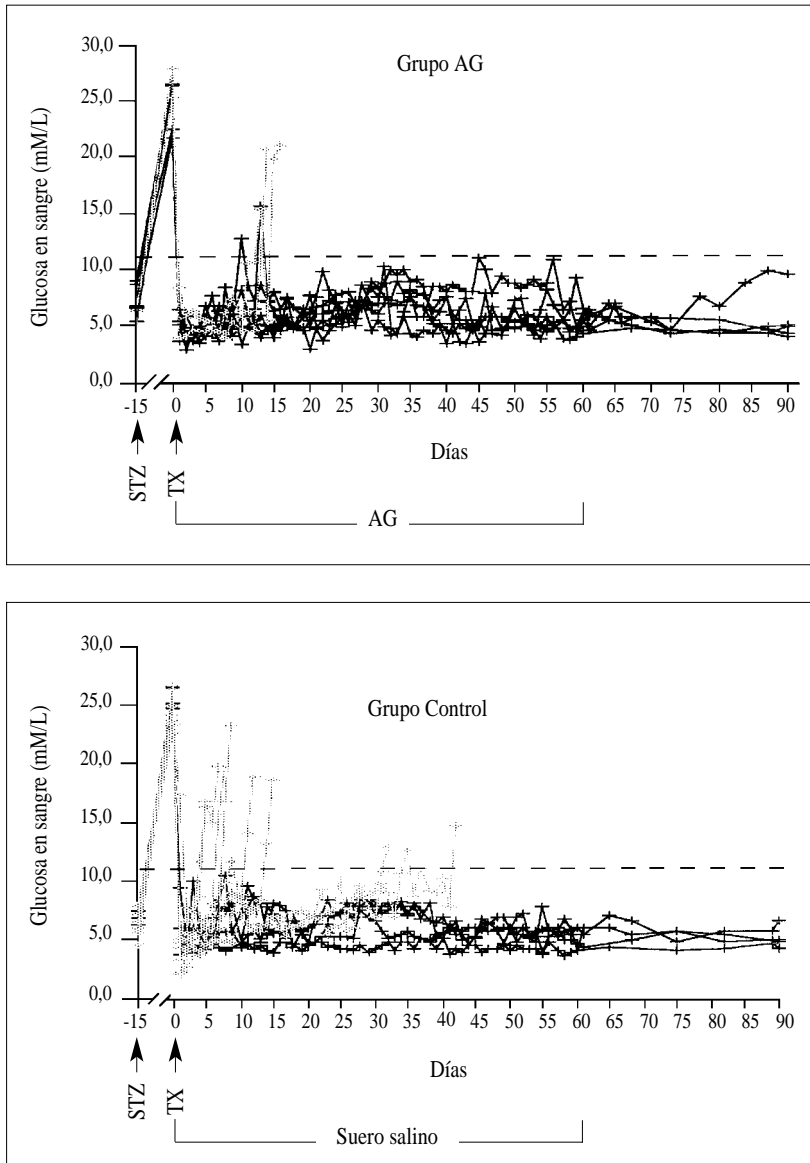
### Anticuerpos monoclonales empleados

Los aloinjertos de islotes fueron teñidos con los anticuerpos OX-1, W3/25, OX-8 (antisubclases de linfocitos T de rata), OX-12 (anticadena kappa de las Ig G que identifica los linfocitos B de rata), ED-1 (antimacrófagos de rata), OX-18 (antiantígeno MHC de clase I), OX-6 (antiantígeno MHC de clase II), CD-11a (anti LFA-1), CD-54 (anti ICAM-1), ALC 1/6,3 (anti VLA-4), y Bear-1 (anti Mac-1) (los monoclonales ALC 1/6,3 y Bear-1 fueron cedidos por el Dr. Sánchez-Madrid, Madrid).

**TABLA I** SUPERVIVENCIA DEL ALOTRASPLANTE DE ISLOTES INTRAPORTAL EN RATAS WISTAR DIABÉTICAS TRATADAS CON AMINO GUANIDINA (GRUPO 1) O CON SUERO SALINO (GRUPO 2)

Grupo	n	Tto. receptor	Supervivencia del alotrasplante		
			Superv. individual (días)	Media ± SEM (días)	Superv. 90d. (%)
1	8	AG	14, 15, > 90*x6,	>71,1 ± 12,3	#75%
2	13	Salino	5x2,7,8,11,14,19,32,42,>90*x4,	>38,7 ± 10,3	#30,8%

#p < 0,05



**Figura 1.** Evolución de los niveles glicémicos de ratas Wistar diabéticas por inyección endovenosa de estreptozotocina (STZ), trasplantadas por vía intraportal con islotes Wistar alogénicos (TX). (A) Ratras tratadas con aminoguanidina (AG) durante 60 días (200 mg/kg peso/día). (B) Ratras control tratadas con suero salino.

### Análisis estadístico

Se utilizó el test de la  $X^2$  para comparar diferencias de frecuencias entre los grupos estudiados, considerando estadísticamente significativas aquellas diferencias con una  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

#### Efecto de la aminoguanidina sobre la supervivencia del alotrasplante de islotes

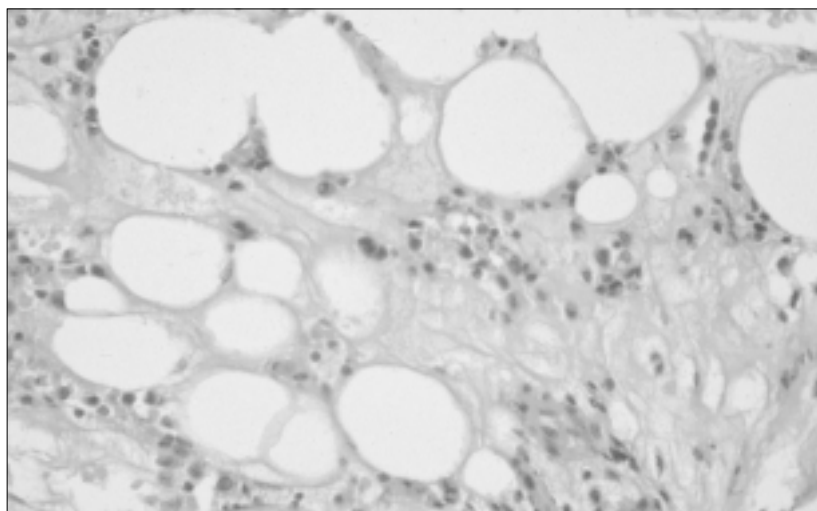
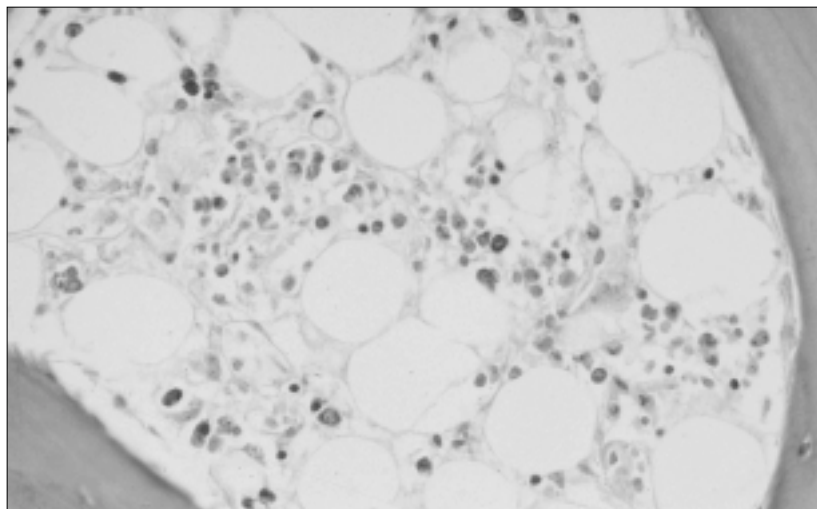
Las ratas diabéticas no trasplantadas tratadas con AG, mostraron a lo

largo de todo el seguimiento unas glicemias plasmáticas iguales a los niveles que presentaban antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la iNOS,  $> 20$  mM/L, indicando que el fármaco de por sí no ejerce ningún efecto sobre el estado diabético del animal. Las ratas trasplantadas tratadas con salino (grupo control), presentaron un tiempo medio de supervivencia del trasplante (TMS)  $> 38,7 \pm 10,3$  días (media + SEM), con un 30,8% de trasplantes no rechazados a los 90 días, mientras que las ratas trasplantadas y tratadas con AG obtuvieron un TMS  $> 71,1 \pm 12,3$  días con el 75% de los animales aún normoglucémicos a los 90 días ( $p < 0,05$ ) (Tabla I y Fig. 1). El análisis histoquímico de los aloinjertos de las ratas trasplantadas, mostró la presencia de islotes desestructurados y muy infiltrados por células mononucleares inflamatorias que pertenecían a las ratas que habían rechazado el trasplante, mientras que los injertos con supervivencias de 90 días, tenían islotes de morfología normal y con muy escasas células inflamatorias (Fig. 2 A,B).

### Estudio inmunohistoquímico

#### I) Islotes rechazados

*A. Caracterización de las subpoblaciones de células del infiltrado inflamatorio:* los aloinjertos de islotes de las ratas que retornaron al estado diabético después del trasplante estaban infiltrados por células linfocitarias pan-T (OX-1 positivas), linfocitos T CD4+, CD8+, y macrófagos. El monoclonal OX-12 nos permitió detectar una tinción positiva difusa por todo el islo-



**Figura 2.** (A) Sección de criostato de un hígado portador de un injerto de islotes Wistar alógenicos perteneciente a una rata diabética tratada con suero salino, sacrificada 2 días después del rechazo del alotrasplante. La tinción de azul de toluidina muestra un islote con una masiva infiltración linfocitaria (x250). (B) Sección de criostato de un hígado portador de un injerto de islotes Wistar alógenicos perteneciente a una rata diabética tratada con aminoguanidina, sacrificada a los 90 días después del alotrasplante. La tinción de azul de toluidina muestra un islote no rechazado, no infiltrado y de morfología normal (x250).

te, sugestiva de la existencia de depósitos de Ig.

**B. Presencia de células beta-pancreáticas con tinción positiva para insulina:** algunos islotes de estos animales que habían rechazado el trasplante, aún tenían escasas células beta-pancreáticas, pero que se teñían muy débilmente con el anticuerpo antiinsulina debido a las hiperglicemias >25

mM/L que presentaban cuando fueron sacrificadas.

**C. Expresión de los antígenos de histocompatibilidad MHC de clases I y II, de moléculas de adhesión, y de la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS):** todos los islotes rechazados presentaron expresión aumentada del antígeno MHC de clase I que aparecía en todas las células del islote así

como en las del infiltrado inflamatorio. En cambio, la expresión del MHC de clase II únicamente se visualizó en las células del infiltrado. Solamente aquellos islotes muy destruidos y en un estadio terminal del rechazo, presentaban expresión de clase II por todo el islote. Se detectó expresión de todas las moléculas de adhesión estudiadas, LFA-1, ICAM-1, VLA-4 y Mac-1 que se limitaba a las células del infiltrado inflamatorio. Y se encontraron células del infiltrado que expresaban iNOS.

## **II. Islotes no rechazados (supervivencia > 90 días)**

**A. Caracterización de las subpoblaciones de células del infiltrado inflamatorio:** estos islotes de morfología conservada, únicamente presentaban escasas células T CD4+ y CD8+, en las zonas más periféricas del islote. No se observaron depósitos de Ig en estos islotes.

**B. Presencia de células beta-pancreáticas con tinción positiva para insulina:** se detectaron numerosas células beta-pancreáticas muy fuertemente teñidas para insulina en estos islotes, cuyo trasplante mantenía la normoglicemia del receptor.

**C. Expresión de los antígenos de histocompatibilidad MHC de clases I y II, de moléculas de adhesión, y de la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS):** únicamente algunos islotes evidenciaron expresión de MHC de clases I y II localizada en algunas células inflamatorias en la periferia de los mismos. No se detectó expresión de ninguna de las moléculas de adhesión estudiadas, mientras que algunos islotes presentaron escasas células peri-insulares iNOS positivas.

## DISCUSIÓN

En 1990 se iniciaron en diversos centros de Europa y Estados Unidos los primeros ensayos piloto de trasplante de islotes humanos en pacientes afectados de diabetes mellitus insulino dependiente<sup>(15,16)</sup>. Desde entonces hasta la fecha se han realizado más de 300 alotrasplantes de islotes<sup>(17)</sup> con los resultados siguientes: un 20% lograron una insulino independencia transitoria, y únicamente el 7% de pacientes obtuvieron una insulino independencia y el control estable de la glicemia que aún persistían un año después del trasplante<sup>(18)</sup>. Estos resultados poco prometedores son debidos, fundamentalmente, al rechazo de un tejido alogénico, a la recurrencia de la agresión autoinmunitaria de las células beta trasplantadas como ocurre en la enfermedad diabética original, y a la falta de implantación del material celular trasplantado los primeros días después del injerto. Este fenómeno denominado «non-función primaria» del trasplante (primary non function) puede ser debido a un fallo de la técnica quirúrgica, y a los fenómenos inmunitarios que aparecen los primeros días después del trasplante (rechazo agudo). Las causas de la non-función primaria del aloinjerto de islotes no atribuibles a fallos de la técnica quirúrgica, pueden estar producidas por un proceso inflamatorio no específico. Recientemente, se ha sugerido que la colagenasa, la enzima que se utiliza para la digestión del páncreas y la obtención de islotes, al ser una preparación compuesta por una mezcla de enzimas proteolíticas que además contienen endotoxinas bacterianas (LPS),

podrían activar los macrófagos y leucocitos pasajeros presentes en los islotes recién aislados<sup>(19)</sup>. Estos a su vez, mediante la secreción de mediadores inflamatorios inespecíficos como interleucinas (interleucina-1, o IL-1), y de radicales libres como el óxido nítrico (NO), al desencadenar un proceso inflamatorio en el lugar del injerto, con la llegada de leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos del receptor que secretan más IL-1 y NO, activan el sistema inmunológico del paciente y ponen en marcha los mecanismos responsables del rechazo del trasplante (activación de linfocitos T CD4+ y CD8+)<sup>(20)</sup>. Estudios recientes han mostrado que existe una gran producción de NO durante el rechazo agudo del trasplante de órganos y tejidos vascularizados. Se ha descrito en los procesos de rechazo agudo, la inducción y activación de la iNOS en las células inflamatorias que infiltran y destruyen los tejidos trasplantados<sup>(1)</sup>. Por todo ello, en este estudio hemos investigado si el tratamiento con aminoguanidina podría prevenir el rechazo del alotrasplante de islotes y lograr una supervivencia prolongada de los mismos, al inhibir la actividad de la iNOS y la producción de NO. Nuestros resultados confirman los obtenidos por otros, en los que la AG logró prolongar la supervivencia del alotrasplante de corazón y disminuir significativamente la intensidad de su rechazo agudo<sup>(21,22)</sup>. Estos resultados también se han confirmado en el alotrasplante de pulmón, donde la AG redujo la respuesta aloinmune a través el sistema mayor de histocompatibilidad sugiriendo que además de inhibir la iNOS, el fármaco podría disminuir

la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>(23)</sup>. En modelos experimentales de isotrasplante de islotes, también se ha mostrado que la inhibición de la iNOS reduce el daño oxidativo ligado al trasplante así como la expresión de citoquinas, antígenos MHC de histocompatibilidad e iNOS, y promueve una mejor implantación y supervivencia a largo plazo de los islotes<sup>(7)</sup>. El análisis inmunohistoquímico corroboró nuestros resultados obtenidos in “vivo”, al mostrar ausencia de células inflamatorias y otros signos de rechazo en los islotes de los animales tratados cuya supervivencia fue > 90 días, e incluso un menor grado de rechazo en las 2 únicas ratas del grupo tratado que presentaron un retorno a las hiperglicemias pretrasplante, en comparación con el grupo control no tratado (Tabla I). En definitiva, nuestros resultados sugieren que el óxido nítrico juega un papel como mediador en la respuesta inmunológica frente al alotrasplante, y que la inhibición de la sintetasa del óxido nítrico inducible puede estar indicada en el tratamiento del rechazo agudo del aloinjerto de islotes.

## AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 95/0267 y 96/0164). Parte de los resultados de este trabajo se presentaron al XIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, Oviedo 2-4 mayo 1996, donde le fue concedido el premio Dr. Rodríguez Miñón de la Fundación Díaz Cristobal otorgado a la mejor comunicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Worrall NK, Lazenby WD, Misko TP, Lin T-S, Rodi CP, Manning PT, Tilton RG, Williamson JR, Ferguson TB. Modulation of in vivo alloreactivity by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1995; **181**: 63-70.
2. Southan GJ, Szabó C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem Pharmacol* 1996; **51**: 383-394.
3. Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1994; **266**: E829-E839.
4. Kuo PC, Alfrey EJ, Abe KY, Huie P, Sibley RK, Dafoe DC. Cellular localization and effect of nitric oxide synthase in a rat model of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; **61**: 305-312.
5. Corbett JA, McDaniel ML. Intra-islet release of interleukin 1 inhibits beta cell function by inducing beta cell expression of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1995; **181**: 559-568.
6. Xenos ES, Stevens RB, Sutherland DER, Lokeh A, Ansite JD, Casanova D, Gores PF, Platt JL. The role of nitric oxide in IL-1b-mediated dysfunction of rodent islets of Langerhans. *Transplantation* 1994; **57**: 1208-1212.
7. Stevens RB, Ansite JD, Mills CD, Lokeh A, Rossini TJ, Saxena M, Brown RR, Sutherland DER. Nitric oxide mediates early dysfunction of rat and mouse islets after transplantation. *Transplantation* 1996; **61**: 1740-1749.
8. Sutton R, Peters M, McShane P, Gray DWR, Morris PJ. Isolation of rat pancreatic islets by ductal injection of collagenase. *Transplantation* 1986; **42**: 689-691.
9. Gotoh M, Maki T, Satomi S, Porter J, Bonner-Weir S, O'Hara CJ, Monaco AP. Reproducible high yield of rat islets by stationary in vitro digestion following pancreatic ductal or portal venous collagenase injection. *Transplantation* 1987; **43**: 725-730.
10. Guest PC, Rhodes CJ, Hutton JC. Regulation of the biosynthesis of insulin secretory-granule proteins. *Biochem J* 1989; **257**: 431-437.
11. Méndola J, Corominola H, González-Clemente JM, Esmatjes E, Sáenz A, Fernández-Cruz L, Gomis R. Follow-up study of the revascularization process of cryopreserved islets of Langerhans. *Cryobiology* 1996; **33**: 530-543.
12. Méndola J, Goity C, Esmatjes E, Sáenz A, Fernández-Cruz L, Gomis R. Cyclosporine does not inhibit the process of revascularization of pancreatic islet transplantation. *Cell Transplantation* 1997; **6**: 69-76.
13. Méndola J, Esmatjes E, Corominola H, Sáenz A, Fernández-Cruz L, Gomis R. Effect of fusidic acid on pancreatic islet allograft rejection. *Cell Transplantation* 1997; **6**: 39-45.
14. Méndola J, Goity C, Fernández-Alvarez J, Sáenz A, Benarroch G, Fernández-Cruz L, Gomis R. Immunocytochemical study of pancreatic islet revascularization in islet isograft: Effect of hyperglycemia of the recipient and of in vitro culture of islets. *Transplantation* 1994; **57**: 725-730.
15. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Boyle PJ, Falqui L, Marchetti P, Ricordi C, Gingerich RL, Jaffe AS, Cryer PE, Hanto DW, Anderson CB, Flye MW. Results of our first nine intraportal islet allografts in type I, insulin-dependent diabetic patients. *Transplantation* 1991; **51**: 76-85.
16. Ricordi C, Tzakis AG, Carroll PB, Zeng Y, Rodríguez Rilo HL, Alejandro R, Shapiro R, Fung JJ, Demetris AJ, Mintz DH, Starzl TE. Human islet isolation and allotransplantation in 22 consecutive cases. *Transplantation* 1992; **53**: 407-414.
17. *International Islet Transplant Registry (ITR)*. June 1995, Vol. 5.
18. Inverardi L, Ricordi C. Transplantation of pancreas and islets of Langerhans: a review of progress. *Immunology Today* 1996; **17**: 7-9.
19. Vargas F, Somoza N, Sanmartí A, Pujol-Borrell R. Endotoxin contaminating islet preparations may explain primary non-function of human islet grafts. *Autoimmunity* 1995; **21**: A318.
20. Marquet RL, Bonthius F, Duval SY et al. Macrophages and nitric oxide are involved in primary non-function of islet xenografts. *Transplant Proc* 1995; **27**: 252-253.
21. Worrall NK, Misko TP, Sullivan PM, Hui J-J, Ferguson TB. Inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates established acute cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 378-385.
22. Worrall NK, Chang K, Suau GM, Allison WS, Misko TP, Sullivan PM, Tilton RG, Williamson JR, Ferguson TB. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents myocardial and systemic vascular barrier dysfunction during early cardiac allograft rejection. *Circ Res* 1996; **78**: 769-779.
23. Mattsson P, Zeevi A, Cai J, Yousem SA, Hoffman R, Nalesnik M, Burckart GJ, Geller D, Griffith BP. Effect of aminoguanidine and cyclosporine on lung allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 207-212.

# Colonias de educación diabetológica. Algunas observaciones descriptivas basadas en nuestra experiencia de 4 años

A. López-Guzmán, L.A. Cuéllar, B. Píera, J.F. Nieto, V. Andía, A. García Blanco

Unidad de Endocrinología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila.

*Correspondencia:* A. López-Guzmán, Unidad de Endocrinología, Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles, Carretera de Madrid, Km. 109, 05004 Avila

*Aceptado:* Abril 1997

**RESUMEN:** La educación diabetológica es una parte fundamental del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus dependiente de la insulina (DMID). Las colonias de niños y jóvenes diabéticos son un lugar idóneo para la educación diabetológica. Se estudiaron los 31, 34, 34 y 32 sujetos con DMID que acudieron a cada una de las cuatro últimas colonias organizadas por nuestro grupo de trabajo (1993-1996).

Se consideró la distribución por sexos, la edad, si acudían o no por primera vez a una colonia, la cifra de HbA1C determinada durante el campamento, el medio donde residían, el tiempo de evolución de la diabetes así como el régimen de insulina que habitualmente seguían en su domicilio.

La distribución por sexos (varón/mujer) osciló entre 0,68 y 1,21. La media de edad varió entre 11,5 y 13,9 años. El porcentaje de individuos que acudía por primera vez a la colonia representó entre el 32,4 y el 52,9%. Los valores de HbA1C demostraron que el control metabólico no era óptimo. Se observó que entre el 65,6 y el 76,5% de los individuos residían en medio urbano mientras que entre el 23,5 y el 34,4% vivían en un medio rural. El tiempo medio de evolución de la diabetes en los individuos que acudían por primera vez osciló entre 33,7 y 69,9 meses, mientras que en los que habían participado previamente varió entre 57,2 y 85,9 meses.

El porcentaje de sujetos que seguía insulino terapia convencional ha ido decreciendo progresivamente desde 61,3 al 21,9%, mientras que el de sujetos con terapia intensiva ha ido aumentando de forma inversa, desde el 38,7 al 78,1%. Nuestros resultados muestran que el tiempo de evolución de la diabetes de los individuos que participan por primera vez en las colonias es demasiado largo, y que la mayoría de los individuos viven en ciudades. La diferencia más marcada que hemos apreciado ha sido en lo referente al régimen de insulino terapia, con un aumento progresivo de la terapia intensiva.

**PALABRAS CLAVE:** Educación diabetológica; Diabetes Mellitus dependiente de la insulina; Colonia de educación.

**ABSTRACT:** Diabetological education is a basic element in the treatment of patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Educational camps for diabetic children and adolescents are an ideal place for diabetological education. We studied the 31, 34, 34 and 32 subjects with IDDM who participated in each of the last four camps organized by our work group (1993-1996).

Sex distribution, age, whether or not they had come for the first time to a camp, glycosylated hemoglobin level measured within the camp days, where they lived, the evolution time of diabetes and the insulin regime that they normally used in their houses were considered.

Sex distribution (male/female) varied from 0.68 to 1.21. Mean age ranged from 11.5 to 13.9 years old. The percentage of children who came for the first time to a camp ranged from 32.4 to 52.9%. HbA1C values showed that the metabolic control was not adequate. We observed that between 65.6 and 76.5% of subjects lived in towns while between 23.5 and 34.4% lived in villages. The average time of diabetes evolution in the group of individuals who participated for the first time varied from 33.7 to 69.9 months, while those that had participated previously ranged from 57.2 to 85.9 months. The percentage of people who used a conventional regime of insulin therapy decreased progressively from 61.3 to 21.9%, while the group of subjects on an intensified insulin regime increased inversely, from 38.7 to 78.1%. Our results show that the evolution time of diabetes in subjects who participated in the camps for the first time was too long, and that the majority of them lived in towns. The most pronounced difference that we observed was with the insulin therapy regime with a progressive increase of intensive treatment.

**KEY WORDS:** Diabetological education; Insulin-dependent diabetes mellitus; Educative camp.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los pilares básicos en el tratamiento de los individuos con Diabetes Mellitus dependiente de la insulina

(DMID) es la educación diabetológica. Con ella se pretende que el individuo adquiera una serie de conocimientos, técnicas y habilidades encaminadas a conocer mejor su enfermedad, con el

objetivo de mejorar el control metabólico, incrementar la calidad de vida y evitar o retrasar la aparición de complicaciones metabólicas agudas y/o crónicas. Educación diabetológica ha de proporcionarse a todas las personas con diabetes, así como a sus familiares, y puede adquirirse de forma individual o colectiva<sup>(1)</sup>.

Las colonias de niños y jóvenes diabéticos constituyen una actividad extraordinariamente enriquecedora para éstos, al ser un lugar idóneo para la educación diabetológica. En éstas las actividades lúdicas se intercalan con las de carácter educativo tanto de carácter teórico como práctico.

La primera experiencia de campamentos para niños diabéticos data de 1925 en el Estado Norteamericano de Michigan, desde entonces su número ha ido aumentando de forma progresiva, ya en 1948 se organizaron 13 campamentos de niños y jóvenes diabéticos en Estados Unidos. En esta primera etapa, el objetivo de la colonia no era más que la continuación de la asistencia sanitaria que los individuos recibían en su medio hospitalario. Sin embargo, en 1948 la ADA (*American Diabetes Association*) modificó la filosofía de los campamentos, señalando que la finalidad de éstos principalmente era la de proporcionar a los niños unos días de vacaciones y no una continuación del tratamiento y asistencia hospitalaria. En 1974 la ADA organizó el primer congreso internacional sobre «*Diabetes and Camping*», con el objetivo de que los profesionales (sanitarios y no sanitarios) pudieran intercambiar sus experiencias y conocimientos sobre este aspecto del tratamiento de los pacientes diabéticos<sup>(2)</sup>.

En Europa las colonias de individuos diabéticos se iniciaron en las décadas 50 y 60. En Inglaterra la primera colonia se organizó en 1952, y un año más tarde tuvo lugar la primera colonia en Francia. En Bélgica, el primer campamento para niños diabéticos se organizó en 1969. En Japón, la primera colonia para niños y jóvenes diabéticos se organizó en 1963<sup>(2)</sup>. En nuestro país, el primer campamento de niños diabéticos fue organizado por la Cruz Roja en el año 1966<sup>(3)</sup>.

El presente trabajo se planteó con el objetivo de conocer la evolución de diferentes parámetros, tales como el sexo, la edad, si acudían o no por primera vez a una colonia, el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c), el medio donde residían (rural o urbano), el tiempo de evolución de la diabetes así como el régimen de insulina que habitualmente seguían en su domicilio (convencional o intensiva), en los individuos que participaron en las últimas 4 colonias de niños y jóvenes diabéticos (1993-1996) que cada año organiza nuestro grupo de trabajo con una duración de 2 semanas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron los 31, 34, 34 y 32 sujetos con DMID que, respectivamente, acudieron a cada una de las colonias.

De los 31 individuos que acudieron a la colonia de 1993, 14 de ellos (45,2%) eran mujeres y 17 (54,8%) varones, con una edad media de  $13,87 \pm 3,76$  años (r: 7-21). El tiempo medio de evolución de la diabetes en este grupo de individuos fue de  $78,12 \pm 50,87$  (r: 6-196) meses.

En la colonia de 1994 participaron 34 individuos, 19 de ellos (55,9%) eran mujeres y 15 (44,1%) varones, con una media de edad de  $12,79 \pm 4,02$  años (r: 8-22). El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de  $51,67 \pm 41,34$  (r: 2-176) meses.

De los 34 individuos que acudieron a la colonia de 1995, 16 de ellos (47,1%) eran mujeres y 18 (52,9%) varones, la edad media era de  $11,47 \pm 2,76$  años (r: 7-18). La media del tiempo de evolución de la diabetes fue de  $55,41 \pm 37,05$  (r: 3-139) meses.

De los 32 sujetos que acudieron a la colonia de 1996, 19 de ellos (59,4%) eran mujeres y 13 varones (40,6%), con una edad media de  $12,50 \pm 3,43$  años (r: 7-24). El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de  $51,90 \pm 35,08$  (r: 1-158) meses.

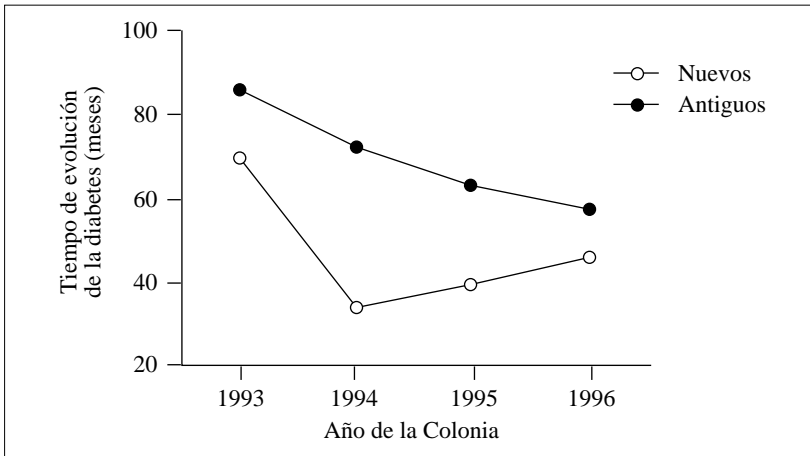
En la figura 1 se refleja el tiempo medio de evolución de la diabetes en cada una de las colonias en función de si acudían por primera vez o habían participado previamente en colonias de educación diabetológica.

El lugar donde se desarrolló cada una de las colonias y las fechas en las que tuvieron lugar fueron las siguientes:

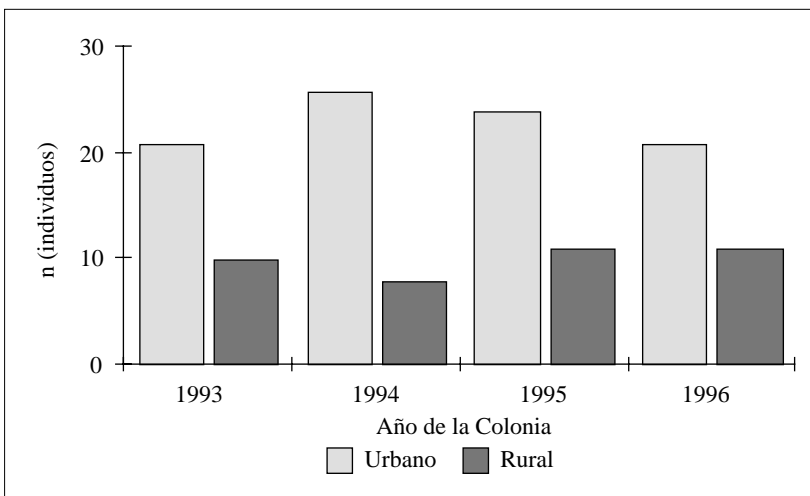
- 1993: Navarredonda de Gredos (Avila), 16-30 de agosto.
- 1994: San Martín de Castañeda (Zamora), 16-30 de agosto.
- 1995: Arbejal (Palencia), 16-30 de agosto.
- 1996: Barco de Avila (Avila), 13-27 de agosto.

Se consideró que un individuo seguía un régimen convencional de insulina cuando utilizaba menos de tres inyecciones diarias en su control metabólico habitual, mientras que una tera-





**Figura 1.** Tiempo de evolución de la diabetes en los individuos que acudían por primera vez (nuevos) o que habían participado previamente (antiguos).



**Figura 2.** Lugar de residencia de los individuos que participaron en cada una de las colonias.

pia intensiva cuando precisaba tres o más dosis diarias para su control metabólico.

En las 3 primeras colonias se cuantificó la cifra de HbA1c durante los días del campamento mediante el método DCA 2000 (Bayer Diagnósticos) basado en una metodología látex de inhibición de la inmunoaglutinación, que en 9 minutos y con 1 ml de sangre capilar permite la determinación de este parámetro.

Los datos cuantitativos se expresan

como media  $\pm$  desviación estándar de la media (rango). No se realizaron comparaciones estadísticas al tratarse de un trabajo únicamente descriptivo.

## RESULTADOS

En la colonia de 1993 participaron 31 individuos diabéticos, 15 de los cuales (48,4%) acudían por primera vez, mientras que 16 (51,6%) habían participado previamente en una actividad

de este tipo. Veintiuno de ellos (67,7%) residían en medio urbano, mientras que 10 (32,3%) vivían en medio rural. La cifra media de HbA1c fue de  $9,23 \pm 1,13\%$  (r: 7,7-11,7).

A la colonia de 1994 acudieron 34 individuos con DMID, 18 (52,9%) acudían por primera vez, mientras que 16 (47,1%) habían estado previamente en colonias. En un medio urbano residían 26 de ellos (76,5%), mientras que 8 (23,5%) vivían en pueblos. La cifra media de HbA1c fue de  $8,51 \pm 1,89\%$  (r: 6,0-14,0).

En la colonia de 1995 participaron 34 diabéticos, 11 de los cuales (32,4%) acudían por primera vez a una colonia de educación diabetológica, mientras que 23 (67,6%) habían participado previamente. De los 34 niños que acudieron a la colonia de 1995, 23 (67,7%) residían en un medio urbano y 11 (32,3%) en un medio rural. La cifra media de HbA1c fue de  $8,67 \pm 1,61\%$  (r: 5,5-12,7).

A la colonia de 1996 acudieron 32 individuos, 15 de los cuales (46,9%) participaban por primera vez en una colonia y 17 (53,1%) habían acudido previamente. Veintiuno de los 32 niños (65,6%) que participaron residían en un medio urbano y los 11 restantes (34,4%) en un medio rural (Fig. 2).

En lo que respecta al tipo de insulino terapia que seguían los niños y jóvenes que participaron en las diferentes colonias; en la colonia de 1993, 19 de los 31 niños (61,3%) seguían tratamiento con un régimen convencional de insulina, mientras que 12 (38,7%) seguían terapia intensiva. En la colonia de 1994, 16 (47,1%) seguían terapia convencional, mientras que 18 (52,9%) lo hacían con un tratamiento

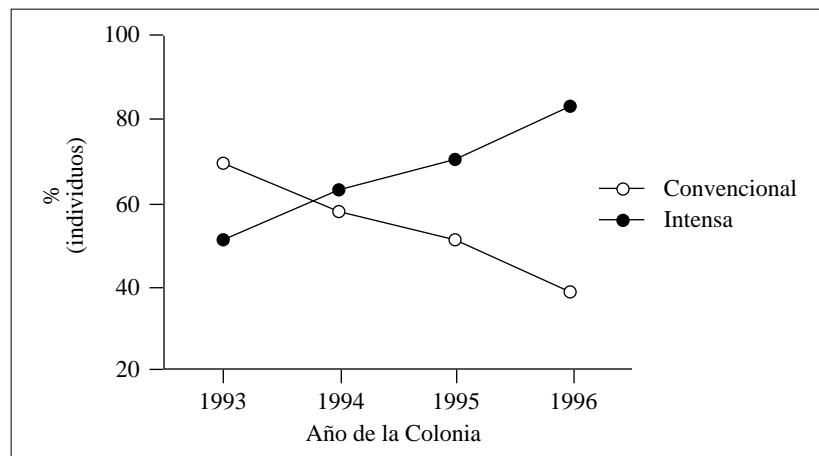


Figura 3. Porcentaje de individuos que seguían tratamiento con insulino terapia convencional/intensiva.

intensivo. En la colonia organizada en 1995, 13 (38,2%) seguían tratamiento con un régimen convencional, mientras que los 21 restantes (61,8%) lo hacían con un tratamiento intensivo. Siete de los 32 sujetos (21,9%) que participaron en la colonia de 1996 seguían tratamiento con un régimen convencional de insulina, mientras que el resto (78,1%) lo hacían con terapia intensiva (Fig. 3).

Cuando agrupamos a los niños y jóvenes diabéticos en función del lugar de residencia (urbano/rural) en cada una de las colonias, encontramos que los valores de HbA1c, de forma mantenida, eran más elevados en el grupo de individuos de procedencia rural que en los de medio urbano (Tabla I).

## DISCUSIÓN

Las colonias para niños diabéticos además de proporcionar unos días de vacaciones para estos individuos, ofrecen una oportunidad para completar o complementar la educación diabetológica de los individuos que en ellas par-

ticipan, dado que se dispone del tiempo necesario para ello, los niños están en buena actitud receptiva y existe un personal sanitario adecuado para esta labor. Además, las colonias para niños y jóvenes diabéticos mejoran la actitud psicológica del niño y de sus padres frente a la enfermedad<sup>(4-6)</sup>.

Nuestros resultados muestran que el tiempo de evolución de la diabetes en los individuos que acudieron por primera vez a la colonia es demasiado largo, dado que creemos que es de gran interés participar en este tipo de actividades al principio de la enfermedad, con el objetivo de complementar la educación diabetológica que el niño ha recibido al debutar como diabético. Quizás justifique este hallazgo que la actitud psicológica del niño no es ade-

cuada al principio de la enfermedad y que se siente inseguro para separarse del ambiente familiar donde se encuentra sobreprotegido, al mismo tiempo que los padres inicialmente temen a esta experiencia. Es llamativo que el tiempo de evolución de la diabetes en los individuos que han participado previamente en campamentos ha disminuido a lo largo del tiempo.

Las cifras de HbA1c de los individuos que participaron en las colonias revelaron que el control metabólico de estos individuos no era óptimo, lo cual subraya la necesidad de actividades de este tipo encaminadas a mejorar la educación diabetológica de los individuos con DMID.

De los resultados aquí presentados se desprende que la mayor parte de los individuos que acuden a las colonias de educación diabetológica viven en ciudades, incluso una parte considerable de los que residen en medio rural viven en pueblos con un gran número de habitantes. La justificación de este hecho creemos que está en relación con la difusión de la información de la colonia, ya que en un gran número de ocasiones se limita a centros hospitalarios y asociaciones de diabéticos, las cuales tienen sus sedes en las ciudades, por lo que los individuos que viven en núcleos rurales de pequeño tamaño tienen un acceso más difícil a la infor-

TABLA I NIVELES DE HbA1c EN CADA UNA DE LAS COLONIAS EN FUNCIÓN DEL LUGAR DE RESIDENCIA

Año de la colonia	Lugar de residencia		Nivel medio de HbA1c	
	Urbano	Rural	Urbano	Rural
1993	21	10	9,11 ± 1,17%	9,48 ± 1,06%
1994	26	8	8,39 ± 1,70%	8,89 ± 2,50%
1995	23	11	8,50 ± 1,23	9,04 ± 2,23%

mación sobre este tipo de actividades. Aunque no es posible obtener ninguna conclusión, nos ha llamado la atención que la cifra de HbA1c fue mayor, durante los 3 años en que se realizó, en los individuos que residían en pueblos que en los que vivían en un medio urbano.

La diferencia más marcada que hemos apreciado a lo largo de estos cuatro años ha sido en lo referente al régimen de insulino terapia seguido por los individuos, de forma que el porcentaje de sujetos que seguían tratamiento con insulino terapia convencional ha ido descendiendo progresivamente (61,3%, 47,1%, 38,2% y 21,9%), mientras que el de sujetos en tratamiento con insulino terapia intensiva ha aumentado de forma inversa, desde el 38,7 al 78,1%. Este hallazgo parece encontrarse en relación directa con la publicación de los resultados del DCCT en septiembre de 1993<sup>(7)</sup>, donde se demostró las ventajas de la insulino terapia intensiva frente al tratamiento convencional. Estos porcentajes de insulino terapia contrastan con los resultados publicados de una colonia de niños diabéticos en 1982 en la que el 92% de los niños se trataba con dos dosis de insulina<sup>(3)</sup>.

En general, durante los días de la colonia mejora el control metabólico de los individuos que en ella participan, de forma que el control metabólico de los niños al final del campamento es mejor que al principio de éste<sup>(8)</sup>. En ocasiones, se ha encontrado una disminución significativa en la cifra de HbA1c al final de la colonia cuando se compara con los valores al principio del campamento<sup>(9)</sup>; aunque este hallazgo no es compartido por otros auto-

res<sup>(3,10,11)</sup>. En cualquier caso, la determinación de HbA1c no es adecuada para demostrar si el control metabólico ha mejorado en los días de campamento, ya que ésta informa sobre el control metabólico en los últimos 1-3 meses<sup>(12)</sup> y la duración del campamento es de unas 2 semanas. Una mayor utilidad en este sentido tiene la determinación de fructosamina, la cual informa sobre el control metabólico en las últimas 2-3 semanas<sup>(13)</sup>, y se ha comprobado que ésta disminuye tras un campamento de educación diabetológica<sup>(10)</sup>. De la misma forma que se ha encontrado una disminución de las proteínas séricas glicosiladas (con una vida media de 2-3 semanas) al final de una colonia de 2 semanas, cuando se compara con los valores del principio de la colonia<sup>(11)</sup>, lo que informa de la mejora del control metabólico.

Sin embargo, el interés fundamental y el objetivo del campamento es mejorar el control metabólico después de éste, una vez que el niño se reintegre en su actividad diaria normal. En una experiencia de este tipo se ha comprobado que tras el campamento ocurre una disminución del número y severidad de las hipoglucemias respecto a antes del campamento<sup>(14)</sup>. En nuestro primer campamento (Navarredonda de Gredos, 1993) encontramos que el nivel medio de HbA1c determinado con el sistema DCA 2000 era discretamente menor en los niños que habían participado previamente en una actividad de este tipo que en los que acudían por primera vez<sup>(15)</sup>. En cualquier caso, no es posible saber con certeza cuales han sido los cambios en la vida de estos niños derivados de su participación en las colonias de educación diabetológica,

ya que en la mayor parte de los casos se trata de individuos que no son seguidos en nuestra consulta y que la participación en las colonias no es continua.

Un aspecto muy importante de las colonias es que ofrecen la posibilidad para completar la formación del personal médico y sanitario que en ellas participan, por lo que creemos que esta actividad es extraordinariamente recomendable para los profesionales que se dedican a la atención del paciente diabético y especialmente para aquéllos que se encuentran en período de formación, ya que esta experiencia puede complementar a la formación que están recibiendo en el medio hospitalario.

En definitiva, creemos que las colonias de niños y jóvenes diabéticos son un marco de extraordinario interés tanto para los individuos diabéticos como para los diferentes profesionales que participan en su atención sanitaria, sin embargo, la intensa actividad educativa que en ellas se realiza debe ser continuada una vez finalizadas éstas con objeto de mejorar el bienestar social de los pacientes afectados por esta enfermedad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso para la atención a las personas con diabetes en España. *Endocrinología* 1996; **43**: 116-128.
2. Dorchy H, Ernould C. Les colonies de vacances pour enfants et adolescents diabetiques. *Diabete Metab* 1990; **16**: 513-521.
3. Bayo Recalde J, Gutiérrez Larrea P, Lejarza Azula JR, Marijuán Arcocha L, Sobradillo Ruiz B. Estudio de una colonia de jóvenes diabéticos. *Med Clin (Barc)* 1985; **85**: 1-5.
4. Pla Bartina JM. Colonias de vacaciones para

- niños diabéticos. *Med Clin (Barc)* 1985; **85**: 19-20.
5. Lee YJ, Huang FY, Shiau FR, Hsu CH, Tsai IJ, Wang SN, Lin LY, Duh S, Kuo SC, Sheih YS. Educational effects of a short-term diabetes camp for children. *Acta Paediatr Sin* 1992; **33**: 280-285.
  6. Metroz-Dayer MD, Roulet E. Valeur educative des camps d'enfants diabetiques. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; **120**: 66-71.
  7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
  8. Fuertes Alija JJ, Ruiz Pérez E, Galindo Jimeno M, Ergueta Martín P, González Sarmiento E. Evaluación del control metabólico en una colonia de niños diabéticos (Villarcayo 1991). *An Med Intern* 1993; **10**: 173-175.
  9. Cuéllar LA, Andía VM, López-Guzmán A, Martín MS, Garrote MC, Navarro E, Martín C. VIII. Variación en los niveles de hemoglobina glicosilada en una colonia diabética. VIII Reunión de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Zamora, 22-23 noviembre 1996.
  10. Hanser LP, Jacobsen BB, Kofoed PEL, Larsen ML. Serum fructosamine and HbA1C in diabetic children before and after attending a winter camp. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**: 451-452.
  11. Strickland AL, McFarland KF, Murtiashaw MH, Thorpe SR, Baynes JW. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care* 1984; **7**: 183-185.
  12. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; **310**: 341-346.
  13. Baker JR, Metcalf PA, Holdaway IM, Johnson RN. Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Br Med J* 1985; **290**: 352-355.
  14. Lacigova S, Rusavy Z, Sramek V, Tomsu J, Novak I, Tesinsky P. Successful control of hypoglycemia through education. *Vnitr Lek* 1994; **40**: 433-436.
  15. López Guzmán A, Cuéllar LA, Darnaude I, Aymerich E. Niveles de HbA1C en una colonia de diabéticos. *Endocrinología* 1993; **40**: 362.

# Estimación de la prevalencia de disfunción eréctil en el varón con diabetes mellitus en la Comunidad Autónoma de Madrid

Grupo de la Sociedad de Endocrinología Nutrición y Diabetes de la Comunidad Autónoma de Madrid\*

Correspondencia: A.L. Calle Pascual. Servicio de Endocrinología y Nutrición. 1ºS. Hospital Universitario San Carlos. c/ Martín Lagos s/n. 28040 Madrid

Aceptado: Abril 1997

\*Grupo de la Sociedad de Endocrinología Nutrición y Diabetes de la Comunidad Autónoma de Madrid: E. Ruiz Rodríguez (área 2), P. Manzano (área 6), A.L. Calle (área 7), P. Lamela (área 11).  
Estudio Estadístico: P.J. Martín Alvarez (Colegio Juan de la Cierva, CSIC).  
El protocolo fue preparado por M.J. Redondo, y M.D. Ballesteros.

**RESUMEN:** Con el objetivo de averiguar la prevalencia de disfunción eréctil en el hombre con diabetes mellitus entre 20 y 65 años de edad, todos los hombres con diabetes mellitus que acudieron a las consultas de endocrinología de 4 áreas sanitarias de Madrid por causa de su diabetes, durante 3 meses entre mayo y septiembre de 1996, fueron incluidos en el estudio.

La prevalencia de disfunción eréctil fue del 19 % (IC 95%:  $\pm 5\%$ ), 15,6% y 20,6% para diabetes tipos I y II respectivamente. Los pacientes con disfunción eréctil fueron significativamente mayores, y tuvieron una HbA1c más alta que los pacientes sin disfunción eréctil. Más de un factor etiológico (excluido el psicógeno) se encontró en más del 65 % de la población evaluada. Factores etiológicos no relacionados con la diabetes mellitus, como el farmacológico, fundamentalmente drogas antihipertensivas, o el endocrinológico, fundamentalmente el hipotiroidismo, hay que tenerlos en cuenta. Tan sólo 6 pacientes (13%) aceptaron ser estudiados por el urólogo, y todos tenían fundamentalmente una etiología neurológica por tener una buena respuesta a la PGE1.

En conclusión, la disfunción eréctil es una complicación frecuente de la diabetes mellitus, afectando al 20 % de los hombres entre 20 y 65 años. La inyección intracavernosa de PGE1 puede representar una primera opción terapéutica exitosa.

**PALABRAS CLAVE:** Complicaciones de la diabetes; Epidemiología; Disfunción eréctil.

**ABSTRACT:** In order to know erectile dysfunction prevalence in men with diabetes mellitus aged 20-65 years, a study was conducted in 4 Health Care Areas of Madrid, from May to September 1996. Prevalence of erectile dysfunction was found to be 19 % (C.I. 95 %:  $\pm 5\%$ ), 15.6 % in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and 20.6% in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. Patients with erectile dysfunction were older and had higher HbA1c values than patients without erectile dysfunction.

Multifactorial causes (psychogenic factor excluded) of erectile dysfunction was found in more than 65% of population studied.

Other contributing factors included medical treatment, mainly with anti-hypertensive drugs, and endocrine diseases, mainly idiopathic hypothyroidism, have to be taking in mind.

Only six patients (13%) were seen by urologists and diagnosed as having a predominant neuropathic aetiology because to respond well to intracorporeal injection of PGE1.

In conclusion erectile dysfunction is a common complication of diabetes mellitus affecting about 20% of diabetic men between 20 and 65 years. Intracorporeal injection of PGE1 may represent a successful therapeutic option.

**KEY WORDS:** Diabetic complications; Epidemiology; Erectile dysfunction.

## INTRODUCCIÓN

La impotencia es una complicación frecuente de la diabetes mellitus. Diferentes estudios<sup>(1,2)</sup> han demostrado que afecta alrededor del 2% de los varones menores de 40 años, incrementándose la prevalencia con la edad llegando a afectar al más del 30% de los varones mayores de 65 años<sup>(1-4)</sup>. Una reciente conferencia<sup>(4)</sup> estimó que afecta a unos 30 millones de varones en Estados Unidos, y consideró que disfunción

eréctil (DE) debía de ser el término más adecuado para referirse a este problema. La prevalencia de disfunción eréctil en la población con diabetes oscila entre el 35 y 70%<sup>(5-8)</sup>, duplicando en la mayoría de los trabajos la encontrada en la población sin diabetes mellitus.

En la erección participan estímulos múltiples, integrados desde diversas regiones del cerebro en el núcleo preóptico anteromedial hipotalámico. Para que la sangre fluya hacia los espacios lacunares procedentes de las arterias

helicoides, es necesaria la relajación del músculo liso mediada por terminales parasimpáticas y a través de un segundo mensajero entre los que se han propuesto al VIP y al NO<sup>(2,3)</sup>. El nervio pudendo (somático) actúa incrementando la presión intracavernosa, la oclusión venosa y la rigidez peneana. La detumescencia se produce por un incremento del tono simpático que se produce con la eyaculación<sup>(9)</sup>. La etiología de la DE es múltiple, coexistiendo habitualmente más de un factor etiológico, siendo el origen neurológico el más frecuentemente involucrado tanto en la población con diabetes como sin ella<sup>(10-14)</sup>. Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos vasoactivos muy eficaces para el tratamiento de la DE<sup>(8,10,15)</sup>. Debido a que no existen datos de prevalencia de esta complicación en España, la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la CAM creó un grupo de trabajo con el objetivo de estimar la prevalencia de DE en el varón con diabetes mellitus, su relación con otras complicaciones tardías de la diabetes mellitus y hacer una aproximación a su etiología.

#### DISEÑO EXPERIMENTAL

Para la definición de caso, se siguieron los consejos del NIH Consensus Development Conference de diciembre de 1992<sup>(4)</sup>. Se consideró que un varón tenía disfunción eréctil cuando presentaba incapacidad para obtener y/o mantener una erección adecuada que fuera suficiente para la penetración vaginal cuando el sujeto lo deseara.

Asumiendo una prevalencia de DE del 20% entre 20 y 65 años de edad, se

estimó que el tamaño muestral necesario para asegurar con un 95% de seguridad que la prevalencia de DE en la población con diabetes mellitus se encuentra entre  $\pm 5\%$  de la encontrada en la muestra fue de 245 pacientes (asumiendo  $\alpha, \beta = 0,025$ ).

Todo varón con diabetes mellitus (según criterios de la OMS) y con una edad comprendida entre 20 y 65 años de edad que acudió a la consulta de Endocrinología y Nutrición de varias áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid durante un período de tiempo de 3 meses comprendidos entre mayo y septiembre de 1996 fueron incluidos en el estudio. Si el paciente no refería presentar disfunción eréctil, se rellenaba el cuestionario A en el que se obtenían datos de filiación y procedencia, datos sobre la diabetes mellitus incluyendo tiempo de evolución, tratamiento y último valor de HbA1c y glucemia, y el valor medio del último año y datos sobre el consumo de alcohol (número de unidades de 10 gramos de alcohol consumidas por día) y tabaco (número de cigarrillos diarios). Si el paciente refería disfunción eréctil, se rellenaba, además, el cuestionario B sobre el estado complicativo de la diabetes donde se obtenían datos sobre signos y síntomas para el diagnóstico de polineuropatía basados en el Neuropathy Disability score (NDS) y Neuropathy Symptom score (NSS)<sup>(16)</sup>, sobre el diagnóstico previo de otras complicaciones de la diabetes, otras enfermedades y consumo de fármacos, y se obtenía una muestra de sangre para determinar los valores plasmáticos de lípidos, creatinina, testosterona y TSH.

Si el paciente aceptaba ser estudiado para conocer el origen de la DE se

remitía al servicio de urología de cada área sanitaria donde se realizaba el cuestionario C, en el que se incluía un test psicológico, y se realizaba un test de PGE1 (10  $\mu$ g) que se repetía con 20  $\mu$ g si no se obtenía tumescencia plena con la primera dosis, y un ECO-duplex o cavernosometría (midiendo presión de oclusión de la arteria cavernosa, presión de caída a los 30 segundos, flujo mantenimiento para mantener una presión de 100 mm Hg). En caso de sospecha de fuga venosa se realizaba una cavernosografía. Se consideró el origen neurogénico de la DE cuando se obtenía respuesta a la inyección intracavernosa de PGE1 y la exploración vascular era normal. Una descripción más amplia del estudio ha sido publicada previamente<sup>(9)</sup>.

Para garantizar que los pacientes encuestados fueron los que acudieron de forma sucesiva a la consulta de Endocrinología durante los 3 meses del estudio, tan sólo se incluyeron los precedentes de consultas en las que se habían obtenido datos de al menos 50 pacientes.

Un total de 242 pacientes con diabetes mellitus, 77 con diabetes tipo I (DMID) y 165 con diabetes tipo II (DMNID), de  $45,79 \pm 13,89$  años de edad y con  $10,57 \pm 8,67$  años de evolución precedentes de las consultas de endocrinología de 4 áreas sanitarias<sup>(2,6,7,11)</sup>, fueron incluidos en este estudio.

#### RESULTADOS

Un total de 46 pacientes presentaron disfunción eréctil, suponiendo una prevalencia global del 19% (IC 95%:

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	DMID		DMNID	
	Sin DE	Con DE	Sin DE	Con DE
n	65	12 (15,6%)	131	34 (20,6%)
Edad (años)	30,5 ± 9,9	47,9 ± 8,1*	52,8 ± 7,4	59,2 ± 5,9*
Edad de diagnóstico	18,5 ± 7,5	20,6 ± 9,7	44,6 ± 7,7	49,5 ± 8,2
Tiempo evolución	11,5 ± 8,4	27,2 ± 10,5*	8,0 ± 6,0	9,1 ± 7,2
Ultima glucemia	182 ± 90	181 ± 83	153 ± 51	163 ± 54
Ultima HbA1c (%)	7,8 ± 1,9	8,2 ± 1,2*	6,9 ± 1,5	7,3 ± 1,3*
HbA1c (%) media	7,7 ± 1,6	8,5 ± 1,0*	6,8 ± 1,4	7,8 ± 1,4*
> 2 u alcohol/día	15 (23%)	3 (25%)	27 (20%)	7 (20%)
> 20 cigarrillos/día	30 (46%)	5 (41%)	35 (26%)	10 (29%)

\* $p < 0,05$

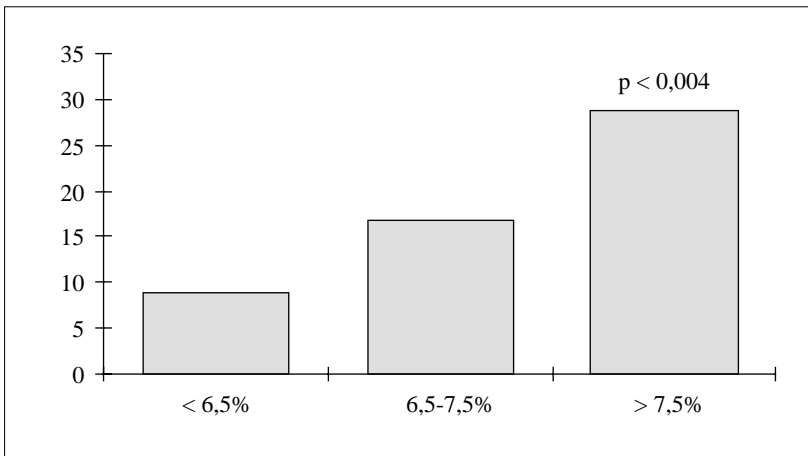


Figura 1. Prevalencia de DE y HbA1c (%).

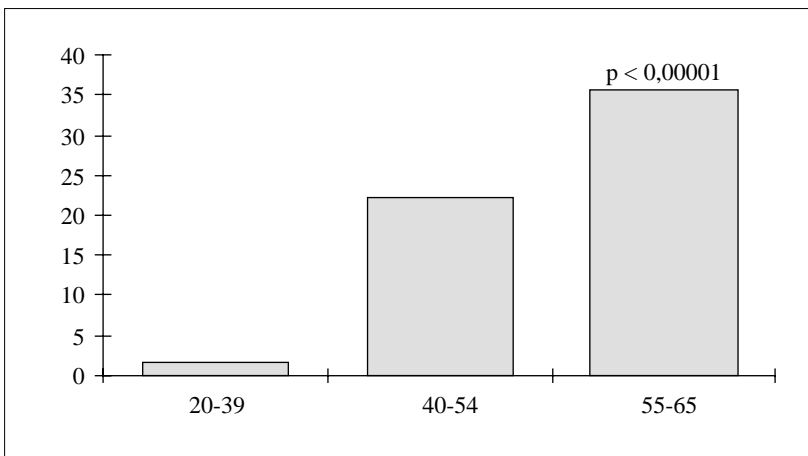


Figura 2. Prevalencia de DE y edad (años).

± 5%), 15,6% para DMID y 20,6% para DMNID. Los pacientes con DE tenían una edad, un tiempo de evolución de la diabetes mellitus, y un valor de HbA1c significativamente mayor que los pacientes sin DE (Tabla I), pero no se diferenciaron en relación al consumo de alcohol ni al hábito tabáquico. La prevalencia de DE se incrementa del 7,9% entre los pacientes con HbA1c media < 6,5% al 29,6% entre los pacientes con HbA1c media > 7,5% ( $p < 0,004$ ) (Fig. 1), de igual forma que pasa del 1,6% entre los menores de 40 años al 34,4% entre los mayores de 55 años ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 2).

Los pacientes con DE presentaron frecuentemente complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus, pero no especialmente polineuropatía (Tabla II). Al menos 2 factores posibles etiológicos (excluyendo el psicológico) lo presentaban el 66% de los DMID y el 70% de los DMNID con D.E. (Tabla III).

Tan solo 6 pacientes con D.E. (13%) aceptaron estudiarse el origen de la D.E., presentando una buena respuesta a la inyección de PGE1 a baja dosis, siendo la etiología neurológica en todos los casos. No se correlacionó con la presencia de polineuropatía.

## DISCUSIÓN

El estudio de la Sociedad de Endocrinología Nutrición y Diabetes de la CAM ha sido capaz de dar, hasta nuestro conocimiento, los primeros datos validos sobre la prevalencia de D.E. en la población con diabetes mellitus en España. La prevalencia encontrada del 19% es más baja que la referida en la

TABLA II CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN ERÉCTIL

		DMID (n= 12)	DMNID (n= 34)
Microangiopatía	Retinopatía	10 (83%)	11 (33%)
	Láser	7 (58%)	5 (15%)
	Nefropatía	4 (33%)	10 (39%)
Neuropatía	NDS > 6 o NDS > 3 y NSS >5	2 (16%)	4 (11%)
Macroangiopatía	Claudicación	8 (66%)	10 (29%)
	Úlcera previa	3 (25%)	6 (17%)
	Amputación previa	1 (8%)	3 (9%)
	Pulsos disminuidos	6 (59%)	9 (26%)
Factores de riesgo CV	HTA	3 (25%)	8 (23%)
	Hiperlipemia	3 (25%)	17 (50%)
	IMC > 25 kg.m-2	6 (50%)	22 (65%)
	Cardiopatía	1 (8%)	6 (17%)
Datos clínicos y bioquímicos	IMC (kg.m-2)	29,4 ± 1,1	29,9 ± 2,3
	TAS/TAD mm Hg	112/65	134/78
	Triglicéridos (mg/dl)	113 ± 53	173 ± 136
	Colesterol (mg/dl)	198 ± 36	198 ± 82
	HDL-colesterol (mg/dl)	34 ± 33	28 ± 19

*Resultados expresados como n(%)*

literatura en otros países. La prevalencia encontrada en otros estudios es muy variable, oscilando entre el 8 y el 50% a una edad de 40 años e incrementándose hasta un 70 o 80% a los 80 años<sup>(5-8)</sup>, indicando una relación dependiente de la edad<sup>(17)</sup>, sugiriendo que la disfunción eréctil en la diabetes puede ser un problema de envejecimiento precoz<sup>(18)</sup>. En nuestro estudio se incluyeron pacientes con una edad comprendida entre 20 y 65 años, y aunque la prevalencia de disfunción eréctil se incrementó también con las edad (desde 1,6% a los 40 años hasta 34% entre los 55 y 65 años), en todos los grupos de edad fue menor que la referida en la literatura. Las razones para estas discrepancias no son claras, pero varias pueden ser operativas. En primer lugar, puede ser debido a la inclusión de

pacientes con diferencias en el grado de control glucémico. Otros estudios no han evaluado el grado de control glucémico, mientras que en nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre el nivel de HbA1c y la prevalencia de disfunción eréctil, incrementándose de forma sustancial entre los pacientes con un nivel de HbA1c mayor de 7,5%. En segundo lugar, también puede ser debido al bajo consumo de alcohol y cigarrillos que presentan los pacientes incluidos en el estudio, ambos factores relacionados con la disfunción eréctil. Otros factores pueden ser también operativos.

Como cabría esperar, las manifestaciones vasculares crónicas de la diabetes eran abundantes en ambos tipos de pacientes diabéticos. El 83% de los pacientes diabéticos tipo I presentaban

TABLA III FACTORES ETIOPATOGÉNICOS RELACIONADOS CON LA DE

	DMID (n= 12)	DMNID (n= 34)
Neuropatía	16%	11%
Macroangiopatía	66%	29%
Microangiopatía	83%	33%
Farmacológico	25%	20%
Otras enfermedades	25%	20%
Endocrinas	15%	12%
Al menos 2 factores*	66%	70%
Al menos 3 factores*	33%	35%
Al menos 4 factores*	15%	33%
Ningún factor	0%	0%

*\*Excluido el factor psicógeno*

algún grado de retinopatía diabética, habiendo recibido láser más de la mitad de los pacientes, el 50% tenían microalbuminuria mayor a 20 µg/min, y presentaban síntomas de enfermedad vascular periférica al menos el 66% de los pacientes, indicando que el tiempo de evolución de la diabetes era prolongado y el grado de control glucémico que presentaban los pacientes no era el adecuado. La prevalencia de complicaciones vasculares en los pacientes con diabetes tipo II, eran menores como cabría esperar por tener un tiempo de evolución de la diabetes llamativamente menor. Sin embargo, llama la atención la escasa prevalencia de complicaciones neurológicas en ambos tipos de diabetes encontrada en nuestro estudio. En efecto, polineuropatía distal sólo la presentan algo más del 10% de los pacientes, y más de un síntoma de neuropatía autónoma menos del 10%. Estos datos son aproximadamente la mitad de los referidos previamente<sup>(19,20)</sup>. Sin embargo, un estudio reciente (datos pendientes de publi-



car procedentes de Neurodiabes, Prof. Cabezas Cerrato) encuentra que el 11% de los diabéticos tipo I y el 24% de los que tienen diabetes tipo II presentan polineuropatía distal, datos muy parecidos a los encontrados en nuestro estudio. La prevalencia referida en otros trabajos de polineuropatía o neuropatía autónoma en pacientes con disfunción eréctil es de al menos el 65%<sup>(5-8)</sup>. Las razones para estas discrepancias pueden estar relacionadas con la especificidad y sensibilidad de los diferentes métodos para el diagnóstico de neuropatía. Otros factores referidos previamente, como el grado de control glucémico y el bajo consumo de alcohol de nuestros pacientes, también pueden ser operativos. Sin embargo, la explicación probablemente más plausible radica en que en otras series estudian, fundamentalmente, los pacientes que consultan por disfunción eréctil, al contrario que en nuestro estudio en el que los pacientes incluidos provenían de consultas donde no se tratan específicamente estos problemas, y el motivo de su consulta fue la diabetes y no la disfunción eréctil. Lógicamente los pacientes con enfermedad vascular severa tienen unas prioridades entre las que la actividad sexual no se encuentra, mientras que el paciente con neuropatía habitualmente es escasamente sintomático, por lo que cabe esperar que la actividad sexual sea prioritaria para su adecuada calidad de vida.

Como en la mayor parte de los estudios publicados, la presencia de al menos 2 factores etiopatogénicos que contribuyen a la disfunción eréctil la tenían más del 65% de los pacientes, indicando que aunque el origen puede ser múltiple, es necesaria la presencia

de más de un factor para que exista disfunción eréctil. Probablemente además esta situación está infravalorada en nuestro estudio debido a que la valoración del factor psicógeno se realizó dentro del estudio etiológico (cuestionario C) que realizaba el urólogo, por lo que no podemos considerar que dicho factor está estudiado por ser muy pocos pacientes los que desearon conocer este aspecto. Si el factor psicológico hubiera sido estudiado probablemente la presencia de, al menos, dos factores etiológicos en relación con la disfunción eréctil la hubieran presentado más del 90% de los pacientes. Curiosamente factores fácilmente tratables como el farmacológico (25% de los casos) y el endocrinológico (12% de los casos) son muy frecuentes. Entre los fármacos más frecuentemente utilizados se encuentra el propranolol y las tiacidas. Entre los endocrinológicos se encontraron 4 casos con TSH elevadas y 2 con testosterona baja.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es la escasa cantidad de pacientes que teniendo disfunción eréctil, desean estudiarse el origen de dicho problema. Si tenemos en cuenta que éste era el paso previo imprescindible para poder recibir el tratamiento adecuado, pues el protocolo diagnóstico es además terapéutico, resulta mucho más llamativo este aspecto. Esto justifica que a pesar de ser una complicación frecuente de la diabetes mellitus, sea pobremente conocida. Por un lado los hombres que la padecen no lo consultan por considerar la DE como una consecuencia natural del envejecimiento, y por lo tanto prefieren cambiar sus expectativas y conductas sexuales antes que consultar su problema y buscar

posibles soluciones. Por otro lado, los profesionales encargados de poner en marcha los estudios para su diagnóstico y tratamiento no suelen ser conscientes de la frecuencia del trastorno que, aunque no implica directamente un incremento en la mortalidad, tiene un alto impacto en la calidad de vida de estos pacientes, siendo habitual que entre los datos que se incluyen en la historia clínica de los pacientes no conste ninguna pregunta sobre su actividad sexual. En este estudio estaban invitados a participar 10 áreas de Madrid. Sin embargo tan sólo 4 fueron capaces de recoger datos de al menos 50 pacientes en tres meses.

Aunque de nuestro estudio no se pueden sacar conclusiones definitivas por el escaso número de pacientes estudiados, en todos los casos hubo tumescencia y rigidez adecuada para la penetración vaginal con 10 µg de PGE1. Aunque la respuesta positiva la presentan también los pacientes con DE de origen psicógeno, así como los que tienen alteraciones vasculares leves o moderadas, los 6 casos estudiados no lo presentaban indicando que el origen era neurológico.

En resumen, la prevalencia de disfunción eréctil es común incrementándose con la edad alcanzando el 35% entre los 55 y 65 años, y con el mal control metabólico de la diabetes. Aunque no todos los pacientes desean estudiarse y tratarse, la buena respuesta obtenida en nuestro estudio a la inyección intracavernosa de PGE1, sugiere que un protocolo útil y sencillo de diagnóstico y simultáneamente de tratamiento de esta situación, debe basarse en la autoinyección intracavernosa de PGE1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Korenman SG. Advances in the understanding and management of erectile dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:1985-1989.
2. Kirby RS. Impotence: diagnosis and management of male erectile dysfunction. *Br Med J* 1994;**308**:957-961.
3. Lerner SE, Melman A, Christ GJ. Review of erectile dysfunction: insights and more questions. *J Urol* 1993;**149**:1246-1255.
4. NIH Consensus Conference. Impotence. *JAMA* 1993;**270**:83-90.
5. Kaiser FE, Korenman SG. Impotence in diabetic men. *Am J Med* 1998;**85**:1471.
6. Ryder REJ, Close CF, Moriarty KT, Moore KTH, Hardisty CA. Impotence in diabetes: Aetiology, implications for treatment and preferred vacuum device. *Diabetic Med* 1992;**9**:893-898.
7. Ryder REJ, Facey P, Hayward MWJ, Evans WD, Bowsher WG, Peters JR, Close CF, Moore KTH. Detailed investigation to elucidate the cause in 20 diabetic men complaining of impotence. *Practical Diabetes* 1992;**9**: 7-11.
8. Wiles PG. Erectile impotence in diabetic men: Aetiology, investigation, and management. *Diabetic Med* 1992;**9**:888-892.
9. Redondo MJ, Martínez Salinas MA, Ballesteros MD, Calle AL, Charro A. Disfunción eréctil en la diabetes mellitus. En: Escobar Jiménez F (ed.). *Actualizaciones en Metabolismo, Diabetes y Nutrición clínica*. Editores Médicos SA. Madrid 1995:55-64.
10. Veves A, Websterr L, Chen TF, Payne S, Boulton AJM. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. *Diabetic Med* 1995;**12**:77-82.
11. Hoskin DJ, Bennet T, Hampton JR, Evans DF, Clarck AJ, Robertson G. Diabetic impotence: studies of nocturnal erection during REM sleep. *Br Med J* 1979;**2**:1394-1396.
12. Murray FT, Wyss HU, Thomas R, Spevak M, Glaros AG. Gonadal dysfunction in diabetic men with organic impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**65**:127-135.
13. Sáenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am* 1988;**15**:17-22.
14. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;**17**: 1281-1288.
15. Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G. Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* 1995;**50**:465-479.
16. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;**36**:150-154.
17. Schiavi RC, Hogan B. Sexual problems in diabetes mellitus: psychological aspects. *Diabetes Care* 1979;**2**:9-17.
18. Hirshkowitz M, Karacan I, Rando KC, Williams RL, Howell JW. Diabetes, erectile dysfunction, and sleep-related erections. *Sleep* 1990;**13**:53-68.
19. Calle AL, Romero J, Gómez M, Martín P. Incidencia de neuropatía autonómica en pacientes diabéticos. *Rev Iberoamer Invest Clin* 1984;**3**:39-42.
20. Calle AL, Romero J, Gómez M, Martín PJ, Bordiú E, Romero C. Evidencia de afección simpática con normalidad de la inervación parasimpática en la diabetes mellitus. *Med Clin* 1985;**85**:789-791.

# Aproximación a un modelo de riesgo cardiovascular en el síndrome plurimetabólico mediante la determinación de la obesidad central

C. Ortiz, J.J. Sánchez, J. Sebastián Luque, J.C. Rojano, E. Caro, M. Morell

Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina y Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga. Centro de Salud Urbano de «Miraflores de los Angeles», S.A.S., Málaga.

Correspondencia: C. Ortiz García, C/ Martínez de la Rosa 39, 7<sup>º</sup>-A, 29009 Málaga

Aceptado: Julio 1997

**RESUMEN:** En este estudio planteamos establecer un modelo de riesgo cardiovascular en el síndrome plurimetabólico mediante la determinación de la obesidad central, estimada según el valor del índice cintura/cadera, utilizando para ello un análisis de regresión logística simple.

Mediante muestreo aleatorio sistematizado se seleccionaron una muestra de 98 pacientes diabéticos tipo II pertenecientes al área de salud urbana de «Miraflores de los Angeles» (Málaga), de los cuales 47 habían presentado criterios de síndrome plurimetabólico. En base a una ficha multiparamétrica de elaboración propia se procedió a la recogida de datos (antecedentes familiares, personales, factores de riesgo cardiovascular y complicaciones macro/microvasculares). En la segunda parte del proceso se determinaron los parámetros antropométricos, cifras tensionales y determinaciones analíticas (hematimetría, pruebas de la coagulación, perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada y fibrinógeno). Para el procesamiento estadístico se empleó el programa JMP del SAS Institute.

Se diseña un modelo de riesgo cardiovascular detectándose una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados del índice cintura/cadera y la existencia de eventos cardiovasculares en el síndrome plurimetabólico.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome plurimetabólico; Riesgo cardiovascular; Obesidad central; Índice cintura/cadera.

**ABSTRACT:** This study proposes to establish a cardiovascular risk model in the Plurimetabolic Syndrome by the assess of the central obesity, estimated according to the waist/hip index value, using for that a simple logistic regression analysis.

It was selected by systematized random sampling a sample of type II diabetic patients from the urban health area of «Miraflores de los Angeles» (Málaga), of which 47 had showed symptoms of Plurimetabolic Syndrome. According to a multiparametric record-card of own elaboration the data collection (family and personal background, cardiovascular risk factors and macro/microvascular alterations) was carried out. In the second part of the processing the antropometric parameters, blood pressure figures and analytic determinations were determined (haemogram, clotting tests, lipidic parameters, glycaemia, glycosylated hemoglobin and fibrinogen). It was used for the statistical processing the program JMP of the SAS Institute.

A cardiovascular risk model is designed and a statistically significant association is found between high values of the waist/hip index and the existence of cardiovascular events in the Plurimetabolic Syndrome.

**KEY WORDS:** Plurimetabolic Syndrome; Cardiovascular risk; Central obesity; Waist/Hip index.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un factor de riesgo cardiovascular evidenciado por diferentes estudios epidemiológicos<sup>(1,2)</sup>. Larsson<sup>(3)</sup> y Lapidus<sup>(4)</sup> asocian con un mayor riesgo cardiovascular el predominio de la grasa corporal en la mitad superior del cuerpo. Posteriormente otros autores<sup>(5-7)</sup> demuestran la interrelación existente entre obesidad troncular, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia, conjunto sindrómico denominado por Reaven

como «síndrome X»<sup>(8)</sup>. Su origen actualmente aún sigue siendo desconocido, aunque parece ser que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo secundario constituirían las bases etiopatogénicas de este síndrome<sup>(8,9)</sup>. Kissebah et al. utilizaron el cociente entre el perímetro de la cintura y el de la cadera para la clasificación de la obesidad, demostrando que es la obesidad del segmento corporal superior la que se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, originando una mayor morbimortalidad en este tipo de

pacientes<sup>(10)</sup>. Utilizando el método de la tomografía computarizada, se ha podido realizar un análisis de la grasa subcutánea y visceral abdominal, demostrándose que la acumulación de grasa visceral estaba asociada con la resistencia a la insulina e implicada en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares. Debido a que en los pacientes afectados de síndrome plurimetabólico los fenómenos arterioscleróticos se encuentran acelerados, se propone el término de «síndrome de grasa visceral» para designar un estado altamente aterogénico, que incluye la acumulación de grasa visceral, intolerancia a la glucosa (insulinorresistencia), hiperlipidemia e hipertensión arterial<sup>(11)</sup>.

En este estudio, nuestro objetivo era determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome plurimetabólico en función de la existencia de obesidad central, estimada según el valor del índice cintura/cadera.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante muestreo aleatorio sistemático se selecciona una muestra de 98 pacientes diabéticos tipo II pertenecientes al área de salud urbana de «Miraflores de los Angeles» (Málaga), de los cuales 47 habían presentado criterios de Síndrome Plurimetabólico: diabetes tipo II, hipertensión arterial (según los criterios del Comité Nacional Americano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial), dislipemia (según los criterios de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, que considera normales los valores de colesterol y triglicéridos infe-

riores a 200 mg/dl) y obesidad central (según criterio de índice cintura/cadera).

Durante la primera parte del estudio se procede a cumplimentar una ficha multiparamétrica de elaboración propia donde se recogen los siguientes datos: antecedentes familiares, personales, factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemias, alteraciones de la grasa corporal) y complicaciones macro/microvasculares. Se consideraron pacientes afectados de eventos cardiovasculares aquellos con criterios clínicos y/o pruebas complementarias sugestivas de angor, infarto agudo de miocardio y/o insuficiencia cardíaca congestiva. Durante la segunda parte del estudio se procede a la determinación de los parámetros antropométricos, tensión arterial y realización de una prueba analítica en la que se determinaron: hematimetría, pruebas de la coagulación, perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada y fibrinógeno.

### Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos estudiados fueron:

- Peso;
- Talla;
- Peso ideal;
- Índice de masa corporal;
- Índice cintura/cadera, para medir la distribución de la grasa corporal y calculado como el cociente entre el perímetro abdominal medido a nivel de la cintura natural y el perímetro de caderas que se mide a nivel de las espaldas superiores. Se considera que existe un

riesgo cardiovascular elevado cuando este cociente es mayor de 0,83 en la mujer y mayor de 0,95 en el varón.

### Procesamiento estadístico

Para los cálculos estadísticos y representaciones gráficas se ha empleado el programa JMP del SAS Institute<sup>(12)</sup>, realizándose un análisis descriptivo de las variables en estudio y aplicación de un modelo de regresión logística simple que nos permitiese establecer una función de probabilidad para calcular el riesgo cardiovascular en función del valor del índice cintura/cadera.

La función de probabilidad (P) viene definida por:

$$P = \frac{e^{a_0 + (a_1 \times b_1)}}{1 + e^{a_0 + (a_1 \times b_1)}}$$

$a_0$  = término independiente.

$a_1$  = estimación en el modelo.

$b_1$  = valor del índice cintura/cadera.

Si  $P < 0,25$  indica bajo riesgo cardiovascular.

Si  $P 0,25-0,50$  indica moderado riesgo cardiovascular.

Si  $P > 0,50$  indica alto riesgo cardiovascular.

## RESULTADOS

El número de pacientes afectados de síndrome plurimetabólico es de 47, con una edad media de  $65,40 \pm 8,13$  años, siendo su distribución por sexos: 34,04% varones y 65,95% mujeres.

La edad media al diagnóstico de diabetes se sitúa en  $56,61 \pm 10,57$  años,

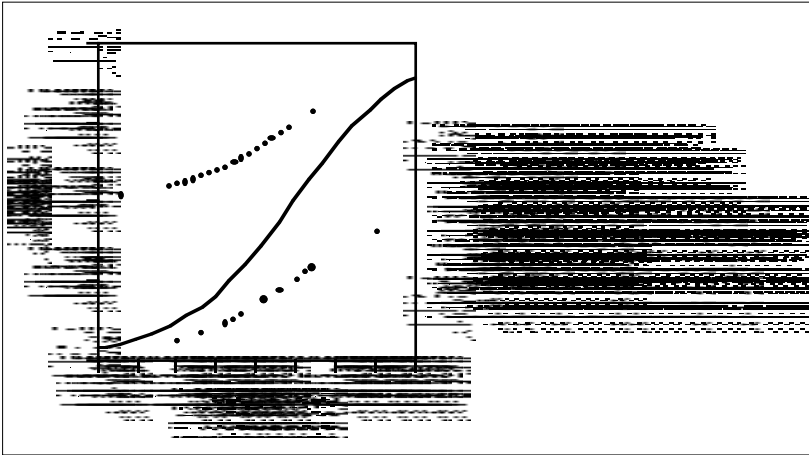


Figura 1. Test de regresión logística simple en el síndrome plurimetabólico

TABLA I MODELO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME PLURIMETABÓLICO

Converged by Gradient				
<b>Summary of Fit</b>				
Rsquare (U)		0,101369		
Observations (or Sum Wgts)		47		
<b>Analysis of LogLikelihood</b>				
Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare	
Model	1	2,809577	5,619154	
Error	45	24,906761	Prob>XhiSq	
C Total	46	27,716338	0,017765	
<b>Parameter Estimates</b>				
Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	-14,005546	6,0613015	5,34	0,0209
INDCINTCAD	14,0586316	6,478687	4,71	0,0300
<i>Indice cintura/cadera. Eventos cardiovasculares.</i>				

siendo el tiempo medio de evolución de  $9,14 \pm 8,24$  años.

La edad media al diagnóstico de hipertensión fue de  $54,29 \pm 11,92$  años, siendo el tiempo medio de evolución de  $10,93 \pm 8,17$  años.

La edad media al diagnóstico de dislipemia fue de  $59,36 \pm 8,50$  años siendo el tiempo medio de evolución

de  $6,19 \pm 4,01$  años.

El índice de masa corporal obtuvo un valor medio de  $31,37 \pm 3,92$  en rango de obesidad.

El valor medio del índice cintura/cadera fue de  $0,91 \pm 0,05$ , siendo en el varón de  $0,97 \pm 0,04$  y en la mujer de  $0,89 \pm 0,03$ , ambos en rango patológico.

La angina se presentó en el 10,63% de los pacientes, el infarto agudo de miocardio en el 8,15% y la insuficiencia cardíaca en el 25,53% de los pacientes.

Considerando pacientes afectados de eventos cardiovasculares aquellos donde hayan acontecido angor, infarto y/o insuficiencia cardíaca congestiva el porcentaje detectado fue del 27,66%.

Encontramos asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,0177$ ) entre existencia de eventos cardiovasculares y valores elevados del índice cintura/cadera (Fig. 1, Tabla I).

En base al modelo descrito de regresión logística simple, obtenemos la siguiente función de probabilidad que nos permite calcular el riesgo cardiovascular en el paciente con síndrome plurimetabólico mediante la determinación de la obesidad central.

$$P = \frac{e^{-14,005546 + (14,0586316 \times b1)}}{1 + e^{-14,005546 + (14,0586316 \times b1)}}$$

donde b1 corresponde al valor que en cada paciente tiene el índice cintura/cadera.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo se pone de manifiesto un valor elevado del índice cintura/cadera, en rango patológico en ambos sexos. La existencia de obesidad de tipo troncular formando parte del conjunto de factores de riesgo cardiovascular asociados en los pacientes afectados de síndrome plurimetabólico, es constatado por diversos estudios existentes en la literatura<sup>(8,9,13)</sup>.

Así mismo, observamos un alto número de pacientes con eventos cardiovasculares derivados del efecto mul-

tiplicativo que conlleva la asociación de múltiples factores de riesgo<sup>(8,14)</sup>. Este hecho se evidencia en nuestro estudio al observarse una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados del índice cintura/cadera y la aparición de eventos cardiovasculares. Este parámetro incluido por la escuela escandinava de Larsson<sup>(3)</sup> y Lapidus<sup>(4)</sup> como indicador de riesgo cardiovascular, se asoció a la aparición de eventos cardíacos y a un aumento en la mortalidad a nivel de la población general.

Estudios posteriores lo incluyen dentro del síndrome plurimetabólico al observarse un mayor riesgo de eventos cardíacos asociados a una obesidad de tipo central<sup>(9)</sup>.

Según numerosos estudios la obesidad abdominal visceral es la que se relaciona con la aparición del síndrome plurimetabólico, ya que posee algunas características metabólicas especiales en comparación con otros tipos distributivos de la grasa corporal, siendo más sensible a la lipólisis con una disminución de la actividad antilipolítica. Como consecuencia se produce un incremento de ácidos grasos libres hacia el hígado, lo que inhibe el aclaramiento hepático de insulina. Esta parece constituir la clave de las importantes alteraciones metabólicas de este síndrome de multirriesgo cardiovascular<sup>(7)</sup>, creando una mayor susceptibili-

dad para el desarrollo de eventos cardiovasculares<sup>(11)</sup>.

En el modelo propuesto, mediante regresión logística podemos establecer grupos de riesgo (bajo/moderado/alto) con la simple aplicación de la fórmula descrita, lo cual nos permite diferenciar en el síndrome plurimetabólico aquellos pacientes con un mayor riesgo cardiovascular y donde las estrategias terapéuticas deben ser más exigentes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow up of participants in The Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;**67**:968-977.
2. Rabkin SW, Matewson FA, Hsú PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort young Nort American men after a 26 years observation period: The Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977;**39**:452-458.
3. Larsson B, Suardudd K, Welin L, Wilhemsén L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 years follow up of participants in the population study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;**288**:1401-1404.
4. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death. A 12 years follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J* 1984;**289**:1257-1260.
5. Cabezu M, Iriarte JA, De Gandarias JM, et al. Revisión de los factores de riesgo cardiovascular. *Cardiovasc (ed. esp.)* 1994;**15**:380-387.
6. Kannel WB, Brand N, Skinner J, et al. The relation of obesity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967;**67**:48-54.
7. Candel I. Epidemiología de la obesidad como riesgo cardiovascular. *Selección de Avances en Obesidad* 1997;**4**:17-29.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595-1607.
9. Lebovitz HE. Etiología y características del síndrome metabólico. En: *Mejorando el tratamiento del síndrome metabólico*. Simposium Europeo de Glasgow. Bayer;1993:5-7.
10. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:254-260.
11. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;**16**:287-291.
12. SAS Institute Inc. *JMP User's Guide*. 1989.
13. Zimmet P. Non insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus: does it really exist? *Diabetic Medicine* 1989;**6**:728-735.
14. Banegas JR. Concepto de factor de riesgo. Contribución de los principales factores de riesgo a la mortalidad cardiovascular en España. En: *Factores de Riesgo Cardiovascular*. Fundación Ciencia y Medicina. Madrid, 1995;**29**:15-28.

## Manual Joslin de Diabetes

Leo P. Krall y Richard S. Baeser

---

*Masson-Salvat, 1992, 388 págs.*

El primer paciente de la Joslin Clinic fue atendido por el Dr. Elliott P. Joslin, en 1898. En la actualidad, y tras atender a más de 160.000 pacientes, está considerada como una de las primeras clínicas en investigación, docencia y asistencia médicas en todo aquello relacionado con la diabetes.

Hoy día, el objetivo del Manual Joslin de Diabetes es la formación tanto de pacientes como del equipo médico y sanitario que debe atender al paciente diabético. Está escrito en un estilo claro y ameno, ilustrado con figuras y esquemas didácticos. En los diferentes capítulos aparecen destacados claramente los puntos más relevantes de cada apartado. El libro está muy bien estructurado, iniciándose con una revisión histórica y una definición de la diabetes mellitus, siguiendo con aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento y finalizando con programas educativos y expectativas de futuro.

No obstante, esta edición en castellano es la traducción de la 12ª edición en inglés, del año 1990. En estos últimos 7 años se han producido importantes avances en el tratamiento de la diabetes y el diagnóstico y prevención de las complicaciones crónicas, entre otros, que, lógicamente, no aparecen desarrolladas en este libro.

**Dr. J.M. Moreno**

---

## Diabetes (2ª ed.)

Daniel Figuerola

---

*Masson-Salvat, 1990, 215 págs.*

Este libro es la segunda edición de Diabetes Mellitus: Guía para su conocimiento y control, del mismo autor y publicado en 1995. Ambos libros constituyen el resumen de la experiencia acumulada durante más de 15 años por la Sección de Diabetes del Hospital Clínico de Barcelona.

El libro se puede considerar como un escalón intermedio entre los libros muy superficiales de divulgación general y los libros técnicos especializados. La obra está destinada, fundamentalmente, a los pacientes diabéticos y a todas aquellas personas que conviven con ellos (familiares, maestros, sanitarios, etc.). También puede ser de utilidad para médicos generales y estudiantes de carreras sanitarias (medicina, enfermería, etc.), ya que de una manera clara y concisa se hace una revisión básica completa de todos los aspectos de la diabetes mellitus.

Para los diabetólogos, no obstante, dada la «antigüedad» (1990) de la obra, aparecen algunas lagunas en aspectos tan fundamentales como los nuevos tipos de insulina y modos de administración, inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal y metodología en la prevención y seguimiento de las complicaciones crónicas.

**Dr. J.M. Moreno**