

S U M A R I O



REVISIÓN

Costes de la Diabetes: Una reflexión desde la situación asistencial en España
G. Oliveira Fuster, F. Carral San Laureano (pág. 121)

Factores de riesgo. Conceptos generales. Las LDL y las HDL como factores de riesgo
E. Faures Nogueras (pág. 133)

ORIGINALES

La utilización de la acarbosa en la Atención Primaria.: Evolución de la tolerancia y seguridad a largo plazo en 2.799 pacientes diabéticos tipo 2
I. Levy, C. Piñol, E. Guardiola (pág. 139)

Osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2
M. Tagle, J. Guarnizo, F Gómez, L. Alava (pág. 147)

Spontaneous intraindividual variability in plasma lipid levels over a median follow-up time of 2,67 years in type 2 diabetes
F. Relimpio, F. Losada, A. Pumar, M.A. Mangas, F. Morales, F. Villamil, E. Astorga (pág. 151)

NOTAS DE INTERÉS (pág. 159)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 2

Abril-Junio 2000

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ 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

COMITÉ 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

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcg.es/sed>

EDICIONES ERGON S.A.

Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergon@ergon.es

Publicación trimestral

Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

Copyright 1999

Sociedad Española de Diabetes
Ediciones Ergon S.A.

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 2

Abril-Junio 2000

SUMARIO

REVISIÓN

- Costes de la Diabetes: Una reflexión desde la situación asistencial en España
G. Olveira Fuster, F. Carral San Laureano 121
- Factores de riesgo. Conceptos generales. Las LDL y las HDL como factores de riesgo
E. Faures Nogueras 133

ORIGINALES

- La utilización de la acarbosa en la Atención Primaria.: Evolución de la tolerancia y seguridad a largo plazo en 2.799 pacientes diabéticos tipo 2
I. Levy, C. Piñol, E. Guardiola 139
- Osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2
M. Tagle, J. Guarnizo, F Gómez, L. Alava 147
- Spontaneous intraindividual variability in plasma lipid levels over a median follow-up time of 2,67 years in type 2 diabetes
F. Relimpio, F. Losada, A. Pumar, M.A. Mangas, F. Morales, F. Villamil, E. Astorga 151
- NOTAS DE INTERÉS 159

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN 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. Eduardo Faure Nogueras, Editor de Avances en Diabetología, (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). 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.

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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 describirán 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 indicársele 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.

BIBLIOGRAFÍA

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, ma-

nuscritos 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.

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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. Eduardo Faure Noguera, Editor of "Avances en Diabetología", (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). 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 on 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 to 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, glycerol and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlin: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de la 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.

Costes de la diabetes: Una reflexión desde la situación asistencial en España

G. Oliveira Fuster¹, F. Carral San Laureano²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario «Carlos Haya», Málaga. ²Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Puerta del Mar» Cádiz.

Correspondencia: Gabriel Oliveira Fuster, Avda. Santa Rosa de Lima 8, portal 1, 5ªA, 29007 Málaga. E-mail: gof@arrakis.es

Aceptado para publicación: Julio 2000.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se considera actualmente como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El impacto socioeconómico de la diabetes es muy importante ya que es una patología crónica muy prevalente y con una tendencia clara a incrementar. En España se ha estimado que afecta al 4-8% de la población española (e incluso hasta el 14,7% si se incluye la DM no conocida y se aplican los nuevos criterios diagnósticos⁽¹⁻²⁾.

El gasto sanitario del cuidado de la enfermedad, así como los derivados de sus complicaciones produce elevados costes personales y económicos para los pacientes y la sociedad. Las complicaciones aumentan de forma considerable la morbimortalidad, los costes y la calidad de vida de las personas con diabetes. Estas complicaciones son las responsables de la mayoría de los gastos derivados de la enfermedad (tanto directos como indirectos)⁽³⁾.

La población diabética conocida (4-6% de la población) consume un 10-14% del gasto sanitario global en los países occidentales (al menos 3-4 veces lo que la población no diabética)^(4,5). Puesto que el 90% de las personas con diabetes son tipo 2 en el mundo occidental⁽²⁾, los costes globales de la diabetes dependen en su mayoría de este tipo de pacientes⁽³⁾.

Para estudiar los costes de la diabetes mellitus se deben evaluar los gastos directos, indirectos y psicológicos (intangibles):

Costes directos. Los costes directos abarcan los gastos de hospitalización, consulta, medicamentos y terapia. En general, tienden a ser los costes más fáci-

les de registrar y, por tanto, se recogen en la mayoría de los estudios. De media, en los estudios suponen el 45-55% de los costes totales de la diabetes^(3,5). La mayoría de los estudios coinciden en que el 60% de los costes directos derivan de la hospitalización de las personas con diabetes, principalmente por sus complicaciones asociadas⁽³⁻⁷⁾.

Costes indirectos. Los costes indirectos comprenden las pérdidas de productividad causadas por enfermedades a corto plazo, jubilación anticipada y muerte precoz antes de la jubilación. Debido a la dificultad para asignar valoraciones monetarias a esos parámetros, en general son pocos los estudios que incluyen estos costes. Se estima que el 45-55% de los costes atribuibles a la diabetes son indirectos. De ellos el 70% se atribuye a pérdida de productividad laboral y el 30% a muerte prematura^(3,5,7).

Costes psicológicos. Los costes psicológicos suelen despreciarse porque es difícil asignar costes a factores tales como el dolor o cambios drásticos en el estilo de vida que afectan a la calidad de esta.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) calculó, para 1992, unos costes directos de 45.200 millones de dólares e indirectos de 46.600 millones de dólares. En 1997 los costes directos estimados fueron de 44.100 millones de dólares y los indirectos 54.100 millones, en total 98.200 millones de dólares^(5,7). Los gastos por hospitalización correspondieron al 82,8% del total de gastos directos en 1992 y al 62% en 1997. Los gastos reales pueden ser superiores, ya que no se incluyen determinados costes por comorbilidad diabética ni los de diabetes gestacional.

En un trabajo realizado con una metodología similar en España y publicado en 1996 por Hart et al, se estimaron los costes mínimos directos de la diabetes (sin incluir los derivados de la comorbilidad diabética)⁽⁶⁾. Según este estudio, el gasto total derivado de la atención a la diabetes en España (es decir los costes directos) en 1994, se calcularon, en más de 90.000 millones de ptas. en una población estimada de 1.400.000 diabéticos conocidos, lo que significaba un coste anual medio de 63.000 ptas./paciente/año. La hospitalización representaba aproximadamente el 58% del coste global, las visitas ambulatorias el 14%, los fármacos antidiabéticos el 13%, el autocontrol el 4,7%, los análisis el 10%, y las colonias para diabéticos sólo el 0,04%. A esta suma habría que añadir los costes indirectos.

COSTES DE LA MEDICACIÓN ANTIDIABÉTICA

Los datos de los costes generados deben valorarse en el contexto global de los gastos sanitarios en España. Así, por ejemplo, en los presupuestos del Servicio Andaluz de Salud para el año 1999 el capítulo de Farmacia supone más del 25% de los mismos (181.784.000.000 Ptas)⁽⁸⁾.

En 1998, el consumo de insulina en España ocupó el puesto número 13 en el ranking e costes generados en el Sistema Nacional de Salud por la facturación de las recetas públicas. Esto supuso 16.345 millones de ptas. y el 1,76% del total de los gastos por Farmacia del SNS. Los antidiabéticos orales, en su conjunto, generaron unos costes netos de 12.537 millones de

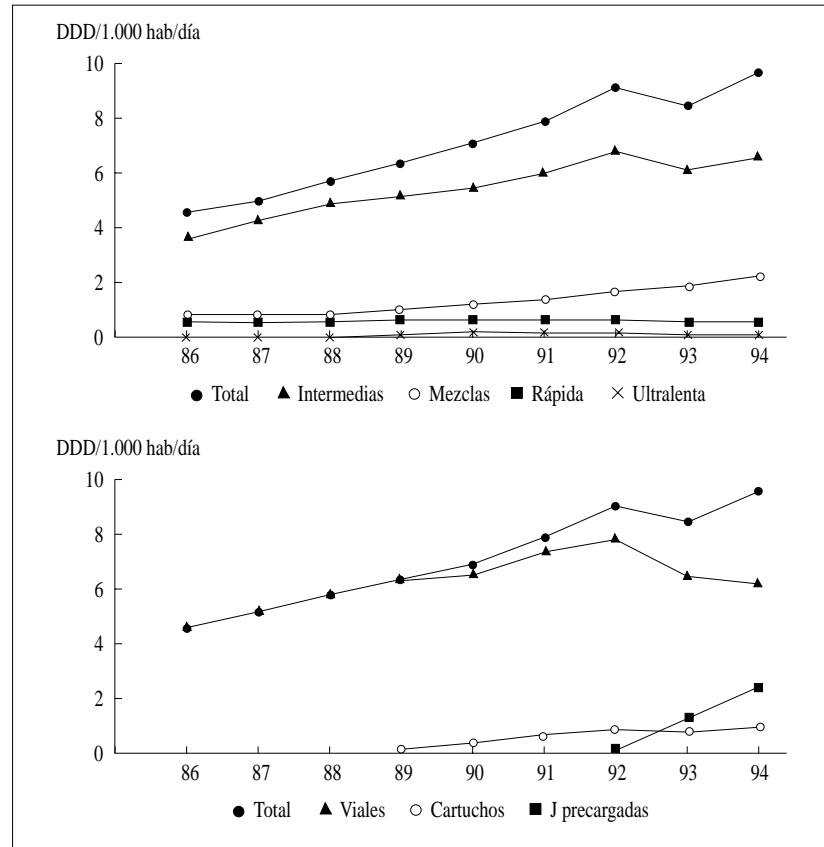


Figura 1. Consumo de insulinas en Andalucía 1986-1994 (Cartuchos: cartuchos de insulina para plumas recambiables.; J Precargadas: jeringas precargadas. Tomado de referencia 12).

ptas., alcanzando el puesto 21 y el 1.35% de los costes totales de Farmacia del SNS. Ordenados por principios activos, la insulina NPH ocupó el puesto 15 en el ranking de costes con 10.983 millones de ptas. De los *costes totales por fármacos empleados para tratar la diabetes* en España en 1998 el 57% lo desplazó la insulina y el 43% los ADOs⁽⁹⁾.

El coste por insulinas y ADOs y de material de autoanálisis supone de media el 10-15% de los costes directos atribuidos a la diabetes. De ellos, aproximadamente, el 40-50% correspondería a insulino terapia, el 20-25% a fármacos orales y el 30-35% a material reactivo^(6,10,11).

Nosotros desde 1986 a 1994 observamos un notable incremento en la prescripción de medicamentos antidiabéticos en Andalucía (del 100% para las insulinas y del 64% para los ADOs)⁽¹²⁾. A pesar de que las tendencias de consumo se alejaban de lo que cabría esperar según los consensos (por un excesivo consumo de sulfonilureas de potencia alta, bajo de metformina y probablemente elevado de acarbosa) observamos, cambios cualitativos que orientan hacia una cierta mejora de la prescripción. Así mismo, valoramos cómo la aparición de los sistemas mecanizados de inyección de las insulinas, y nuevos medicamentos como la acarbosa, modificaron notablemente las pautas de

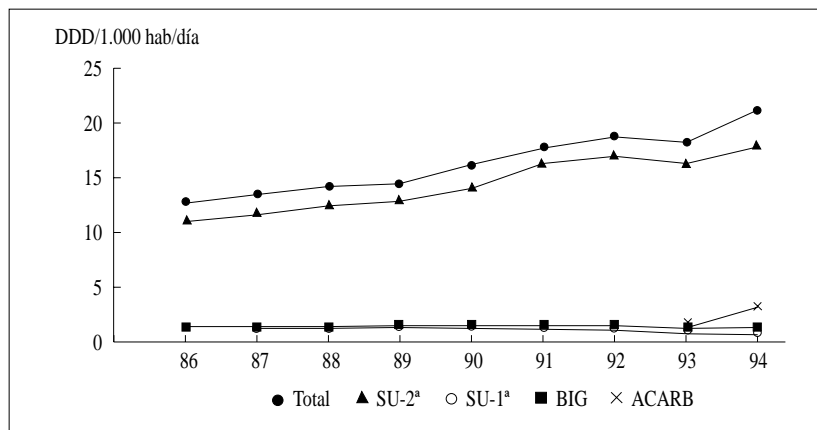


Figura 2. Consumo de Antidiabéticos orales por grupos terapéuticos en Andalucía (1986 a 1994), expresado en DDD/1.000 habitantes y día (SU-1: Sulfonil-Ureas de 1ª generación; SU-2: Sulfonil-Ureas de 2ª generación; BIG: Biguanidas; ACB: Acarbosa. Tomado de referencia 12).

prescripción (Figs. 1 y 2). En España el consumo de insulinas se incrementó desde 1992 a 1996 más del 38% y el de ADOs en 37%⁽¹³⁾. En Málaga, en 1997, se mantuvo esta tendencia⁽¹⁵⁾ (Tabla I). Este aumento en el consumo ha llevado aparejado un incremento de los costes, que en el caso de los ADOs, superó con creces el incremento observado en el consumo, debido a la incorporación de nuevos fármacos más caros, como por ejemplo, la acarbosa⁽¹⁴⁾ (Fig. 3 y Tabla I). Previsiblemente, la incorporación al mercado de nuevos fármacos antidiabéticos (del grupo de los nuevos secretagogos de insulina o de las tiazolidindionas) elevarán también la factura por fármacos orales.

Esta tendencia alcista se mantiene en los últimos años probablemente en relación a un diagnóstico de diabetes de forma más precoz (al haber mejorado tanto las técnicas de diagnóstico, como las estrategias de detección en la población), así como, un incremento de las prescripciones farmacológicas, que además podrían iniciarse de forma más prematura (los criterios de control son cada vez más estrictos). Por otro lado, par-

te del incremento en el consumo de fármacos antidiabéticos, podría deberse, a un aumento real de la prevalencia de la enfermedad diabética, similarmente a lo que está ocurriendo en otros países desarrollados, a expensas, sobre todo, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 favorecido por el envejecimiento progresivo de la población y los cambios en el estilo de vida (sedentarismo, alimentación y obesidad)⁽¹⁶⁾.

En el coste atribuible a los medicamentos debe valorarse, además el desperdicio por falta de uso de la medicación dispensada. Este problema en el caso de la insulina es muy importante. De hecho el grupo de Costa en España lo cuantificó en el 25% de la suministrada para los viales⁽¹⁷⁾. Siguiendo con estos cálculos, esta pérdida sistemática de insulina supondría para toda España en 1992, 3.060 millones de ptas. Además, para evaluar el coste de la insulina según sus formas de administración, se debe valorar su efectividad y eficacia en el mundo real. Así sería ilógico cuantificar el coste del tratamiento de la insulina sólo por el precio de la hormona, ya que se omitirían los del material, los hábitos de

inyección, desperdicio y reutilización. Costa et al. demostraron una mayor eficiencia de los sistemas mecanizados frente a los viales debido a su mayor precisión y menor pérdida de la misma. El ahorro estimado mediante el uso de sistemas mecanizados podría ser de 4.380 ptas. por diabético y año (sin contar los costes del material de inyección)⁽¹⁸⁾.

COSTE/BENEFICIO DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

Como hemos visto, la mayoría de los costes derivados de la diabetes se dedican a la atención de los pacientes que desarrollan complicaciones y que permanecen internados en hospitales. Los costes evitables por la disminución de la incidencia y progresión de estas complicaciones, así como por la detección y tratamiento precoz de las mismas pueden ser, pues, ingentes.

La prevención primaria en el caso de la diabetes tipo 2 ahorraría notablemente los costes de la misma si descendiera, por ejemplo, la obesidad o el sedentarismo. Así la actividad física puede reducir la aparición de la diabetes tipo 2⁽¹⁹⁾.

Recientemente se han demostrado importantes avances en el campo de la prevención secundaria. Las complicaciones agudas son evitables, al menos en los países desarrollados. Así se ha demostrado, desde los años 70 en numerosos estudios, tanto nacionales como internacionales, que la puesta en marcha de un programa de educación diabética es una inversión rentable incluso a corto plazo ya que disminuyen notablemente las hospitalizaciones por complicaciones agudas, y mejora la aten-

TABLA I CONSUMO Y COSTES TOTALES FACTURADOS POR LA PRESCRIPCIÓN DE INSULINAS Y ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADOs) EN EL DISTRITO SANITARIO MÁLAGA-ESTE EN 1997 (EXPRESADO EN DDD/1.000 HABITANTES Y DÍA (DHD))

| Insulinas | | DHD | % del total de insulinas | % del coste total de insulinas | |
|---------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Total insulinas | | 10,63 | 100% | 100% | |
| Tipo de insulinas | Rápidas | 0,45 | 4,2% | 3,9% | |
| | Intermedias | 6,44 | 60,6% | 59,4% | |
| | Mezclas | 3,67 | 34,5% | 35,9% | |
| | Ultralenta | 0,04 | 0,4% | 0,3% | |
| | LisPro | 0,03 | 0,2% | 0,4% | |
| Forma de administr. | Viales | 4,74 | 44,6% | 37,6% | |
| | J Precargadas | 5,39 | 50,7% | 87,3% | |
| | Cartuchos | 0,50 | 4,7% | 5,0% | |
| ADOs | | DHD | % del total de ADOs | % del subgrupo terapéutico | % del coste total por ADOs |
| Total ADOs | | 18,51 | 100% | – | 100% |
| SU-2 | Glibenclamida | 11,24 | 60,7% | 74,9% | 34,5% |
| | Gliclazida | 1,35 | 7,3% | 9,0% | 8,2% |
| | Glipizida | 1,50 | 8,1% | 10,0% | 5,9% |
| | Glipentida | 0,46 | 2,5% | 3,1% | 1,4% |
| | Gliquidona | 0,46 | 2,5% | 3,1% | 2,5% |
| | Total SU-2 | 15,02 | 81,1% | 100% | 52,8% |
| | SU-1 | Clorpropamida | 0,34 | 1,8% | 97,6% |
| Tolbutamida | | 0,01 | 0,0% | 2,4% | 0,03% |
| Total SU-1 | | 0,34 | 1,9% | 100% | 0,88% |
| BIG | Butformina | 0,59 | 3,2% | 47,3% | 1,3% |
| | Metformina | 0,66 | 3,6% | 52,7% | 2,6% |
| | Total BIG | 1,25 | 6,8% | 100% | 3,9% |
| Acarbosa | | 1,90 | 10,3% | 100% | 42,3% |

Cartuchos: plumas con cartuchos recambiables; J Precargadas: jeringas precargadas. SU-1: Sulfonil-Ureas de 1ª generación; SU-2: Sulfonil-Ureas de 2ª generación; BIG: biguanidas ADOs: antidiabéticos orales. Tomado de referencia 15.

ción y el pronóstico de las crónicas. Por ejemplo, Figuerola et al.⁽²⁰⁾, Costa et al.⁽²¹⁾ y Binimelis et al.⁽²²⁾, con datos obtenidos en la década de los 80, estimaban unos ahorros medios por paciente sometido a un programa de educación

diabetológica por descenso de las complicaciones agudas, en 15.000, 16.000 y 34.000 ptas. por paciente y año.

La detección precoz de la diabetes tipo 2 mediante screening poblacional, que conlleve un tratamiento pre-

coz de la enfermedad, se incluye dentro de las actuaciones razonablemente coste-efectivas, especialmente para grupos de edades jóvenes donde el beneficio puede ser importante⁽²³⁾.

Según se desprende de varios trabajos, los costes (tanto directos como indirectos) generados por las personas con diabetes aumentan exponencialmente conforme aumenta la HbA1c (a más de un 30% si se eleva la HbA1c del 6% al 10%) y se asocia a mayor absentismo laboral y pérdida de productividad⁽²⁴⁾.

La comunicación de los resultados del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), en personas con DM tipo 1⁽²⁵⁾ y los del estudio de KUMAMOTO⁽²⁶⁾ y UKPDS^(27,28) en DM tipo 2, en los que se demuestra la eficacia de un estricto control metabólico sobre el desarrollo y progresión de las complicaciones (sobre todo microvasculares), han corroborado la importancia de la prevención de las complicaciones.

Como hemos comentado, existe una tendencia clara a un incremento en el consumo de fármacos antidiabéticos en los últimos años y es previsible un aumento mayor en los venideros. Además según el UKPDS, es posible tratar con cualquiera de los fármacos (sin que aumente el riesgo de complicaciones), por ello *se hace indispensable valorar la eficacia comparada de los distintos fármacos que utilizamos en relación a su coste para racionalizar su consumo*. En realidad lo ideal sería la realización de estudios de eficiencia (coste/efectividad y coste/utilidad) aunque éstos son muy escasos en la literatura. Los que aparecen se basan en modelos teóricos en los que se asumen los resultados de los grandes estudios prospectivos de incidencia y prevalencia de

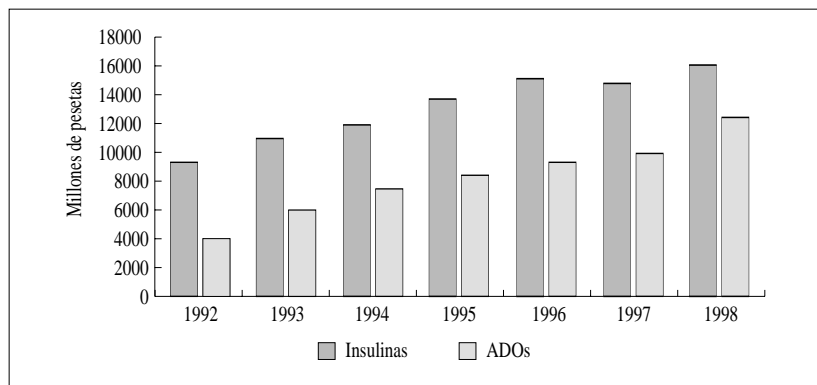


Figura 3. Gasto derivado de la prescripción de insulinas y antihipertensivos orales en España (1992-1998) (Hasta el año 96 se contabilizan los costes del consumo global nacional. En 1997 y 1998 se cuantifica únicamente el consumo del Sistema Nacional de Salud).

complicaciones y en su reducción en los ensayos clínicos o bien en resultados obtenidos a partir de grandes bases de datos de las aseguradoras sobre miles de pacientes con DM.

La *insulinización de las personas con diabetes tipo 2* y niveles elevados de HbA1c (no controlados con ADOs), es una alternativa eficaz y segura (se consiguen bajar los niveles de HbA1c con pocos efectos secundarios). No obstante la insulinización implica un consumo mayor de recursos y costes (mayor número de visitas, determinaciones analíticas y mayor uso de tiras reactivas). Además, no todos los pacientes insulinizados (por muy diversas circunstancias del paciente, del personal o del sistema sanitario) alcanzan unos niveles de HbA1c aceptables a largo plazo. Por ello algunos autores plantean que siempre debe insulinizarse (o tratar más agresivamente) a las personas diabéticas con niveles de HbA1c por encima del 9-10%, en los que la intervención será siempre coste/efectiva, ya que los beneficios del descenso de la HbA1c son mayores que a niveles más bajos⁽²⁹⁾.

Los beneficios de la reducción de la HbA1c (con cualquier tratamiento) son

evidentes a cualquier nivel de HbA1c de partida, tal como se demostró en el UKPDS. No obstante, los beneficios son superiores en los pacientes con HbA1c > 9-10% por que el riesgo de sufrir complicaciones es mayor. Por ello los pacientes con control metabólico mejor se benefician menos del tratamiento «agresivo». Por ejemplo, extrapolando datos del UKPDS se necesitaría tratar a 35 pacientes durante 10 años (consiguiendo niveles de HbA1c de 7% vs 7,9%) para prevenir un solo evento microvascular⁽³⁰⁾. Por todo ello, en el caso de valores de HbA1c entre 8-10%, deben individualizarse los objetivos de control en función de la edad, calidad de vida previa, complicaciones y motivación⁽²⁹⁻³²⁾.

El *tratamiento farmacológico «agresivo»* (con el objetivo de alcanzar niveles cercanos a la normalidad HbA1c \approx 7%) en la diabetes tipo 2, a pesar de que es entre dos y tres veces más caro que el tratamiento convencional, es claramente coste/efectivo ya que disminuye la incidencia de complicaciones crónicas, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia^(31,32).

En la tabla II se resumen los resultados de los principales ensayos clínicos

realizados con los distintos tratamientos en cuanto a eficacia en pacientes con diabetes tipo 2, sus principales inconvenientes y su efectividad a largo plazo (UKPDS) en cuanto a la prevención de complicaciones crónicas. Así mismo en la tabla III se expone el precio medio del tratamiento anual por paciente diabético tratado a unas dosis medias estándar para adultos (Dosis-diarias-definidas). Para las insulinas sólo se valora el precio de la hormona (no los materiales de inyección ni los costes por desperdicio). Como se desprende de la tabla los costes varían ampliamente. *Por ello, parece prudente, a la espera de la realización de estudios farmacoeconómicos serios en los que se evalúe la eficiencia de los distintos tratamientos, emplear preferentemente los fármacos más eficaces (en cuanto a descenso de la hemoglobina glicosilada), más seguros (con menos efectos adversos), con menor coste y que, preferentemente, hayan demostrado beneficios adicionales en la prevención de complicaciones crónicas.*

La realización del screening habitual para la detección y tratamiento precoz de la retinopatía diabética, ha demostrado que reduce significativamente los costes derivados de esta complicación y mejora la calidad de vida⁽³³⁾. Resultados similares han sido comunicados para la detección precoz y tratamiento de la nefropatía diabética⁽³⁴⁾. De igual forma el abordaje multidisciplinario del tratamiento del pie diabético reduce significativamente los costes del tratamiento⁽³⁵⁾ y así como la generalización de los programas de atención a las personas con diabetes pregestacional y gestacional⁽³⁶⁾.

No obstante, parece que los patrones de prescripción no son los más adecuados ni probablemente los más cos-

TABLA II EFICACIA, VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS MÁS EMPLEADOS

| Grupo | Descenso de la Hba1c | Descenso complic. Microvasc. Largo plazo | Descenso complic. Macrovasc. Largo plazo | Descenso eventos relacionados con la diabetes | Hipoglucemias | Incremento ponderal (largo plazo) Kg | Coste por diabético y año |
|---------------------|----------------------|--|--|---|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Sulfonilureas | 1-2% | << | < | < | ++ | 5 | + |
| Repaglinida | 1-2% | ¿? | ¿? | ¿? | +/++ | ¿? 2-3 | +++ |
| Metformina | 1-2% | < | << | < | No | No | + |
| Acarbosa y Miglitol | 0,4-1% | ¿? | ¿? | ¿? | ± | No | +++ |
| | | | | | peligro ttos. combinados | 0-1 | |
| Goma | 0,2-0,5% | ¿? | ¿? | ¿? | No | No | ++ |
| Guar | | | | | | 0-1 | |
| Insulina Convenc. | 1-2% | << | <¿? | < | ++ | 7 | +++ |
| Insulina Intensivo | Hba1c < ≈ 7% | <<< | ¿?< | <<< | +++ | 7 | +++ |

< disminución; ¿? faltan datos concluyentes.

TABLA III COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO POR PACIENTE FÁRMACOTRATADO Y AÑO A PARTIR DE LA METODOLOGÍA DE LAS DOSIS-DIARIA-DEFINIDAS (DDD)

| Principio | Coste (pts/año) | Principio | Coste (pts/año) |
|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Glibenclamida | 6.100 | Goma-guar+ | 26.000 |
| Gliclazida | 11.400 | Acarbosa | 43.400 |
| Glipizida | 7.750 | Miglitol+ | 47.000 |
| Gliquidona | 10.950 | Repaglinida+ | 45.000 |
| Glipentida | 6.500 | | |
| Glimepirida+ | 31.000 | Insulina viales* | 36.800 |
| Clorpropramida | 4.600 | Insulina plumas* | 46.900 |
| Metformina | 7.900 | Jeringas precargadas* | 50.000 |

Se estimaron los costes a partir del consumo total en España en 1996 de los productos comercializados en esa fecha. +: para calcular los costes medios de la glimepirida, goma-guar, miglitol y repaglinida el autor definió las DDD (4 mg, 14,25 g, 300 mg y 6 mg, respectivamente) y aplicó los PVP de 1999.

*Los costes de las insulinas se refieren únicamente al coste de la hormona sin contar los desperdicios en las distintas formas de presentación ni el del material de inyección.

te/efectivos, especialmente desde la atención primaria. Así nosotros hemos observado, mediante una encuesta realizada a médicos de atención primaria y especializada en Andalucía, que existen notables diferencias tanto en el tratamiento como en el seguimiento clínico de las personas con diabetes entre los médicos que los atienden y que pertenecen a especialidades distintas (endo-

crinólogos, médicos de familia y médicos generales), a pesar de que los tres colectivos estudiados manifestaron un alto grado de motivación frente a la enfermedad⁽³⁷⁾. Los datos de la encuesta refuerzan los hallazgos de otros autores españoles de que los endocrinólogos adoptan actitudes y prácticas clínicas más adecuadas en la asistencia a las personas con diabetes, frente a los profe-

sionales de la atención primaria, en especial frente a los médicos generales^(38,39). Así, la cumplimentación de la Hba1c, de la microalbuminuria (MAL) o la realización de fondo de ojo, parece ser muy inferior a la deseable con el fin de prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones asociadas a la diabetes (Tabla IV). La baja realización de los parámetros descritos puede estar condicionada por varios factores como la escasa formación acerca de la utilidad práctica de los mismos, la falta de difusión de las recomendaciones entre los profesionales sanitarios, o bien por la dificultad de solicitud de las mismas.

En otro trabajo de nuestro grupo hemos podido demostrar, a diferencia de lo que cabría esperar, que las características personales de los médicos que trabajan en la atención primaria (formación vía MIR o no, edad, sexo o tipo de plaza que ocupan), influyen escasamente en la cantidad y calidad de la prescripción de insulinas y ADOs⁽¹⁵⁾. Por el contrario fueron las características del centro de trabajo (modelo reconvertido y con acreditación docente)

TABLA IV RESULTADOS DE LA ENCUESTA CONTESTADA POR 204 MÉDICOS DE AP DE MÁLAGA Y CÁDIZ Y 63 ESPECIALISTAS EN ENDOCRINOLOGÍA DE ANDALUCÍA A LA PREGUNTA ¿EN QUÉ PROPORCIÓN DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS POR VD SE REALIZAN LOS SIGUIENTES PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS?

| | <i>Peso/ 4-6 meses %</i> | <i>TA/ 4-6 meses %</i> | <i>Hba1c/ 4-6 meses %</i> | <i>MAL/ año %</i> | <i>FO/ año %</i> | <i>LIP año %</i> | <i>Clcr año %</i> |
|-----|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| EYN | 95,6 ± 13 | 94,6 ± 14 | 92,7 ± 16 | 85,0 ± 22 | 88,7 ± 16 | 95,7 ± 14 | 69,9 ± 31 |
| MFC | 84,2 ± 24 | 93,0 ± 13 | 64,6 ± 30 | 50,3 ± 40 | 71,7 ± 29 | 93,1 ± 15 | 41,3 ± 40 |
| MG | 76,4 ± 22 | 88,7 ± 20 | 58,3 ± 33 | 46,7 ± 39 | 53,8 ± 33 | 89,6 ± 25 | 49,0 ± 42 |
| P | 0,0001 | Ns | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 | Ms | 0,001 |

Endocrinología y Nutrición ; MFC: Medicina Familiar y Comunitaria ; MG: Médicos Generales. TA: Presión arterial; Hba1c: Hemoglobina glicosilada; MAL: Microalbuminuria; FO: Fondo de ojo; LIP: Perfil lipídico; Clcr: Aclaramiento de creatinina. Tomado de referencia 37.

y de la población atendida (mayor edad y pensionistas) los factores que condicionan en mayor medida la cantidad de la prescripción de insulinas y ADOs, respectivamente. No obstante la calidad en la prescripción de ADOs fue baja en todos los casos (por un excesivo consumo de sulfonilureas de potencia alta, bajo de metformina y probablemente elevado de acarbosa) y se influye muy poco por las características del centro de trabajo o del modelo de reconversión. Por todo ello, parece claro que transferir la responsabilidad de la atención a las personas con diabetes a la atención primaria, sin una adecuada planificación⁽⁴⁰⁾, en cuanto a formación continuada del personal, coordinación eficaz y eficiente entre niveles y dotación de recursos, se asocia a una asistencia sanitaria que con bajo nivel de cumplimiento de los marcadores de proceso y resultados e incrementando secundariamente los costes asociados.

MATERIAL DE AUTOANÁLISIS Y OTRAS MEDICACIONES

Además del uso de medicación específica para tratar la hiperglucemia, los pacientes con diabetes, utilizan sig-

nificativamente más medicación para tratar otras patologías (medicación cardiovascular, hipolipemiente, respiratoria, sistema nervioso central, antibióticos...) que la población general. Los costes de la medicación empleada por las personas con diabetes son 2,5 veces superiores a los de la población no diabética de igual edad incluyendo la medicación antidiabética. Si no se contabilizan los costes de la medicación antidiabética, el gasto farmacéutico de las personas con diabetes sigue siendo 1,5 veces superior al de los no diabéticos^(10,41). Esta observación ocurre especialmente en los tratados con fármacos (insulina o ADOs), aunque también se comprueba, en menor medida, en los pacientes diabéticos tratados con dieta. Los principales motivos que promueven esta situación son:

1. La mayor *prevalencia* de cierto tipo de enfermedades en la población diabética (por ejemplo las cardiovasculares) y,
2. La mayor *frecuentación* a los servicios sanitarios, que facilitan una mayor detección y tratamiento de otras situaciones comórbidas.

Al evaluar los costes farmacéuticos generados por la atención a las perso-

nas con diabetes, se deben contabilizar además, los costes del material de autoanálisis. Este coste podría suponer al menos el 5% de los directos. En los últimos años se ha observado, en España un incremento muy importante en el consumo de tiras reactivas a expensas, sobre todo, de la incorporación de pacientes con diabetes tipo 2. Esta tendencia ha sido observada por nosotros aumentando notablemente la prescripción de este material llegando a utilizarlo el 1,3% de la población general en Málaga en el primer trimestre de 1996 y casi doblando su uso en sólo dos años⁽⁴²⁾. Si consideramos, que un 2,76% de la población en Málaga estaba en tratamiento con fármacos antidiabéticos⁽¹²⁾, casi la mitad de las personas con diabetes farmacotratada en 1996 consumiría tiras reactivas (Fig. 4).

Extrapolando los costes a la población española, si el 1,3% de la misma las emplean con una media entre 0,6 y 1 tira al día, el cómputo total puede suponer entre 15.000 y 29.000 millones de ptas. anuales (una cantidad muy superior a la estimada previamente).

Sin embargo, la realización del autoanálisis domiciliario no es un fin por sí mismo, sino un medio para lograr un

mejor control metabólico y para detectar y saber abordar adecuadamente situaciones de hipo o hiperglucemia. Por tanto si la realización del mismo no va acompañada de un programa de educación diabetológica mínimo para los pacientes y de unos conocimientos básicos en diabetología de los profesionales, la generalización de su uso puede ser poco rentable en términos de eficacia. En este sentido se ha cuestionado la utilidad real del autoanálisis domiciliario en pacientes con diabetes tipo 2. Así diversos trabajos realizados con grupo control, no han demostrado que en la práctica clínica se produzca una mejora en el control metabólico ni de las complicaciones asociadas en las personas que realizan el autoanálisis⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, elevando, sin embargo, los costes⁽⁴⁵⁾.

Aunque los precios de las tiras no han sufrido incrementos importantes, los costes derivados del aumento de las ventas han aumentado espectacularmente. Así dentro de la política de contención de gasto farmacéutico se está limitando la autorización de tiras reactivas especialmente a pacientes tratados con ADOs. Aunque no sería lo ideal, podría considerarse como razonable, para evitar un aumento no sostenible de los gastos, la realización de autocontrol, o al menos autoanálisis domiciliario, en todos los pacientes insulíntrados y en los tratados con ADOs con mal control metabólico (para evaluar la posibilidad de cambio de terapéutica) y, la determinación de hemoglobina glicosilada en el resto, al menos cada 4-6 meses. Sin embargo, según datos de la encuesta comentada previamente⁽³⁷⁾, y de otros autores españoles^(38,39), a una amplia proporción de pacientes atendidos en la AP en estas provincias, no se les realiza la

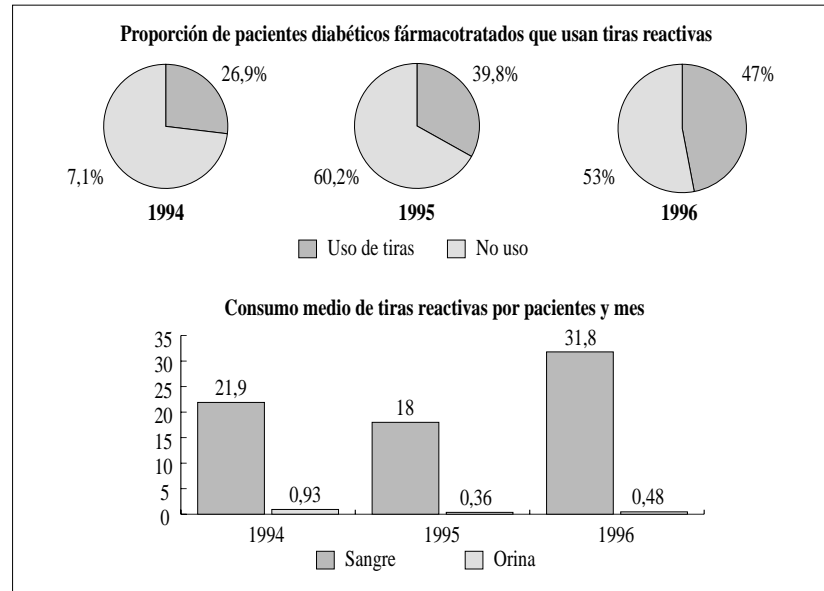


Figura 4. Consumo de tiras reactivas en el área metropolitana de Málaga.

medición de la hemoglobina glicosilada con la periodicidad adecuada, a diferencia de los especialistas en Endocrinología. Por tanto, si no se toman las medidas oportunas que aumenten la formación del personal que atiende a las personas con diabetes y, por otro lado, que mejoren la accesibilidad de los centros de AP a estas determinaciones, la asistencia que se presta a los pacientes con diabetes se alejará cada vez más de los estándares de buena praxis.

COSTES HOSPITALARIOS DE LA DIABETES EN ESPAÑA

En dos trabajos recientes realizados en España en el ámbito hospitalario se objetivó que al menos el 4-5% de todos los pacientes ingresados fueron personas con diabetes generando el 6,5 y el 8% del gasto total de hospitalización, respectivamente. Además la presencia de comorbilidad diabética se asoció a un aumento de posibilidades de fallecer

durante el ingreso, a un aumento de la estancia hospitalaria y a un incremento de los costes entre el 30 y el 40%^(46,47). Ambos trabajos se basan en la prevalencia de diabetes codificada en el informe de alta. Sin embargo, ésta suele estar subestimada ya que se pierden pacientes por falta de datos elementales de filiación, presencia de diabetes no diagnosticada, olvido del diagnóstico de DM cuando ingresan por causas no relacionadas, o la inadecuada confección o codificación de los informes de alta^(48,49).

Nuestro grupo ha iniciado una línea de investigación para evaluar el impacto de la diabetes mellitus sobre los costes hospitalarios. Así, tras evaluar todos los ingresos del año 1998 en el Hospital Puerta del Mar de Cádiz hemos observado que los ingresos de las personas con diabetes suponen el 11% del total de las altas codificados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) y el 16,1% de los costes generados. Sin embargo, mediante un estudio de campo, hemos demostrado que más del 18% de todos los

pacientes ingresados en el hospital son diabéticos, si se accede a las historias clínicas y a los análisis realizados (respecto a la población total hospitalaria: 14,3% de diabetes conocida, 1,6% de desconocida y un 2,4% de diabetes secundaria a fármacos)⁽⁴⁹⁾. Esto implica que, según las fuentes de información, la metodología y el sistema de codificación empleado, se están infraestimando notablemente los costes directos reales generados por la hospitalización de las personas con diabetes mellitus.

REFLEXIONES FINALES

El conocimiento de los costes sanitarios tiene una importancia capital para el Sistema Nacional de Salud. La asignación de recursos sanitarios para el tratamiento de las enfermedades requiere la valoración de los costes (directos o indirectos) asociados. En el caso de la diabetes mellitus este conocimiento se hace imprescindible debido a que es el prototipo de enfermedad crónica de alta prevalencia, con graves complicaciones asociadas, muchas de ellas prevenibles o retrasables, y que consume muchos recursos.

Aunque en España han aumentado en los últimos años los trabajos e iniciativas que abordan los costes de la diabetes, todavía nuestro conocimiento real acerca de la situación económica y asistencial es bajo. En este sentido abogamos por que la administración sanitaria promueva y financie, la realización de estos estudios que facilitarán la planificación de estrategias para la atención a las personas con diabetes. Así se diseñarán protocolos diagnósticos y de tratamiento (coordinados entre los distintos niveles asis-

tenciales) que permitan una atención integral e integrada capaz de mejorar la calidad de la asistencia (que, como hemos visto, es francamente mejorable) y, a largo plazo, disminuir las complicaciones y los costes asociados.

Pensamos que la creación y dotación de las Unidades de Diabetes, en cada área sanitaria, donde se coordine y organice la atención a los pacientes diabéticos, la investigación clínica y epidemiológica en el campo de la diabetes y la formación de todos los profesionales sanitarios implicados en su atención, puede repercutir positivamente en la calidad de la asistencia contribuyendo a la implementación de la Declaración de St Vincent⁽⁵⁰⁾ suscrita por el gobierno español.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esteva I, Ruiz de Adana MS, Rojo-Martínez G, Soriguer F, Catalá M, *Prevalencia de diabetes mellitus y de anticuerpos ICA, GADA, IA2 e IAA en la población general del sureste español*. Estudio Pizarra. *Av Diabetol* 2000;**16**(Supl 1):12.
2. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;**102**:306-315.
3. Leese B. The cost of diabetes and its complications. *Soc Sci Med* 1992;**35**:1.303-1.310.
4. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:809A-809F.
5. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the United States in 1997. *Diabetes Care* 1998;**21**:296-309.
6. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes mellitus conocida en España. *Med Clin (Barc)* 1997;**109**:289-293.
7. American Diabetes Association. *Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1992*. Alexandria: American Diabetes Association, 1993.
8. Servicio Andaluz de Salud. *El SAS información nº 0*. Sevilla, 1999.
9. Anónimo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1998. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999;**23**:144-147.
10. Rathmann W, Haastert B, Roseman JM, Gries FA, Giani G. Prescription drug use and costs among diabetic patients in primary Health Care Practices in Germany. *Diabetes Care* 1998;**21**:389-397.
11. Rubio JA, Álvarez J. Costes económicos de la diabetes mellitus: revisión crítica y valoración coste-eficacia de las estrategias propuestas para su reducción. *Aten Primaria* 1998;**22**:239-255.
12. Oliveira G, Soriguer F, Vázquez F, González-Romero S, Ruiz de Adana MS, Aguilar M. Tendencias de prescripción de medicamentos antidiabéticos en Andalucía (1986-1994). *Atención Primaria* 1999;**24**:145-151.
13. Oliveira G, Soriguer F, Esteva I, Carral F, García L, Gavilán I, et al. Consumo de insulina y antidiabéticos orales en España: Impacto de la introducción de las jeringas precargadas y la acarbosa. *Av Diabetol* 1998;**14**(Supl 1):40-41.
14. Soriguer F, Oliveira G, Vázquez F, González-Romero, Mancha I, Ruiz de Adana. Prevalencia de la diabetes farmacotratada en Andalucía (1986-1994). Coste económico generado y calidad de la asistencia. *Av Diabetol* 1996;**12** (supl 1): 31-32.
15. Oliveira G, Soriguer F, Ortega C, Villalba D, Esteva I, Aguilar M. Factores que influyen en la prescripción de insulinas y antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Atención Primaria* 1999;**23**:260-267.
16. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development

- of non-insulin-dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;**310**:560-564.
17. Costa B, Monclús JF, Huguet M y el Grupo para el estudio de la diabetes en Tarragona (GEDT). Consumo de medicación en la diabetes mellitus (II). Utilización y pérdida de insulina: interés epidemiológico y socioeconómico. *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:241-244.
 18. Costa B, Estopá A, Borrás J, Sabaté A. Diabetes y farmacoeconomía. Eficiencia de los sistemas disponibles para la inyección de insulina en España. *Aten Primaria* 1995;**16**:391-396.
 19. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;**325**:147-152.
 20. Figuerola D. La educación del diabético y su repercusión sobre el gasto sanitario. *Med Clin (Barc)* 1986;**87**:237-239.
 21. Costa B, Belmonte MA, Huguet R, Richard C. Educación diabetológica en un hospital general de Cataluña: metodología e indicadores de efectividad a corto plazo. *Rev Clin Esp* 1989;**185**:82-90.
 22. Binimelis J, Villabona P, Ubeda J, Codina M, de la Torre W, de Leiva A. Impacto de un programa educativo en el control metabólico y en el coste sanitario de la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 1986;**87**:221-223.
 23. CDC Diabetes Cost-effectiveness Study Group. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998;**280**:1757-1763.
 24. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care* 1997;**20**:1.847-1.853.
 25. DCCT 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.
 26. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;**28**:103-117.
 27. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-853.
 28. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**: 854-865.
 29. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 1997;**278**:1663-1669.
 30. Wallace JI. Management of Diabetes in the Elderly. *Clinical Diabetes* 1999;**17**:19-25.
 31. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, et al. Model of complications of NIDDM II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;**20**:735-744.
 32. Eastman RC. Cost-effectiveness of treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:464-465.
 33. Javitt JC, Aiello JP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996;**124**(Suppl 1):164-169.
 34. Ollendorf DA, Kotsands JG, Wishner WJ, Friedman M, Cooper T, Bittoni M. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:1240-1245.
 35. Siegel JE, Krolewski AS, Warram JH, Weistein MC. Cost-effectiveness of screening and early treatment of nephropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1992;**3**(Suppl 4):111-119.
 36. Elixhauser A, Weschler JM, Kitzmiller JL, Marks JS, Bennert HW, Coustan DR, et al. Cost-benefit analysis of preconception care for women with established diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;**16**:1.146-1.157.
 37. Oliveira G, Soriguer F, Aguilar M, Esteva I, Esteva I, Tinahones F, Carral F. Tratamiento y seguimiento de las personas con diabetes: actitudes en Atención Primaria y Especializada. *Av Diabetol* 1999;**15**:47-54.
 38. González-Clemente JM. Diabetes mellitus no dependiente de la insulina: asistencia en un área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1997;**108**: 91-97.
 39. Elorza V, Bayo J, Goicolea I, Vázquez JA. Control de calidad de la asistencia y características de los diabéticos atendidos en la asistencia primaria en Vizcaya. *Av Diabetol* 1999;**13**: 36-40.
 40. Griffin S. Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998;**317**:390-395.
 41. Wändell PE, Brorsson B, Aberg H. Drug use in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996;**19**:992-94.
 42. Oliveira G, Soriguer F, Ortega C, Villalba D, Mancha I, García-Arnés J. Consumo de material reactivo de autoanálisis en el Área Metropolitana de Málaga (1994-1996). *Atención Primaria* 1998;**21**:75-80.
 43. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N, Koeke R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type II diabetes. *Am J Med* 1986;**81**:830-836.
 44. Newman WP, Laqua D, Engelbrecht D. Impact of glucose self-monitoring on glycohemoglobin values in a veteran population. *Arch Intern Med* 1989;**150**:107-110.
 45. Patrick AW, Gill IA, McFarlane, Cullen A, Power E, Wallymahmed M. Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time? *Diabetic Med* 1994;**11**:62-65.
 46. Pascual JM, González C, De Juan S, Sánchez C, Sánchez B, Pérez M. Impacto de la diabetes mellitus en los costes de hospitalización. *Med Clin (Barc)* 1996;**107**:207-210.
 47. Monereo S, Pavón I, Vega B, Elviro R, Durán M. Complicaciones de la diabetes mellitus: impacto sobre los costes hospitalarios. *Endocrinología* 1999;**46**:55-59.
 48. Leventan C, Ratner R, Jablosky K, Kass M. Unrecognized diabetes mellitus among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1996;**45**:51.
 49. Oliveira G, Carral F, García L, Ortega J, Escobar L y Aguilar M. Prevalencia de diabetes en un hospital de tercer nivel. *Endocrinología* 2000;**47**(supl 1): 27.
 50. Krans HMI, Porta M, Keen H (eds). Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent Declaration action programme implementation document. *Diabetologia* 1992;**12**(Suppl. 2).

Factores de riesgo. Conceptos generales. Las LDL y las HDL como factores de riesgo

E. Faure Nogueras

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.

FACTORES DE RIESGO. CONCEPTOS GENERALES

Factor de riesgo es, en términos genéricos, cualquier rasgo o característica mensurable de un individuo que predice la probabilidad individual de que se manifieste clínicamente una enfermedad.

El riesgo puede ser absoluto, es decir, la posibilidad generalmente expresada en tanto por ciento de que un individuo desarrolle la enfermedad en un período de tiempo determinado y relativo, es decir, la relación del riesgo absoluto de un individuo con respecto a una población de referencia, cuyo riesgo absoluto es conocido.

Como criterios de causalidad se reconocen los siguientes^(1,2):

- a. Intensidad. El riesgo asociado con el rasgo es alto.
- b. Respuesta a la dosis. Cuanto más intenso es el rasgo mayor es el riesgo.
- c. Constancia. La asociación está presente en estudios con poblaciones diferentes y con grupos que viven en diversas condiciones.
- d. Independencia. El rasgo se asocia con un mayor riesgo cuando se eliminan otros factores.
- e. Secuencia temporal. El rasgo precede a la enfermedad.
- f. Coherencia. La asociación concuerda con otras fuentes de datos como investigación clínica, animal o estudios in vitro.
- g. Especificidad. El rasgo predice la aparición de una sola enfermedad.
- h. Reversibilidad. Cuando se disminuye o elimina el rasgo disminuye la incidencia de la enfermedad.

Desde un punto de vista práctico se puede realizar la siguiente integración:

Asociación
Intensidad
Respuesta a la dosis
Constancia
Independencia
Fisiopatología
Secuencia temporal
Coherencia
Especificidad
Estudios genéticos
Reversibilidad
Estudios de intervención

La presencia de una doctrina fisiopatológica, además de proporcionar un substrato de carácter científico, apoya indudablemente la causalidad. Una secuencia fisiopatológica permite la valoración de múltiples características mensurables como posibles factores de riesgo.

La presencia de asociación, probablemente, es el criterio de causalidad menos fuerte, ya que la asociación entre un factor de riesgo y una determinada enfermedad puede indicar que dicho factor de riesgo lo es en realidad o simplemente que ambos obedecen a un mismo mecanismo patogénico.

Los estudios genéticos suponen una mayor relación de causalidad. El hecho de que la alteración de un gen específico, que modifique el factor de riesgo o alguna proteína relacionada con su metabolismo, suponga un incremento del riesgo sin modificación de otros posibles mecanismos patogénicos, es un hecho de gran valor en la caracterización de un factor de riesgo. También son útiles los modelos animales con eliminación del gen responsable o su hiperexpresión.

Sin duda alguna, el mayor criterio de causalidad se encuentra en los resultados de los estudios de intervención. Si la disminución o desaparición

del factor de riesgo se sigue de una disminución significativa o desaparición de la enfermedad, sin modificar otros mecanismos patogénicos, la causalidad es prácticamente segura.

LAS LDL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Fisiopatología

Es bien conocido que las LDL modificadas son captadas, fundamentalmente por macrófagos -monocitos transformados-, a través de una vía receptor no regulable, de modo que se produce una acumulación indefinida de colesterol en los lisosomas, formando células espumosas, que acaban por destruirse liberando enzimas líticas origen de lesión aterosclerosa. La modificación de las LDL puede producirse en la pared vascular a través de mecanismos de oxidación, hidrólisis y glicación fundamentalmente⁽³⁻⁵⁾. La oxidación y la hidrólisis dan lugar a nuevos epitopos, aumento de la secreción de citocinas y disminución de la relajación inducida por óxido nítrico⁽⁶⁾, todo ello generador de lesión vascular a través de la promoción de lesiones inflamatorias y proliferación de células musculares y macrófagos con aumento de células espumosas, además de disfunción endotelial.

También a nivel plasmático puede producirse oxidación e hidrólisis aunque menor cuantitativamente. A nivel plasmático es importante la formación de partículas LDL pequeñas y densas; este mecanismo se produce, fundamentalmente, por transferencia de triglicéridos desde otras lipoproteínas a las LDL, haciéndolas muy susceptibles a la actividad de la lipasa hepáti-

ca, quedando muy deslipidadas y siendo más pequeñas y densas, con lo cual se introducen más fácilmente en la pared vascular y son captadas por la vía de las células fagocitarias⁽⁷⁾.

Asociación

Son múltiples los estudios que han descrito una clara asociación entre el colesterol total y la cardiopatía isquémica^(8,9). Aproximadamente un incremento del 1% de la colesterolemia total supone un incremento del 2% del riesgo absoluto de cardiopatía isquémica. Dado que la determinación del colesterol LDL es técnicamente difícil no se puede realizar en grandes estudios poblacionales. Su cálculo indirecto a través de la fórmula de Friedwald no es una determinación directa y en muchos casos; además, es cuestionable -niveles elevados de triglicéridos, diabetes mellitus, etc.-. Sin embargo, dado que la LDL es una partícula patogénicamente aterogénica y que supone la mayor proporción del colesterol total tiende a valorarse indistintamente. Algunos autores proponen manejar en lugar del colesterol LDL el colesterol no HDL, de fácil determinación y que compendia el total de las partículas aterogénicas, pero no parece aportar ventajas muy importantes.

Estudios genéticos

Los estudios genéticos son un fuerte argumento acerca de la causalidad del colesterol LDL como factor de riesgo^(10,11). En el defecto de los receptores para las LDL, hipercolesterolemia familiar monogénica, en sus dos alternativas homo y heterocigota, se produce un incremento muy notable del colesterol LDL, homocigotos entre 600

y 1.000 mg/dL y heterocigotos entre 250 y 500 mg/dL, asociándose con un riesgo muy elevado de cardiopatía isquémica que aparece antes de los 20 años en los homocigotos y entre los 30 y 50 en los heterocigotos. Hechos similares se producen en el defecto de las Apo-B que supone una inadecuada interacción entre las LDL y sus receptores.

Estudios de intervención

Como ya se ha expuesto previamente, los estudios de intervención son la prueba más definitiva de la causalidad de un factor de riesgo. Son múltiples y de gran valor por su diseño, extensión y resultados los estudios de intervención en los que se demuestra que una reducción del colesterol total y LDL se sigue de una disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular. Todos estos estudios han sido desarrollados con la administración de estatinas que bloqueando la síntesis endógena de colesterol da lugar a una disminución de éste en el citosol, incrementándose los receptores regulables, en las células parenquimatosas, y produciéndose una mayor captación de partículas LDL con su disminución plasmática y en consecuencia menos modificación y derivación por la vía de las células fagocitarias.

El estudio más importante en población general, prevención primaria y con cifras de colesterol más elevadas que la población general es el Woscop⁽¹²⁾, en el que hay una disminución estadísticamente significativa de la muerte por cualquier causa cardiovascular y por infarto de miocardio no mortal. La protección se mantiene incluso en individuos con cifras inferiores a las

promedio de la población como en el estudio AFCAPS/TEXCAPS⁽¹³⁾, en el que hay una disminución de la angina inestable e infarto de miocardio fatal y no fatal con menor número de revascularizaciones coronarias. En población general y prevención secundaria con cifras más elevadas el estudio más destacable es el 4S⁽¹⁴⁾, en el que hay una disminución significativa de enfermedad coronaria, encefálica y en el total de eventos cardiovasculares. En población general y prevención secundaria con cifras promedio de la población general cabe citar el estudio Care⁽¹⁵⁾ con resultados similares. Es destacable que en estos dos últimos estudios la subpoblación de pacientes diabéticos tuvo un comportamiento similar o más favorable.

Puede resumirse diciendo que el colesterol LDL es un factor de riesgo con una alta causalidad como lo demuestran los hechos fisiopatológicos, de asociación y, sobre todo, los estudios genéticos y los estudios de intervención.

LAS HDL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Fisiopatología

Como es bien conocido, las HDL nacientes se originan en el hígado, intestino y por reutilización del material apoproteico de superficie excedentario de las VLDL y quilomicrones cuando son deslipidados^(16, 17). Estas partículas nacientes están constituidas de manera casi exclusiva por apo-A1. Probablemente, por mecanismo exclusivamente físico, las apo-A1 comienzan a captar fosfolípidos y colesterol libre desde los tejidos, posteriormente la LCAT esterifica dicho colesterol, se in-

ternaliza y aparecen las HDL3. Éstas reciben nuevos fosfolípidos por acción de la FLTP (proteína transportadora de fosfolípidos) con nueva esterificación del colesterol captado dando lugar a las HDL2. Las HDL2 intercambian con las VLDL e IDL través de la CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol), colesterol esterificado y triglicéridos en dependencia de la riqueza de cada partícula; cuanto más ricas en triglicéridos son las VLDL e IDL se transfiere más a las HDL2, transfiriéndose desde éstas colesterol esterificado a las VLDL e IDL, empujándose las HDL2 en colesterol.

De lo anterior se deduce, que las apo-A1 parecen ser claramente beneficiosa en el aclaramiento del colesterol libre tisular; sin embargo, el colesterol ligado a las HDL está en función no sólo de la cantidad de apo-A1, sino del intercambio con las IDL y VLDL sobre todo si son ricas en triglicéridos, así como del funcionamiento de la CETP y LPL (lipoproteinlipasa).

Las HDL también podrían tener efecto antiaterogénico por la actividad paroxonasa antioxidante que se objetiva en las mismas.

Asociación

Son múltiples los estudios en los que se demuestra una asociación inversa entre los niveles de colesterol HDL y la cardiopatía isquémica^(18, 19). Como norma general, un incremento del 1% del colesterol HDL supone una disminución del 2-2,5% del riesgo absoluto de cardiopatía isquémica. La determinación del colesterol HDL es sencilla y en consecuencia se encuentra determinado en los principales estudios poblacionales.

Estudios genéticos

En casi todos los defectos genéticos que disminuyen las síntesis de apo-A1 está aumentado el riesgo de cardiopatía isquémica⁽²⁰⁻²²⁾, como puede objetivarse en el déficit de apo-A1, aunque no en todos los pacientes y los déficits del complejo apo-A1, AIV, CIII y en la enfermedad de Tánger. No así en las enfermedades por defectos de la LCAT ni en los defectos estructurales de la apo-A1. En consecuencia, parece ser que existe una clara asociación entre los déficits genéticos de la apo-A1 y el riesgo ateroscleroso, pero con excepciones y no en los defectos de la LCAT que condiciona tan decisivamente el metabolismo de las HDL.

Estudios de intervención

Son el principal factor limitante, ya que no se ha podido demostrar que la elevación del colesterol HDL inducida por fibratos, fundamentalmente en el estudio Helsinki⁽²³⁾, se siguiera de una disminución de la mortalidad cardiovascular total y con significación estadística. Además, con dicho tratamiento se modifican no sólo los niveles de colesterol HDL sino, fundamentalmente, los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL.

Pudiera ser que la disminución del colesterol HDL se asocie a cardiopatía isquémica, pero no por un mecanismo patogénico sino por asociación con el complejo de factores de riesgo que constituye el síndrome metabólico - obesidad, insulinoresistencia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y aumento del PAI-1-, entre otros. Siendo muy difícil valorar la influencia individual de cada uno de ellos. Los procedimientos que aumentan el coleste-

rol HDL como el adelgazamiento o el ejercicio físico también mejoran el resto de los factores constituyentes del síndrome metabólico.

Parece, pues, que el valor del colesterol HDL como factor de riesgo causal es menos contundente que el del colesterol LDL. Hay datos fisiopatológicos que lo apoyan como la función de la apo-A1. No son del todo concluyentes aunque sí fuertemente sugerentes los estudios genéticos asociados a un defecto de apo-A1, pero la prueba fundamental debe de venir de los estudios de intervención y todavía estamos pendientes de ello.

Consecuencia de las anteriores consideraciones es la ausencia, de momento, del colesterol HDL en el nomograma para el cálculo del riesgo absoluto o relativo de cardiopatía isquémica de las asociaciones europeas de Cardiología, Arteriosclerosis, Hipertensión y Medicina Familiar y, sin embargo, su presencia en el nomograma de la Sociedad Americana de Cardiología y Británicas de Cardiología, Dislipemia e Hipertensión.

BIBLIOGRAFÍA

- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Me* 1965; **58**:295-300.
- Grundy SC, Pasternak R, Greenland P, Smith J, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999; **100**:1481-1482.
- Heinecke JW. Cellular mechanisms for the oxidative modification of lipoproteins: implications for atherogenesis. *Coron Artery Dis* 1994; **5**:205-210.
- Navab M, Berliner J, Watson A, Hama S, Territo M, Lusis A. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**: 831-842.
- Hurt-Camejo E, Camejo G. Potential involvement of type II phospholipase A2 in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997; **132**:1-8.
- Böger R, Bode-Böger S, Frölich J. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; **127**:1-12.
- Campos H, Genest J, Blijlevens F, McNamara J, Jenner J, Ordovas J. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**:187-195.
- Martín MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1996; **2**:933-936.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; **257**:2176-2180.
- Khachadrian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; **37**:402-407.
- Vohl MC, Gaudet D, Moongani S. Comparison of the effect of two low density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1997; **25**:366-373.
- Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**:1301-1307.
- Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels. AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA* 1998; **279**:1615-1623.
- Scandinavian simvastatin survival study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**:1383-1389.
- Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in Diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *CARE Trial Circulation* 1998; **98**:2513-2519.
- Fielding C, Fielding P. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; **36**:211-228.
- Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; **34**:1255-1274.
- Castelli N, Cannon R, Wilson P, Abott R, Kolousdian J, Kannel W. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; **256**:2835-2838.
- Schaefer E, Lamon-Fava S, Ordovas J, Cohn S, Schaefer M, Castelli W. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; **35**:871-882.
- Schaefer E, Heaton W, Wetzel M, Brewer H. Plasma apolipoprotein A1 absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1982; **2**:16-26.
- Franceschini G, Sirtori C, Capurso A, Weisgraber K, Mahley R. A1 (Milano) apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980; **66**:892-900.
- Funke H, Von Eckardstein A, Pritchard P, Karas M, Albers J, Assmann G. A frameshift mutation in the human apolipoprotein A1 gene causes high density lipoprotein deficiency, partial lecithin: cholesterol-acyltransferase deficiency, and corneal opacities. *J Clin Invest* 1991; **87**:371-376.
- Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; **317**:1237-1245.

La utilización de la acarbosa en atención primaria: Evaluación de la tolerancia y seguridad a largo plazo en 2.799 pacientes diabéticos tipo 2

I. Levy¹, C. Piñol², E. Guardiola², en representación del Grupo Español para el Estudio de la Acarbose en Atención Primaria

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona. ²Departamento de I+D. Q. F. Bayer, Barcelona

Correspondencia: Dra. C. Piñol, Departamento de I+D Q. F. Bayer, c/Calabria 268, 08029 Barcelona. carmen.pinol.cp@bayer.es

Aceptado para publicación: Julio 2000.

RESUMEN: Se diseñó un estudio observacional multicéntrico (343 médicos de Atención Primaria) para evaluar la tolerancia y seguridad del tratamiento a largo plazo (6 meses) con acarbosa (Glucobay®) en 2.799 pacientes diabéticos tipo 2 (glucemia en ayunas superior a 140 mg/dL o glucosa postprandial superior a 200 mg/dL al menos dos veces en la historia del paciente) tratados con dieta o con dieta y cualquier hipoglucemiante oral. Estos pacientes recibieron tratamiento con acarbosa durante 6 meses: 150 mg/día (50 mg x 3) durante las cuatro primeras semanas y 300 mg/día (100 mg x 3) a partir de esa fecha.

Resultados. Setecientos noventa pacientes (28,3%) refirieron algún efecto indeseable (EI) (1072 EI en total). El porcentaje de pacientes con EI disminuyó a lo largo del estudio (del 21,5% a los dos meses de tratamiento al 10,8% a los seis meses). Los EI más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal: meteorismo, flatulencia, diarrea o dolor abdominal. La mayoría fueron considerados leves o moderados. En el 74% de los casos estos efectos se resolvieron o mejoraron a lo largo del estudio. Cincuenta y ocho pacientes (2,2%) refirieron crisis hipoglucémicas a los dos meses de tratamiento, el 2,3% a los cuatro y el 1,2% a los seis. Se observó una disminución en la glucemia en ayunas, en la glucemia postprandial y en la cifra de HbA1c.

Conclusiones. La acarbosa junto a la dieta, o a la dieta y otros hipoglucemiantes orales, es un fármaco útil en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria ya que es bien tolerada y puede mejorar el control glucémico del paciente.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; Acarbose; Eficacia; Tolerancia; Atención primaria

ABSTRACT: To evaluate safety and tolerance of long-term (6 months) treatment with acarbose (Glucobay®), a multicentric study (343 investigators from Primary Care) with 2,799 type 2 diabetic patients was planned. Patients (fasting glucose greater than 140 mg/dL or postprandial glycemia greater than 200 mg/dL two or more times in the life of the patient) treated with diet alone or with diet and any oral hypoglycaemic agent were treated with acarbose during 6 months: 150 mg/day (50 mg x 3) the first four weeks and 300 mg/day (100 mg x 3) later on.

Results. 790 (28,3%) patients reported adverse events (AE) (total AE=1,072). Percentages of patients with AE decreased during the study (from 21,5% after 2 months of treatment, to 10,8% after 6 months of treatment). Most frequent AE were of gastrointestinal origin: meteorism, flatulence, diarrhoea or abdominal pain. Most of them were mild or moderate and 74% improved or resolved with time of treatment. Hypoglycaemic episodes were reported in fifty-eight (2,2%) patients after 2 months of treatment, in 2,3% of patients after 4 months and in 1,2% after 6 months of treatment. Fasting glycemia, postprandial glycemia and HbA1c values decreased through the study.

Conclusions. Acarbose, with diet or with diet and other oral hypoglycaemic agents, is a useful drug in long-term treatment of type 2 diabetic patients in primary care as it is well tolerated and as it helps to better control glycemia in these patients.

KEY WORDS: Type 2 diabetes; Acarbose; Tolerability; Safety; Primary care.

INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental del tratamiento de la diabetes se basa en la obtención de cifras de glucemia lo más cercanas posible a la normalidad durante la mayor parte del día. Este objetivo es difícil de alcanzar, tanto antes como después de las comidas. En los

pacientes con diabetes tipo 2 el tratamiento comprende la adopción de medidas dietéticas ya solas ya en combinación con uno o varios fármacos hipoglucemiantes orales. Debido a las características especiales de esta enfermedad, a su prevalencia, cronicidad e implicaciones de tipo sociosanitario, la atención primaria desempeña un papel

básico y primordial en su tratamiento⁽¹⁾. Además, el elevado número de factores que influyen en la aparición de complicaciones de la diabetes, muchos de ellos detectables y abordables desde la atención primaria, hace que éste sea el ámbito ideal para el seguimiento de los pacientes diabéticos^(2,3) y que la realización de estudios sobre la eficacia y tolerancia de fármacos desde este ámbito sea especialmente importante⁽⁴⁾.

La acarbosa (Glucobay[®]) es un inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales que impide la absorción de hidratos de carbono; esto hace que disminuyan la glucemia postprandial y la insulinemia ya que el estímulo pancreático para la secreción de insulina es menor. También disminuye la glucemia en ayunas, lo que conlleva una mejoría del control metabólico⁽⁵⁾. Estas características hacen de la acarbosa un fármaco indicado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, asociada ya sea a la dieta, a antidiabéticos orales o, en su caso, a la insulina^(6,7). También se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 1⁽⁸⁾.

La mayoría de los estudios con acarbosa se han llevado a cabo en el medio hospitalario. Aunque se han realizado algunos en asistencia primaria, casi todos se han desarrollado en otros países⁽⁹⁻¹⁵⁾ por lo que se dispone de pocos datos de estudios realizados en España^(3,5,16). Estos últimos estudios, además, se han realizado con pocos pacientes y en áreas geográficas muy concretas.

El objetivo de este estudio observacional fue evaluar la tolerancia y seguridad de la acarbosa en el tratamiento a largo plazo de pacientes diabéticos tipo 2 tratados ambulatoriamente. Con

este fin se administró acarbosa conjuntamente con el tratamiento hipoglucemiante que ya seguían los pacientes (dieta o dieta e hipoglucemiantes orales) durante 6 meses consecutivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional multicéntrico, de fase IV, no ciego con pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2 (glucemia en ayunas superior a 140 mg/dL o glucosa postprandial superior a 200 mg/dL en sangre venosa al menos dos veces en la historia del paciente) tratados con dieta o con dieta y cualquier hipoglucemiante oral. Estos pacientes debían cumplir además los siguientes criterios de inclusión: edad superior a 40 años, en tratamiento ambulatorio de la diabetes, con una duración de la misma superior a 3 meses y consentimiento informado del paciente. Fueron criterios de exclusión: diabetes descompensada o diabetes tipo 1, presencia de enfermedades concomitantes graves, obesidad (índice de masa corporal -IMC ≥ 35 kg/m²), presencia de trastornos gastrointestinales con alteración de la motilidad y/o de la absorción, alteraciones hematológicas y/o bioquímicas clínicamente significativas, tratamiento con glucocorticoides o con fármacos que pudieran alterar la motilidad y/o la absorción gastrointestinal, embarazo o lactancia, o evidencia o historia de hipersensibilidad a la acarbosa.

El estudio se realizó entre febrero de 1993 y marzo de 1994. Participaron 343 médicos que seleccionaron 2.799 pacientes diabéticos tipo 2 tratados am-

bulatoriamente; el número de pacientes tratados por cada médico osciló entre 1 y 16. Tras un periodo de dos semanas, en el que se comprobó que el paciente cumpliera los criterios de inclusión, todos los pacientes que entraron en el estudio debían recibir medicación durante 6 meses. Las características de los pacientes que participaron en el estudio, al inicio del mismo, se recogen en la tabla I.

De los 2.799 pacientes incluidos inicialmente, 2.173 finalizaron el estudio completo; en el análisis de los datos, los 626 pacientes restantes sólo se consideraron para aquellas variables en las que habían aportado datos.

La dosis de acarbosa fue de 150 mg/día (50 mg x 3) durante las cuatro primeras semanas del estudio. Durante el resto del estudio fue de 300 mg/día (100 mg x 3). Los pacientes tomaron un comprimido de acarbosa al inicio de cada comida (desayuno, comida y cena), con el primer bocado. Los pacientes fueron visitados por sus médicos cada 2 meses mientras duró el estudio. No se reemplazaron los pacientes que abandonaron el estudio cuando ya habían tomado al menos una dosis de acarbosa.

Los pacientes que se trataban con sulfonilureas u otros hipoglucemiantes orales siguieron este tratamiento según las dosis y pautas establecidas por su médico. La dieta debía mantenerse constante, cualitativa y cuantitativamente, a lo largo del estudio. Se permitió la toma de medicación concomitante, a excepción de los fármacos especificados como criterios de exclusión.

Al inicio del estudio, a cada paciente se le realizó una historia clínica,

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 INCLUIDOS EN EL ESTUDIO AL INICIO DEL MISMO

| <i>Variable</i> | <i>N</i> | <i>Media</i> | <i>DE*</i> |
|---|----------|--------------|------------|
| Edad (años) | 2766 | 61 | 10 |
| Sexo (hombres/mujeres) | 2703 | 1123/1607 | |
| Raza (blanca/otras) | 2715 | 2649/66 | |
| Peso (kg) | 2739 | 72 | 11 |
| Altura (cm) | 2648 | 162 | 9 |
| IMC** (kg/m ²) | 2643 | 27,6 | 3,9 |
| Alergias a fármacos (sí/no) | 2519 | 280/2382 | |
| Complicaciones de la diabetes (sí/no) | 2614 | 598/2016 | |
| Duración de la diabetes (años) | 2639 | 7 | 8 |
| Duración del tratamiento con dieta (meses) | 2015 | 73 | 65 |
| Tratamiento con hipoglucemiantes orales (sí/no) | 2786 | 1809/977 | |
| • Glibenclamida | 1139 | | |
| • Glicazida | 241 | | |
| • Glipizida | 251 | | |
| • Gliquidona | 24 | | |
| • Otras sulfonilureas | 58 | | |
| • Buformina | 22 | | |
| • Metformina | 38 | | |
| • Otras biguanidas | 5 | | |
| • Otros | 31 | | |

*DE = desviación estándar. **IMC = índice de masa corporal.

TABLA II GLUCEMIA EN AYUNAS, GLUCEMIA POSTPRANDIAL Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 AL INICIO DEL ESTUDIO Y TRAS 2, 4 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO CON ACARBOSA (MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR))

| <i>Parámetro</i> | <i>Inicio</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> | | |
|-------------------------------|---------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | | <i>2 m</i> | <i>4 m</i> | <i>6 m</i> |
| Glucemia en ayunas (mg/dL) | 192,6 (48,5) | 167,61 (44,3) | 156,2 (41,3) | 148,9 (39,8) |
| Glucemia postprandial (mg/dL) | 239,9 (56,4) | 207,8 (49,4) | 192,2 (46,8) | 182,7 (42,9) |
| HbA1c (%) | 8,5 (2,2) | 8,0 (2) | 7,5 (1,7) | 7,4 (1,6) |

con especial referencia a la diabetes, y una exploración física completas así como una determinación basal de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de glucemia (en ayunas y 1 h postprandial, tras desayuno estándar), un análisis hematológico y bioquímico y un sedi-

mento de orina. Estas mismas exploraciones y determinaciones se realizaron al finalizar el estudio. Durante el estudio, en cada visita se realizó una exploración física y se determinaron la HbA1c, la glucemia en ayunas y la glucosa en orina.

Se registraron todos los efectos indeseables (tipo, duración, gravedad, relación con el fármaco en estudio, acción emprendida y resolución). Se registró también el número de crisis hipoglucémicas. Los criterios de valoración de la eficacia del fármaco fueron los valores de la glucemia en ayunas y postprandial (una hora después de un desayuno estándar) y de la HbA1c.

El protocolo del estudio fue aprobado por las autoridades sanitarias españolas. Los criterios éticos seguidos a lo largo de todo el estudio respetaron los acuerdos de la Declaración de Helsinki de 1985.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 2.799 pacientes en el estudio. A los dos meses permanecía en el estudio el 95,1% de los pacientes, el 85,1% a los cuatro meses y el 77,6% a los seis.

La tabla II muestra los resultados de la glucemia en ayunas, la glucemia postprandial y la HbA1c al inicio del estudio y a los 2, 4 y 6 meses de tratamiento con acarbosa. Respecto al inicio del estudio, se observó una disminución en la media de la glucemia en ayunas de 43,7 mg/dL y de 57,2 mg/dL en la glucemia postprandial. La media de la cifra de HbA1c disminuyó en 1,22.

Setecientos noventa pacientes (28,3% de la muestra total) refirieron la presencia de algún efecto indeseable (EI) (1072 en total). El porcentaje de pacientes con EI disminuyó a lo largo del estudio (Tabla III) y así, mientras que a los dos meses de tratamiento el

TABLA III EFECTOS INDESEABLES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS 2, 4 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO CON ACARBOSA

| Tiempo de tratamiento con acarbosa | Presencia de efectos indeseables [N (%)] | | |
|------------------------------------|--|-------------|------------|
| | N | No | Sí |
| 2 meses | 2557 | 2008 (78,5) | 549 (21,5) |
| 4 meses | 2278 | 1937 (85,0) | 341 (15,0) |
| 6 meses | 2057 | 1834 (89,2) | 223 (10,8) |

TABLA IV TIPO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS EFECTOS INDESEABLES (EI) REFERIDOS POR PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS 2, 4 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO CON ACARBOSA (SE INCLUYEN LOS QUE REPRESENTAN MÁS DEL 1% DEL TOTAL DE EI)

| EI | Gravedad | | | Total | |
|------------------------|----------|----|-----|-------|------|
| | No | Sí | NC* | N | % |
| Meteorismo | 272 | 22 | 25 | 319 | 29,8 |
| Flatulencia | 251 | 32 | 17 | 300 | 28,0 |
| Diarrea | 135 | 11 | 20 | 166 | 15,5 |
| Dolor abdominal | 46 | 4 | 11 | 61 | 5,7 |
| Aerofagia | 21 | 1 | 3 | 25 | 2,3 |
| Dispepsia | 17 | 1 | 1 | 19 | 1,8 |
| Distensión abdominal | 16 | 0 | 2 | 18 | 1,7 |
| Vómitos | 10 | 1 | 1 | 12 | 1,1 |
| Total EI | 859 | 92 | 121 | 1072 | |
| Total pacientes con EI | | | | 790 | 28,3 |

*No consta.

21,5% de los pacientes refirió algún EI, a los seis meses de tratamiento este porcentaje descendió al 10,8%. Los más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal: meteorismo, flatulencia, diarrea o dolor abdominal. La mayoría fueron considerados leves o moderados (Tabla IV) y en la mayoría se consideró que había una relación probable o posible con la administración del fármaco (88% de los EI). En el 46% del total de EI no se llevó a cabo ninguna medida específica, en el 15% se redujo la dosis, en el 6,7% se interrumpió temporalmente la administración del fá-

maco y en el 22% se suspendió su administración; se precisó tratamiento específico en el 4,1% de lo EI. Sin embargo, en el 62% de los episodios de meteorismo y en el 59% de los de flatulencia no se adoptó ninguna medida; la administración de acarbosa se detuvo sólo en el 15,8% de los pacientes con meteorismo y en el 20,3% de los que referían flatulencia. En los casos con diarrea, la medicación se interrumpió temporalmente en el 9,6% de los casos y definitivamente en el 36%; en el 22% de los casos se redujo la dosis. En la mayoría de los casos,

el 74%, estos efectos se resolvieron o mejoraron a lo largo del estudio.

De los 626 pacientes (22,4%) que no finalizaron el estudio, 175 (6,2%) lo abandonaron debido exclusivamente a la presencia de EI.

Durante el estudio se registraron 12 muertes. En ningún caso se consideró que hubiera relación alguna con el fármaco del estudio.

No se observaron cambios en los parámetros bioquímicos a lo largo del estudio. La presión arterial mostró un ligero descenso, de 4 mm de Hg en la presión sistólica y de 2 mm de Hg la diastólica. También se observó una ligera disminución en el peso (1,3 kg.).

Cincuenta y ocho pacientes (2,2%) refirieron crisis hipoglucémicas en la segunda visita, el 2,3% a los cuatro meses de tratamiento y el 1,2% a los seis meses.

DISCUSIÓN

Se han realizado muchos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se ha demostrado la eficacia de la acarbosa en el tratamiento de la diabetes tipo 2, unida a la dieta o al tratamiento con otros hipoglucemiantes orales o, en su caso, a la insulina. Pero una vez se ha probado la eficacia de un fármaco y ya se utiliza en la comunidad, es necesario disponer de datos en el ámbito en el que se usa, que reflejen lo que ocurre realmente en el paciente que lo toma en su vida diaria.

Por este motivo, el interés del presente estudio se centró no tanto en valorar la eficacia (aunque se observó una disminución tanto en la glucemia basal como en la postprandial y en la

HbA1c, tal como se ha hallado en ensayos clínicos controlados^(6,8,17)) como en estudiar la tolerancia y seguridad de la acarbosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados ambulatoriamente en el ámbito de la Atención Primaria, ya que es en este medio en el que se les suele tratar y en el que se suele utilizar la acarbosa.

La amplia muestra de pacientes incluidos en el estudio hace de éste uno de los mayores estudios realizados en el mundo a largo plazo con acarbosa. Se han hecho estudios en otros países como Estados Unidos⁽¹⁵⁾, Alemania^(9,14), México⁽¹¹⁾ o diversos países de Asia⁽¹⁸⁾; sin embargo, las distintas características de la población de estos países, así como los hábitos alimentarios⁽¹⁹⁾ y el estilo de vida en España, que tanto influyen en el correcto tratamiento y control de la diabetes, hacen que sea importante disponer de datos amplios en nuestro país.

La tolerancia al tratamiento con acarbosa fue buena ya que más del 70% de los pacientes no presentó ningún EI. Estos resultados se asemejan a los de otros estudios a largo plazo en atención primaria en otros países. Otros autores han hallado incluso valores superiores: Spengler y Cagatay⁽⁹⁾ hallaron que el 78,6% de los pacientes que incluyeron en su estudio no presentaron EI; en el estudio realizado por Torres et al.⁽¹¹⁾ en México esta cifra fue del 75%; y en el que realizó Mertes⁽¹⁴⁾ en Alemania, con pacientes tratados durante dos años, sólo el 7,5% de los pacientes tratados refirió EI relacionados con la acarbosa. Estos resultados contrastan con los que se han descrito en algunos ensayos clínicos controlados en los que las cifras de pacientes que sí presen-

tan EI puede llegar a ser incluso superior al 60%^(6,17, 20).

El porcentaje de pacientes que presentó crisis hipoglucémicas disminuyó a lo largo del estudio; este dato está en la línea de estudios anteriores que indican que la utilización de la acarbosa junto a la dieta o junto al tratamiento con sulfonilureas mejora el control del paciente diabético sin favorecer la aparición de hipoglucemias⁽²¹⁾.

Los EI registrados en este estudio se relacionaron principalmente con la tolerancia al fármaco y se localizaron en su mayoría en el tracto gastrointestinal, como reflejo del mecanismo de acción de la acarbosa: al principio del tratamiento con acarbosa, la fermentación de los carbohidratos sin digerir en el intestino grueso produce a menudo flatulencia, meteorismo, distensión abdominal y diarrea; con el tiempo se produce una adaptación de la actividad enzimática intestinal y los EI disminuyen o desaparecen. Efectos de este tipo son los que se han descrito en la literatura^(5,9,11,13,15,18). Estos EI, tal como se ha demostrado también en otros estudios, disminuyeron con el empleo prolongado del fármaco (se pasó del 21,5% de pacientes con EI a los dos meses de tratamiento al 10,8% a los seis meses). Mertes⁽¹⁴⁾, en un estudio en el que realizó un seguimiento de los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con acarbosa durante dos años, destaca la escasa incidencia de efectos adversos y que el número de abandonos por esta causa es también menor a medida que aumenta el tiempo de tratamiento con este fármaco. Por este motivo, es importante que el paciente conozca que con el tiempo los EI disminuyen e incluso desaparecen⁽¹⁵⁾. Es también importante, pa-

ra minimizar su aparición, que el tratamiento se inicie con dosis bajas y que posteriormente se aumente progresivamente hasta la dosis de mantenimiento de 100 mg tres veces al día⁽⁹⁾.

La eficacia de la acarbosa en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se ha probado en numerosos ensayos clínicos. La aparición de efectos indeseables depende de la dosis, de la duración del tratamiento y de la dieta que sigue el paciente⁽¹⁷⁾ y disminuye en frecuencia e intensidad a lo largo del tratamiento⁽¹⁴⁾. Los resultados de este estudio así lo corroboran. La acarbosa, por tanto, junto a la dieta o a la dieta y otros hipoglucemiantes orales, es un fármaco útil en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria ya que es bien tolerada y puede mejorar el control glucémico del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer su colaboración en el estudio a los 343 médicos que formaron parte del Grupo Español para el Estudio de la Acarbosa en Atención Primaria. También agradecen al Dr. A. Cobos su participación en el análisis de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boix Martínez R, Casado Vicente V. La responsabilidad de la atención al paciente diabético: ¿especialista, médico de familia? *Aten Primaria* 1996;**18**:1-2.
2. Fernández de Mendiola Espino J, Iza Padilla A, Lasa Beitia I, Ibáñez Pérez F, Aguirrezabala Jaca JR, Aizpuru Barandiarán M, et al.

- Evaluación de la población diabética tipo II atendida en un equipo de atención primaria. *Aten Primaria* 1996;**17**:432-436.
3. Méndez Fernández JA, López Rodríguez I, Rábade Cacharrón JM, Garza Vázquez M, Montiel Carracedo MD, López Quintela A, et al. La acarbose en el tratamiento ambulatorio a largo plazo de pacientes con diabetes tipo 2 en el medio rural. *Av Diabetol* 1999;**15**:66-71.
 4. Sambola Ayala A. Líneas de investigación en diabetes. *Aten Primaria* 1993;**12**:61-62.
 5. Zurro Hernández J, Ergueta Martín P, Fernández Martínez MI, Hinojosa Mena-Bernal MC, Villar Bonet A, González Sarmiento E. Estudio de la tolerancia digestiva a la acarbose en 202 pacientes con DM tipo II. *Av Diabetol* 1997;**13**:116-119.
 6. De Leiva A, Piñón F, Tébar J, Escobar-Jiménez F, de la Calle H, Herrera-Pombo JL, et al. Eficacia clínica y tolerancia de la acarbose en el tratamiento de pacientes diabéticos no dependientes de la insulina (tipo II). *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:368-371.
 7. Piñol C, Guardiola E, Soler J, Cano F, Hernández Mijares A, Jiménez A, et al. A double blind, randomised, placebo controlled study to assess the maximum insulin dose reduction achieved with acarbose in the treatment of insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Diab Nutr Metab* 1998;**11**:242-248.
 8. Escobar-Jiménez F, de Leiva A, Piñón F, Soler J, Tebar J, Sancho MA, et al. Eficacia clínica y tolerancia de la acarbose en el tratamiento de pacientes dependientes de la insulina (tipo I). *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:488-491.
 9. Spengler M, Catagay M. The use of acarbose in the primary-care setting: evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance study. *Clin Invest Med* 1995;**18**:325-331.
 10. Braun D, Schoenherr U, Mitzkat HJ. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes. A double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab* 1996;**3**:275-280.
 11. Torres A, Orrantía R, Poo JE, Rivera MR, Comité de Asesoría Bayer en Diabetes. Eficacia y tolerabilidad de acarbose en pacientes diabéticos no insulino dependientes. Estudio de farmacovigilancia multicéntrico. *Rev Endocrinol Nutrición* 1996;**4**(2):36-42.
 12. Baron A, Neumann C. PROTECT interim results: a large multicenter study of patients with type II diabetes. *Clin Ther* 1997;**19**:282-295.
 13. Mackay F, Wilton LV, Pearce G, Freemantle S, Mann RD. Acarbose and gastrointestinal intolerance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;**6**(supl 2):S19.
 14. Mertes G. Efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 2-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**40**:63-70.
 15. Buse J, Hart K, Minasi L, PROTECT Study Group. The PROTECT study: final results of a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 1998;**20**:257-269.
 16. Rubio Pérez MD, Hernández Vázquez A, Pintor Toro J, Peláez Vega C, Sastre Espino M, Sánchez Valiente C, Canaleda Sánchez JA, Escobar Fernández M, Blanco Aparicio J, Gómez Gómez M, et al. El papel de los inhibidores de la alfa glucosidasa (IAG) en el control metabólico de los pacientes diabéticos. Estudio multicéntrico en el medio rural. *Av Diabetol* 1995;**11**:35-42.
 17. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1988;**35**:214-243.
 18. Chan JCN, Chan KWA, Ho LLT, Fuh MMC, Hom LC, Sheaves R, et al. An Asian multicenter trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998;**21**:1058-1061.
 19. Gil E, Guardiola E. Efecto de la acarbose sobre la glucemia y la secreción de hormonas pancreáticas inducida por comidas habituales en España. *Rev Clin Esp* 1992;**191**:416-421.
 20. Arroyo Anies MP. La acarbose en el tratamiento del paciente diabético. *FMC Formación Med Continuada Aten Primaria* 1994;**1**:310-316.
 21. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycemia. *Eur J Clin Invest* 1994;**24**(Supl 3):40-44.

La Diabetes Mellitus 2: una visión de conjunto

La diabetes es una alteración del metabolismo de la glucosa cuyo efecto más evidente es la hiperglucemia, pero que se asocia muy frecuentemente con complicaciones vasculares graves haciendo que los pacientes diabéticos tengan una peor calidad de vida y una menor esperanza de vida que los no diabéticos, especialmente si no se controla de una manera adecuada.

El número exacto de diabéticos en España es desconocido, pero a través de estudios parciales se calcula que éste puede ser aproximadamente de 2 millones, incluyendo un gran número de ellos que desconoce que es diabético⁽¹⁾.

Fundamentalmente hay dos tipos de diabetes: diabetes tipo 1 y tipo 2. La diabetes tipo 1 es debida a la disminución drástica de insulina (la hormona que regula el metabolismo de la glucosa en el organismo), mientras que la diabetes tipo 2 (el 90% de todos los casos de diabetes) tiene su causa en dos factores fundamentalmente: la resistencia a la insulina y el déficit relativo de ésta⁽²⁾.

El riesgo de padecer diabetes tipo 2 se incrementa por una serie de factores, principalmente la obesidad y la edad.

Los diabéticos tipo 2 tienen en general un índice de masa corporal superior a la población general, típicamente presentan una obesidad “tipo manzana”, por acúmulo de grasa en la zona abdominal. Este es un riesgo que va en aumento, sobre todo en poblaciones de mayor desarrollo, debido a cambios dietéticos con mayor aporte energético y a una disminución de la actividad física⁽³⁾.

Generalmente la diabetes tipo 2 se diagnostica en personas de más de 40 años, aumentando la prevalencia con la edad⁽⁴⁾.

Existe además un componente genético, puesto que la diabetes tipo 2 se diagnostica en muchas ocasiones en varios miembros de una misma familia, y tiene una incidencia mayor en algunos grupos étnicos y, un componente relacionado con los cambios dietéticos ya comentados^(2,3).

La diabetes tipo 2 en su comienzo es habitualmente asintomática. Actualmente se diagnostica en revisiones médicas o en personas que tienen otras patologías asociadas, tales como hipertensión o dislipemias.

Esta enfermedad se asocia frecuentemente con patologías vasculares, que la mayoría de las veces son graves, distinguiéndose la microangiopatía que puede producir ceguera, insuficiencia renal y neuropatía periférica y la macroangiopatía que puede desencadenar isquemia cardíaca, ictus y fenómenos isquémicos en los miembros, llevando en muchas ocasiones a la amputación.

La terapia se basa fundamentalmente en un cambio del estilo de vida, dietético y de actividad física, y en el tratamiento farmacológico de la propia diabetes y de los factores de riesgo y complicaciones asociados.

A pesar de todo ello, la enfermedad es evolutiva y para conseguir un adecuado control es necesario la combinación de diferentes tipos de fármacos e insistir en el cambio del estilo de vida.

El tratamiento ideal del paciente diabético debería conseguir los siguientes objetivos⁽⁵⁾:

- Ausencia de síntomas atribuibles a la diabetes.
- Prevención de las complicaciones agudas.
- Prevención de la enfermedad microvascular y neuropática.
- Reducción del riesgo de enfermedad macrovascular hasta el grado existente en la población no diabética.
- Esperanza de vida igual a la de los individuos no diabéticos.

Estos objetivos, actualmente, no son alcanzables de modo total, por lo que se hace necesario una concienciación de los pacientes diabéticos de la importancia del cambio del estilo de vida y cómo puede mejorar este cambio su enfermedad y pronóstico, el desarrollo de nuevos fármacos con me-

canismo de acción diferente a los actuales y el establecimiento de nuevas estrategias en la terapia de esta enfermedad.

En este sentido es interesante señalar el desarrollo de un nuevo fármaco, Rosiglitazona, con un mecanismo de acción distinto del resto de los anti-diabéticos existentes, ya que actúa estimulando el receptor nuclear PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisoma).

La activación de este receptor origina un aumento de la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos debido a un incremento de la sensibilidad a la insulina y, como consecuencia, una mejoría tanto en el control metabólico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, como en la función de la célula β pancreática⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goday, A y Serrano Ríos, M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; **102**: 306-315.
2. Beck-Nielsen, H and Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1994; **94**: 1714-1721.
3. Groop, LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999; **1** (Suppl 1): S1-7.
4. Zimmet PZ. Diabetes – definitions and classification. *Med Int* 1997; **25**: 1-3.
5. Lebovitz HE. Objetivos del tratamiento. En Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. Harold E. Lebovitz, /MD ed. 3ª Edic. Medical Trends SL. 1998. Pág. 1-3.
6. Barman Bolfour SA and Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999, **57** (6): 921-930.

Osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2

M. Tagle, J. Guarnizo, F. Gómez, L. Alava

Servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia: Dr. Marino Tagle, Castilla 09-01-3383, Guayaquil, Ecuador.

Aceptado para publicación: Julio 2000.

RESUMEN: El objetivo de este estudio fue evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 y compararla con la de mujeres postmenopáusicas sin esta patología (controles), de similar edad e índice de masa corporal (IMC) y reclutadas de la misma región geográfica.

Formaron parte del estudio 69 mujeres menopáusicas sin terapia hormonal de reemplazo, que fueron clasificadas en dos grupos según tuvieran o no diagnóstico de DM tipo 2.

Grupo I: 33 mujeres con DM tipo 2; edad: $65,3 \pm 8,3$ años; IMC: $26,6 \pm 4,6$ Kg/m²; edad de instalación de la menopausia: $41,5 \pm 10,3$ años; años de postmenopausia: $22,4 \pm 10,7$; duración de DM: $19,8 \pm 15,7$ años.

Grupo II: n = 36; edad: $62,7 \pm 9,7$ años; IMC: $26,7 \pm 3,9$ Kg/m²; edad de instalación de la menopausia: $43,9 \pm 10,0$ años; años de postmenopausia: $17,4 \pm 11,6$; sin DM conocida.

Medimos la DMO por DEXA a nivel de columna lumbar (L2-L4) y cuello de fémur.

Encontramos que en el grupo I la totalidad de las mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 tuvieron osteoporosis de columna lumbar (CL), el 30% osteoporosis de cuello femoral (CF) y el 70% osteopenia de CF. En el grupo II, el 92% de las mujeres postmenopáusicas sin DM tuvieron osteoporosis de CL, el 8% osteopenia de CL, el 44% osteoporosis de CF y el 56% osteopenia de CF (p = ns).

Un mayor porcentaje de osteoporosis se evidenció, a nivel de CL comparado con el CF (p < 0,01). Por el contrario, a nivel de cuello femoral se observó un porcentaje mayor de osteopenia comparado con la CL (p < 0,001).

En conclusión, este estudio demuestra que la pérdida de masa ósea es similar entre mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 y sus controles en ambas regiones analizadas.

PALABRAS CLAVE: Osteoporosis; Mujeres postmenopáusicas; Diabetes mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La masa ósea disminuye en la población normal tanto en hombres como en mujeres a partir de los 35-40 años, siendo esta disminución más acelerada y proporcionalmente mayor en las mujeres tras la menopausia⁽¹⁾. La menopausia es, junto con el envejecimiento, uno de los factores principales en el desarrollo de la osteoporosis y contribuye por ello a una mayor incidencia de fracturas de las mujeres ancianas.

Las alteraciones óseas en la diabetes mellitus (DM) se conocen desde hace tiempo, aunque su mecanismo de aparición no está totalmente aclarado, pero es un hecho reconocido que en la DM existen alteraciones esqueléticas que repercuten en la masa ósea⁽²⁾. Hay todavía muchas controversias sobre los niveles de densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo

de osteoporosis en los tipos 1 y 2 de DM. Algunos estudios, pero no todos, han reportado DMO baja en el tipo 1 de DM⁽³⁻⁹⁾. Por otro lado, hay estudios que muestran una más baja⁽¹⁰⁻¹²⁾, similar^(13, 14) o más alta⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ DMO en el tipo 2 de DM que en sujetos sin diabetes. Las causas presumibles de los diferentes valores de DMO en pacientes con tipo 1 y 2 de DM son desconocidas⁽²⁰⁾.

Si bien la disminución de la DMO que ocurre en las mujeres durante la postmenopausia está unánimemente aceptada, la influencia de la DM tipo 2 sobre la pérdida de masa ósea en este grupo poblacional no está claramente establecida. Por lo tanto, decidimos evaluar la DMO vertebral y femoral en mujeres postmenopáusicas con y sin DM de similar edad, índice de masa corporal (IMC) y años de postmenopausia, y reclutadas de la misma región geográfica.

TABLA I CARACTERÍSTICAS GENERALES DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON DM TIPO 2 Y CONTROLES

| | Con DM tipo 2 n = 36 | Controles n = 33 | p |
|---|-------------------------|---------------------|----|
| Edad (años) | 62,3 ± 8,3 | 62,7 ± 8,3 | NS |
| IMC (Kg/m ²) | 26,6 ± 4,6 | 26,7 ± 3,9 | NS |
| Años de postmenopausia | 22,4 ± 10,7 | 17,4 ± 11,6 | NS |
| Edad de instalación de la menopausia (años) | 41,5 ± 10,3 | 43,9 ± 10 | NS |
| Duración de la diabetes (años) | 19,8 ± 15,7 | | |

DM: Diabetes mellitus; IMC: Índice de masa corporal.

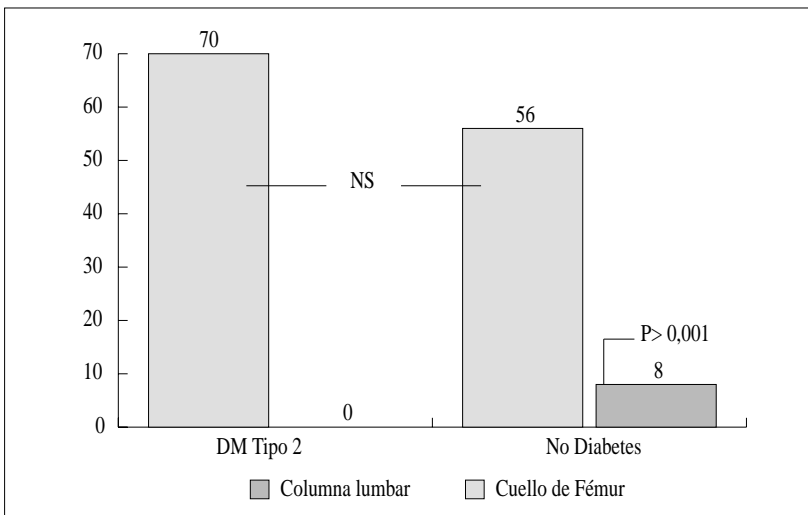


Figura 1. Porcentaje de osteopenia en mujeres postmenopáusicas con DM y controles.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Formaron parte del estudio 69 mujeres postmenopáusicas sin terapia hormonal de reemplazo; las mismas fueron clasificadas en dos grupos según tuvieran o no diagnóstico de DM tipo 2 (Tabla I). El grupo I estuvo formado por 33 mujeres con DM tipo 2; edad: 65,3 ± 8,3 años; IMC: 26,6 ± 4,6 Kg/m²; edad de instalación de la menopausia: 41,5 ± 10,3 años; años de

postmenopausia: 22,4 ± 10,7; duración de DM: 19,8 ± 15,7 años. El grupo II o control estuvo formado por 36 mujeres; edad: 62,7 ± 9,7 años; IMC: 26,7 ± 3,9 Kg/m²; edad de instalación de la menopausia: 43,9 ± 10,0 años; años de postmenopausia: 17,4 ± 11,6; sin DM conocida.

El diagnóstico de DM se realizó siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes⁽²¹⁾ y el de osteopenia y osteoporosis se basó en los criterios de la Organización

Mundial de la Salud⁽²²⁾. Medimos la DMO por absorciometría fotónica dual, a nivel de la columna lumbar (L2-L4) y cuello de fémur con un equipo de energía biofotónica con fuente de gasolúneo (Norland).

Para el análisis estadístico utilizamos la t de Student.

RESULTADOS

Encontramos que en el grupo I la totalidad de las mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 tuvieron osteoporosis de columna lumbar (CL), el 30% osteoporosis de cuello de fémur (CF) y el 70% osteopenia de CF.

En el grupo II, el 92% de las mujeres postmenopáusicas sin DM tuvieron osteoporosis de CL, el 8% osteopenia de CL, el 44% osteoporosis de CF y el 56% osteopenia de CF (p = ns). A pesar de diferencias numéricas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de osteoporosis y osteopenia en CL y CF entre los grupos I y II (Figs. 1 y 2).

Un mayor porcentaje de osteoporosis se evidencia a nivel de CL comparado con el CF (p < 0,01). Por el contrario, a nivel de CF se observó un porcentaje mayor de osteopenia que en la CL (p < 0,001).

DISCUSIÓN

Los mecanismos patogénicos implicados en las alteraciones óseas producidas por la DM, aunque insuficientemente conocidos, son: pérdida de calcio urinario aumentada, absorción intestinal de calcio disminuida, metabo-

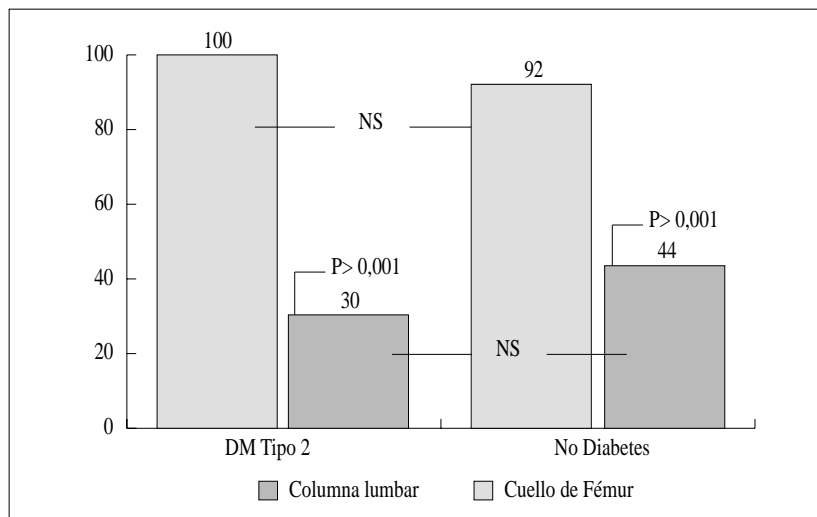


Figura 2. Porcentaje de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con DM y controles.

lismo del colágeno anormal, microangiopatía de los capilares óseos y disfunción primaria del osteoblasto.

La insulina es necesaria para una mineralización ósea normal, por lo que sus alteraciones condicionan un crecimiento esquelético y mineralización incompletos, hechos que se ponen más de manifiesto en la niñez y adolescencia, con detrimento del pico de masa ósea.

Esto explicaría por qué los pacientes con DM tipo 1, con deficiencia insulínica, tienen una DMO significativamente más baja que aquellos con tipo 2 o sujetos sin DM. En el tipo 2 de DM, por el contrario, el mecanismo patogénico más importante en la evolución natural de la enfermedad parece ser la resistencia a la insulina y no la deficiencia de esta hormona⁽²³⁾. Además, el inicio del desorden generalmente ocurre después de los 30 años, edad en la cual el pico de masa ósea se ha alcanzado. Estos hechos justificarían no encontrar diferencias en cuanto a los niveles de DMO en sujetos con DM tipo 2 al compararlos con pobla-

ción sin DM. No obstante, no hay acuerdo unánime en este sentido. Así, G. Isaia y cols.⁽¹⁰⁾, F. Gregorio y cols.⁽¹¹⁾ y D.J. Kwon⁽¹²⁾ encontraron una DMO más baja; M. Wakasugi y cols.⁽¹³⁾ y M. Sosa y cols.⁽¹⁴⁾, una DMO similar; y E. Barret-Connor y cols.⁽¹⁵⁾, U. Rishang y cols.⁽¹⁶⁾, P.L. Van Dacle y cols.⁽¹⁷⁾ y R.P. Stolk y cols.⁽¹⁸⁾, una DMO más alta en sujetos con DM tipo 2 que en controles.

En nuestro estudio, tanto las mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 como aquellas sin esta patología no se diferenciaron estadísticamente en el porcentaje de osteoporosis y osteopenia en columna lumbar y en cuello de fémur, confirmando resultados parecidos pero contradiciendo otros. Las discrepancias pueden ser explicadas por diferencias metodológicas y diversos criterios de selección de pacientes. Por ejemplo, en el estudio de Rotterdam⁽¹⁷⁾, que mostró una más alta DMO en sujetos con DM tipo 2, muchos de los pacientes tuvieron una DM de corta duración y relativamente leve; mientras

en nuestros pacientes la DM fue de larga duración (aproximadamente 20 años) y todas recibían tratamiento farmacológico con insulina o drogas orales. Una de las ventajas de nuestro estudio fue que comparamos el porcentaje de osteoporosis y osteopenia en mujeres con DM tipo 2 y controles de similar edad, IMC y años de postmenopausia, evitando así la influencia de algunos de estos factores en un determinado grupo que pudiera interferir en la valoración final de los resultados.

Cabe resaltar el alto porcentaje de osteoporosis en columna (hueso trabecular) en la población estudiada (100% en el grupo de mujeres con DM tipo 2 y 92% en el grupo sin DM), explicable quizá porque la pérdida de masa ósea antes de los 60 años se realiza primeramente en el hueso trabecular⁽²⁴⁾, que es el principal constituyente de la columna y por la falta de terapia hormonal de reemplazo (THR) en las mujeres de nuestra serie. Con la disminución de los estrógenos aumenta la resorción ósea, lo que se traduce en una elevación de la calcemia, disminución de la PTH, de la hidroxilación de la vitamina D y, por ende, menor absorción de calcio. Luego, de este menor ingreso de calcio por vía intestinal, se estimula la salida de PTH con el consiguiente aumento de la resorción ósea como una manera de mantener el calcio sérico en niveles normales^(25, 26). Otro factor favorable para la alta prevalencia de osteoporosis en la población estudiada es que la edad media de instalación de la menopausia fue de alrededor de 42 años, es decir, baja. Si tomamos en cuenta la pérdida de masa ósea por año asociada a la menopausia, es probable que al no haberse

tomado medidas adecuadas de prevención como la THR, la mayoría presentó osteoporosis a la edad de 60 a 65 años.

En conclusión, este estudio muestra que la pérdida de masa ósea es similar entre mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 y sus controles en ambas regiones analizadas, y que la temprana edad de instalación de la menopausia y la falta de medidas preventivas como la THR, probablemente incidieron en el alto porcentaje de osteoporosis, principalmente de tipo trabecular.

BIBLIOGRAFÍA

- Muzzo S. Factores condicionantes de la mineralización ósea. *Rev Med Chile* 1996;**14**:40-46(S).
- Rapado A, Soñé del Monte V, López-Gavilanez E. Repercusión fisiopatológica de la diabetes mellitus en el hueso. En: *Diabetes Mellitus y Hueso*. Editores Médicos. Madrid, 1991; 3-27.
- Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988;**37**:8-12.
- Mathiassen B, Nielsen J, Johansen JS, Hartwell D, Ditzel J, Rodbro P y cols. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabetes Complications* 1990;**4**:145-149.
- Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990;**227**:325-327.
- Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Oxford* 1994;**41**:289-293.
- Kayath MJ, Dib SA, Vieiaa JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994;**8**:97-104.
- Forst T, Pftzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H y cols. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;**12**:874-879.
- Muñoz Torres M, Jodar E, Escobar-Jiménez E, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;**58**:316-319.
- Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salamano G, Molinatti GM. Osteoporosis in type II diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1987;**24**:305-310.
- Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, Filippini P, Fumelli P. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the cause? *Diabetes Res Clin Pract* 1994;**23**:43-54.
- Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, Kim JH, Lee JW, Kim SP, Lee HY. Bone mineral density of the spine using dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol Res* 1996;**22**:157-162.
- Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;**14**:29-33.
- Sosa M, Domínguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernández D, De Pablos P y cols. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996;**10**:201-205.
- Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992;**16**:3333-3337.
- Risshaug U, Birkeland KI, Falch JA, Vaaler S. Bone mass in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;**55**:257-262.
- Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, Birkenhager JC, Pools HA. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;**122**:409-414.
- Stolk RP, Van Deale PL, Pools HA, Burger Hofman A, Birkenhager JC, Lamberts SW, Grobbee DE. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone* 1996;**18**:545-549.
- Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 1996;**19**:1388-1392.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type I and 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:1196-1200.
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;**1**:S5-S19.
- World Health Organization. Report of a WHO Study Group. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. WHO Technical Report Series 843. Geneva, 1994.
- American Diabetes Association. Consensus Development. Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998;**21**:310-314.
- Zurita L. La osteoporosis: Problema de salud pública. *Rev Ecuat Ginecol Obstetr* 1999;**6**:7-8.
- Laboratorios Saval. Osteoporosis. *Materia Médica* 1998;**7**:3-8.
- Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *The Lancet* 1993;**27**:797-801.

Spontaneous intraindividual variability in plasma lipid levels over a median follow-up time of 2.67 years in type 2 diabetes mellitus

F. Relimpio, F. Losada, A. Pumar,
M.A. Mangas, F. Morales, F. Villamil,
R. Astorga

Servicio de Endocrinología. Area Universitaria
«Virgen del Rocío». Seville, Spain.

Correspondencia: Dr. Federico Relimpio
Unidad de Endocrinología, Centro de
Especialidades «Virgen de los Reyes», C/
Marqués de Paradas s/n, 41001 Seville, Spain.

Aceptado para publicación: Julio 2000.

ABSTRACT: We aimed at quantifying the spontaneous variability of plasma lipid levels over the medium term in type 2 diabetic patients not receiving lipid-lowering drugs. For this purpose, 250 type 2 diabetic patients belonging to an ongoing therapeutic clinic-based cohort and not receiving lipid-lowering drugs were followed-up during 32.6 [22.06-42.7] months (median [minimum-maximum]). Total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and apo-B100 levels were measured, both at entry and at the end of the observation period. The whole study group was categorized into 6 groups having as cut-off levels 100 and 160 mg/dl for LDL-cholesterol and 200 mg/dl for triglycerides. As a group, there were no changes in the glycemic control along the follow-up, although the frequency of submission to insulin therapy rose from 42.4% at entry to 52% at the end. 2nd time point values (expressing them as a percentage of the baseline value) for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and apo-B100 levels were $103.1 \pm 13.82\%$, $110 \pm 23.8\%$, $100.4 \pm 56.5\%$, $103.6 \pm 21.6\%$ and $101.5 \pm 19\%$. 2.4% of patients had a greater than 25% spontaneous fall in total cholesterol, being that figure 4.4% for HDL-cholesterol, 23.2% for triglycerides, 6.8% for LDL-cholesterol and 6.4% for apo-B100. Likewise, 6% of them had a greater than 25% spontaneous rise in total cholesterol, being that figure 19.6% for HDL-cholesterol, 18.4% for triglycerides, 12.9% for LDL-cholesterol and 7.6% for apo-B100. 160 patients out of the whole study group (64%) could be classified in the same LDL-cholesterol/triglyceride category in the 2nd time point evaluation. No clinical or biochemical variable had a statistically significant relationship with lipid changes. Thus, this study shows considerable intraindividual variability in plasma lipid levels over a period of 2-3 years in type 2 diabetic patients not taking lipid-lowering drugs.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus; LDL-cholesterol; HDL-cholesterol; Apo-B100 levels; Triglycerides.

INTRODUCTION

Epidemiological studies have recognized hypercholesterolemia⁽¹⁾ and diabetes⁽²⁻⁴⁾ as independent risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease in the general population. Type 2 diabetes, the world-wide most frequent type of diabetes, accounts mainly for the diabetes-associated increased cardiovascular risk. Diabetes itself is currently believed to be part of a broader pathophysiological constellation, the so-called metabolic syndrome^(5, 6). This entity, explained mainly by insulin resistance, would associate a group of seemingly independent cardiovascular risk factors in a widely-spread and increasingly emerging situation that would explain quite a deal of cardiovascular morbimortality, both in developed countries and in the developing world. The metabolic syndrome would be associated to a character-

istic type of dyslipidemia, whose main features are hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels⁽⁷⁻⁹⁾. Both excessive synthesis (driven by an excessive non-esterified fatty acids influx to the liver)⁽¹⁰⁾ and insufficient clearance of triglyceride-rich plasma lipoprotein particles⁽¹¹⁾ would account for the above-said phenotypic abnormalities. Excessive permanence in serum of those particles could indeed be a promoter for early atherogenesis⁽¹²⁾.

Large prospective and randomized clinical trials have put forward the advantages of lipid-lowering therapy in terms of cardiovascular protection, both in secondary^(13, 14) and in primary prevention⁽¹⁵⁾. Data concerning diabetic patients recruited into one of such trials have been published separately, underlining the general rule upon this special group of patients⁽¹⁶⁾. The evidence favoring hypercholesterolemia detection and treatment in the general po-

pulation has been so compelling as to make the NCEP delineate very specific cut-off levels and goals in terms of LDL-cholesterol⁽¹⁷⁾. Recent evidence has also put forward that diabetes by itself confers a cardiovascular risk of the same magnitude than a previous coronary event in a non-diabetic patient⁽¹⁸⁾. So, it was claimed that LDL goals in diabetic patients free from coronary artery disease should be just as aggressive as they are already in non-diabetic patients having overt coronary artery disease (that is to say, strive for a lower than 100 mg/dl LDL-cholesterol level)⁽¹⁸⁾. The recently published *Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus* (European Diabetes Policy Group)⁽¹⁹⁾ considers a greater than 115 mg/dl LDL-cholesterol level an indication for treatment with statins (in the absence of overt CHD). Notwithstanding, precise data are lacking about the number of LDL-determinations (and the time interval between them) needed to dictate the life-long need of such drugs. Spontaneous oscillation in such parameters and their relationships with other clinical variables in diabetic patients are largely unknown and would therefore have important clinical as well as cost repercussions.

The present study was designed to quantify the spontaneous variability of plasma lipid profile over the medium term in type 2 diabetic patients not receiving lipid-lowering drugs.

PATIENTS AND METHODS

In 1995 we began a database comprising every clinically stable diabetic patient attending our out-patient en-

docrinology clinic. Both baseline and follow-up data have thus been registered concerning current therapy as well as biochemical and demographic variables. Patients have been reviewed sequentially, although clinical stability and adherence to the overall regimen have largely dictated the frequency of reviews. Each time a patient review has been held data were added to the database in a relational fashion. An early transversal description of some clinical and biochemical variables in this therapeutic cohort has already been published⁽²⁰⁾. For the purpose of the present study, every patient older than 40 included in our database before than July 1st 1996 and reviewed after April 1st 1998 was initially eligible. Only patients not being treated with lipid lowering drugs at baseline and having a plasma lipid profile estimation in both time points were further selected. Patients having type 1 or secondary diabetes, as well as cirrhosis of the liver were excluded, leaving a group of 401 type 2 diabetic patients. Those patients being treated with lipid lowering drugs in the 2nd time point evaluation (n = 144, 35.9%) were excluded for the analysis. In order to compute the LDL-cholesterol concentration by means of the Friedewald's expression⁽²¹⁾, only patients having a lesser than 300 mg/dl triglyceridemia were considered for analysis (n = 250). This study group was followed-up during 32.6 [22.06-42.7] months (median [minimum-maximum]). None of them was submitted to kidney-replacement therapy, two of them received postmenopausal hormonal therapy and other two had hypothyroidism treated with an appropriate dose of levothyroxine. The pre-

sence of hypertension was established if there was the need to take antihypertensive drugs or if resting recording yielding systolic blood pressure greater than 150 mmHg and/or diastolic blood pressure greater than 90 mmHg were confirmed. Height and weight were measured with the subjects wearing light clothes, without shoes. The body-mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height is square-meters.

Biochemical measurements

Blood samples for biochemical determinations were taken from an antecubital vein after a 10 hours fast, previously to morning drug intake/insulin administration. Blood glucose, creatinine and uric acid were measured by routine autoanalyser methods. Total serum cholesterol was analyzed by a fully-enzymatic method (CHOD-PAP®, Roche Diagnostics; normal values 150-250 mg/dl). HDL-cholesterol was measured after precipitation of VLDL and LDL with phosphotungstic acid and magnesium chloride. The Friedewald's expression was used to compute LDL-cholesterol⁽²¹⁾. Serum triglycerides were measured by an enzymatic method (GPO-PAP®, Roche Diagnostics; normal values 60-160 mg/dl). Apolipoprotein B100 levels were determined by immunoturbidimetric assay (Tina-quant^R Apolipoprotein B, Roche Diagnostics; normal values 66-133 mg/dl for males and 60-117 mg/dl for females). The urinary albumin excretion rate (UAER) was measured in overnight urine collections using laser immunonephelometry. HbA1c was measured by HPLC (non-diabetic range < 5.5%).

Patients were categorised by LDL-cholesterol and triglycerides using as cut-off levels 100 and 160 mg/dl for LDL-cholesterol as well as 200 mg/dl for triglycerides, thus leading to 6 different categories: 1) LDL-cholesterol greater than 160 mg/dl and triglycerides lesser than 200 mg/dl (LDL > 160); 2) LDL greater than 160 mg/dl and triglycerides greater than 200 mg/dl (LDL > 160 + HTG); 3) LDL between 100 and 160 mg/dl and triglycerides lesser than 200 mg/dl (LDL 100-160); 4) LDL between 100 and 160 mg/dl and triglycerides greater than 200 mg/dl (LDL 100-160 + HTG); 5) LDL lesser than 100 mg/dl and triglycerides lesser than 200 mg/dl (LDL < 100), and 6) LDL lesser than 100 mg/dl and triglycerides greater than 200 mg/dl (HTG). The HDL-cholesterol cut-off levels used were 35 mg/dl for males and 45 mg/dl for females.

Changes from baseline calculations

For HbA_{1c}, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and apo-B100 levels, changes from baseline were measured expressing the 2nd time point value as a percentage of the baseline value, by using the following expression:

$$\left[\frac{\text{Value at the 2}^{\text{nd}} \text{ time point} - \text{Value at baseline}}{\text{Value at baseline}} \right] \times 100 + 100$$

(quoted as %)

That is to say, should the value at the end be the same than the one observed at entry, the corresponding figure would be 100%. Should be a 25% increase upon the baseline value, the corresponding figure would be 125%. Should be a 25% fall respect the ba-

TABLE I CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES FOR THE STUDY GROUP AT BASELINE. QUANTITATIVE VARIABLES ARE EXPRESSED AS MEAN ± SD

| | |
|---|-------------------------------------|
| Gender (male/female, n, %) | 98 (39.2)/152 (60.8) |
| Age (years) | 63.6 ± 0.3 |
| Duration of diabetes (years) | 11.9 ± 9.4 |
| Hypertension (n, %) | 132 (52.8) |
| Insulin therapy (n, %) | 106 (42.4) |
| Laser-treated retinopathy (n, %) | 59 (23.6) |
| BMI (Kg/m ²) | 29.6 ± 4.7 |
| HbA _{1c} (%) | 7.09 ± 1.81 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 209.9 ± 33.6 |
| HDL-cholesterol (mg/dl) | 54.2 ± 13.4 |
| Triglycerides (mg/dl) | 132.2 ± 56.2 |
| LDL-cholesterol (mg/dl) | 129.6 ± 30.5 |
| ApoB100 (mg/dl) | 102.6 ± 22.5 |
| Uric acid (mg/dl) | 4.76 ± 1.36 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.88 ± 0.4 |
| UAER category (< 20, 20-50, 50-200 and > 200 µg/min, n, %)* | 94 (42.9)/92 (42)/21 (9.6)/12 (5.5) |

*Available only for 219 patients.

seline value, the corresponding figure would be 75%

Statistical analysis

Every quantitative variable is expressed as mean ± SD. Relationships between categorical values have been assessed by means of the Pearson's χ^2 test. Relationships between quantitative variables have been assessed by means of the linear correlation analysis (Pearson's r coefficient). Comparisons of quantitative variables between groups have been performed by means of t-tests. To test the influence of HbA_{1c} change upon plasma lipids, a two-way ANOVA with repeated measures has been performed. For this latter procedure, triglycerides were log-transformed although raw non-transformed data are presented to facilitate comprehension. All contrasts are two-tailed.

A $p < 0.05$ was considered significant. All statistical calculations were made by means of the statistical software package SPSS for Windows 9.0 by using a PC.

RESULTS

Baseline data

Baseline demographic and biochemical data of study group are shown in table I. After categorizing the study group by LDL-cholesterol and triglycerides, baseline frequencies for each category are shown in table II. A low HDL-cholesterol value was found in 45 patients (18%). This feature was more frequent in individuals having hypertriglyceridemia than in those lacking it (48.4 vs. 13.8%, Pearson's χ^2 : 21, 97, $p < 0.001$). Like-

TABLE II PATIENT CATEGORIZATION BY BASELINE AND 2nd TIME POINT LIPID PLASMA LEVELS (SEE TEXT FOR DETAILS). VALUES EXPRESSED ARE N AND % (BETWEEN PARENTHESIS) FOR EACH CATEGORY. FOR THE 2nd TIME POINT, N AND % ARE SHOWN BOTH AS A WHOLE (BOTTOM LINE) AND BY CLASSIFYING INDIVIDUALS BY BASELINE CATEGORY (% IN THIS CASE REFER TO THE BASELINE CATEGORY)

| Baseline (n,%) | | 2 nd time point evaluation (n, % of baseline category) | | | | | |
|-----------------|------------|---|-------------|-------------|-----------------|-----------|---------|
| | | LDL>160 | LDL>160+HTG | LDL 100-160 | LDL 100-160+HTG | LDL<100 | HTG |
| LDL>160 | 35 (14) | 16 (45.7) | | 17 (48.6) | 1 (2.9) | 1 (2.9) | |
| LDL>160+HTG | 3 (1.2) | 2 (66.7) | | 1 (33.3) | | | |
| LDL 100-160 | 146 (58.4) | 14 (9.6) | 5 (3.4) | 114 (78.1) | 2 (1.4) | 9 (6.2) | 2 (1.4) |
| LDL 100-160+HTG | 23 (9.2) | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 11 (47.8) | 8 (34.8) | 1 (4.3) | |
| LDL<100 | 38 (15.2) | | | 15 (39.5) | 2 (5.3) | 20 (52.6) | 1 (2.6) |
| HTG | 5 (2) | | | 2 (40) | | 1 (20) | 2 (40) |
| Whole group | 250 (100) | 34 (13.6) | 6 (2.4) | 160 (64) | 13 (5.2) | 32 (12.8) | 5 (2) |

wise, a statistically significant negative correlation was found between HDL-cholesterol and triglycerides (Pearson's r : -0.444, $p < 0.01$). No statistically significant relationship between baseline HbA1c values and either LDL/triglycerides category or HDL category was found (data not shown). Weak although statistically significant correlations were observed between baseline HbA1c values either with triglycerides (r : 0.202, $p < 0.01$), LDL-cholesterol (r : 0.139, $p < 0.05$) or apo-B100 (r : 0.238, $p < 0.001$). No statistically significant relationship between UAER category and either LDL/triglycerides category or HDL category was found (data not shown). Patients having low HDL-cholesterol values had greater BMIs than those not presenting that feature (31.55 ± 4.65 v.s. 29.29 ± 4.7 Kg/m², t -test, $p < 0.01$). Hypertensives had a greater frequency of either low HDL-cholesterol values or hypertriglyceridemia than normotensives (23.5 vs. 12%, Pearson's χ^2 : 5.55, $p < 0.05$ and 16.7 vs. 7.6%, Pearson's χ^2 : 4.68, $p < 0.05$, res-

pectively). In insulin-treated individuals the insulin dose was greater in those having low HDL-cholesterol values than in individuals not presenting such a feature (0.59 ± 0.26 vs. 0.45 ± 0.2 U/Kg, t -test, $p < 0.01$). Likewise, in this very subset the insulin dose was also greater in those individuals having hypertriglyceridemia than in those lacking such a feature (0.63 ± 0.21 vs. 0.46 ± 0.21 U/Kg, t -test, $p < 0.05$).

Longitudinal data

The 2nd time point evaluation was held 31.9 ± 4.2 months after the baseline evaluation. In this moment the percentage of patients submitted to insulin therapy was 52%. HbA_{1c} values observed in this moment ($7.27 \pm 1.76\%$) were not significantly different from baseline HbA_{1c} values (t -test for repeated measures). 2nd time point values (expressing them as a percentage of the baseline value) for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and apo-B100 levels were $103.1 \pm 13.82\%$, $110 \pm 23.8\%$, $100.4 \pm 56.5\%$, $103.6 \pm 21.6\%$ and $101.5 \pm$

19% (Fig. 1). 2.4% of patients had a greater than 25% spontaneous fall in total cholesterol, being that figure 4.4% for HDL-cholesterol, 23.2% for triglycerides, 6.8% for LDL-cholesterol, and 6.4% for apo-B100. Likewise, 6% of them had a greater than 25% spontaneous rise in total cholesterol, being that figure 19.6% for HDL-cholesterol, 18.4% for triglycerides, 12.9% for LDL-cholesterol, and 7.6% for apo-B100. Scatterplots presenting 2nd time point values vs. baseline values for each variable are shown in figure 2. Pearson's coefficients for these correlations were 0.652 for total cholesterol, 0.626 for HDL-cholesterol, 0.648 for triglycerides, 0.665 for LDL-cholesterol and 0.644 for apo-B100 ($p < 0.001$) in the four cases). Patient categorization by LDL/triglycerides in the 2nd time point evaluation, both as a whole group and classified by baseline categories, is shown in table II. 160 patients out of the whole study group (64%) could be classified in the same LDL/triglycerides category in the 2nd time point evaluation. 25 patients (10%) had a low

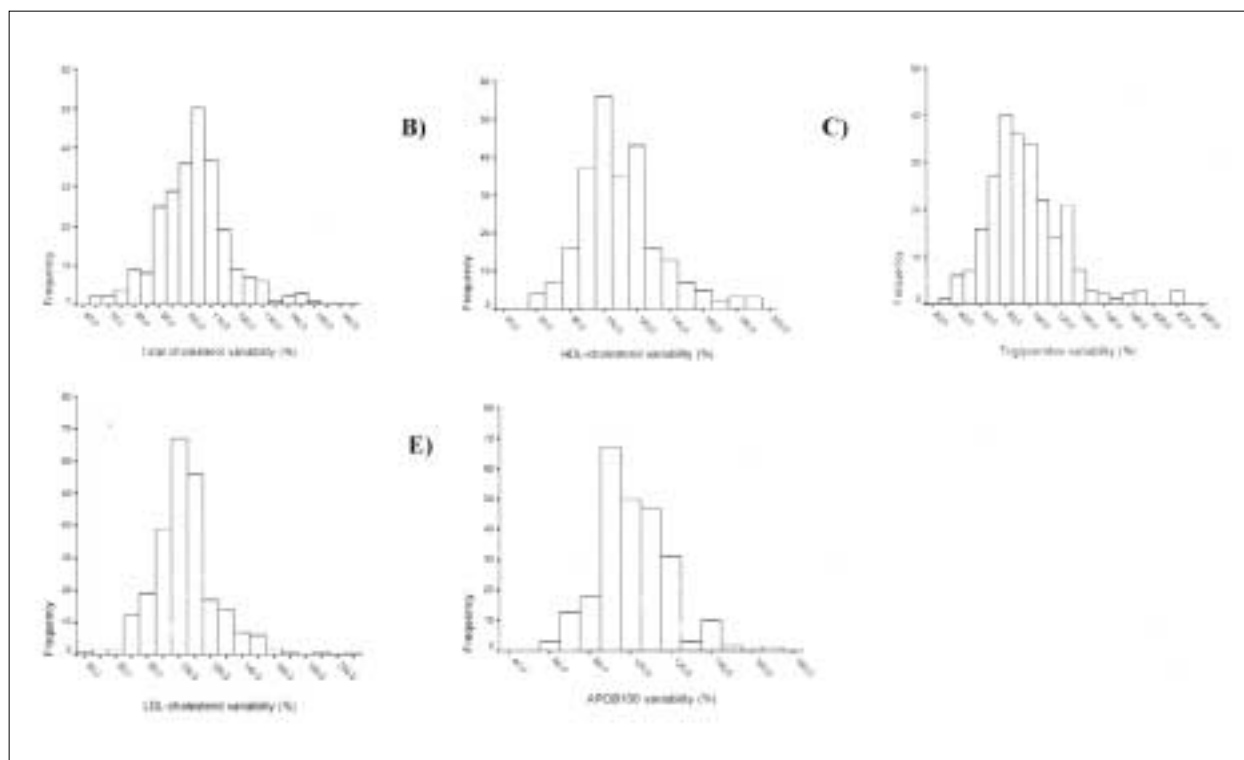


Figure 1. Changes from baseline (express in the 2nd time point value as a percentage of the baseline value) in total cholesterol, HDL, triglyceridemia, LDL, and apoB100 (lanes A, B, C, D and E, respectively). Means: 103.1, 110, 100.4, 103.6 and 101.5%; SDs: 13.82, 23.8, 56.5, 21.6 and 19% (respectively).

HDL-cholesterol value in this 2nd time point evaluation. As a group, 2nd time point HDL-cholesterol values were greater than at baseline (58.34 ± 14.58 vs. 54.23 ± 13.43 mg/dl, t-test for repeated measures, $p < 0.001$). Likewise, 2nd time point triglycerides were lower than at baseline (123.85 ± 57.84 vs. 132.22 ± 56.26 , t-test for repeated measures, $p < 0.01$). LDL-cholesterol and apo-B100 levels did not have any statistically significant change.

The study group was further categorized into three subsets: patients experiencing a fall in HbA_{1c} greater than 1% ($n = 55$), patients in whom the HbA_{1c} value had a change lesser than 1% ($n = 95$) and those exhibiting a rise in HbA_{1c} greater than 1% ($n = 76$). Baseline and 2nd time point data for

HbA_{1c}, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and apo-B100 values after such categorization are shown in table III. The influence of such a categorization upon plasma lipids was analyzed by two-way ANOVA for repeated measures (triglycerides were log-transformed for such a procedure). No statistically significant influence of such categorization was found for total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and apo-B100, although a borderline significant effect could be detected for triglycerides ($p = 0.054$). No statistically significant relationship was found between plasma lipids changes and either BMI, gender, hypertension, baseline UAER category, age, duration of diabetes, baseline uric acid levels or ba-

seline insulin dose (in insulin-treated individuals).

DISCUSSION

This longitudinal and observational study shows a considerable intraindividual spontaneous variability in plasma lipid levels over a follow-up of 2-3 years time in type 2 diabetic patients not taking lipid lowering drugs. This variability could not be attributed to any detectable factor.

This study has several biases and limitations. First of all, it has been performed upon a diabetes clinic-based cohort, consisting in patients referred to specialized care because of poor glycemic control. In second place, in

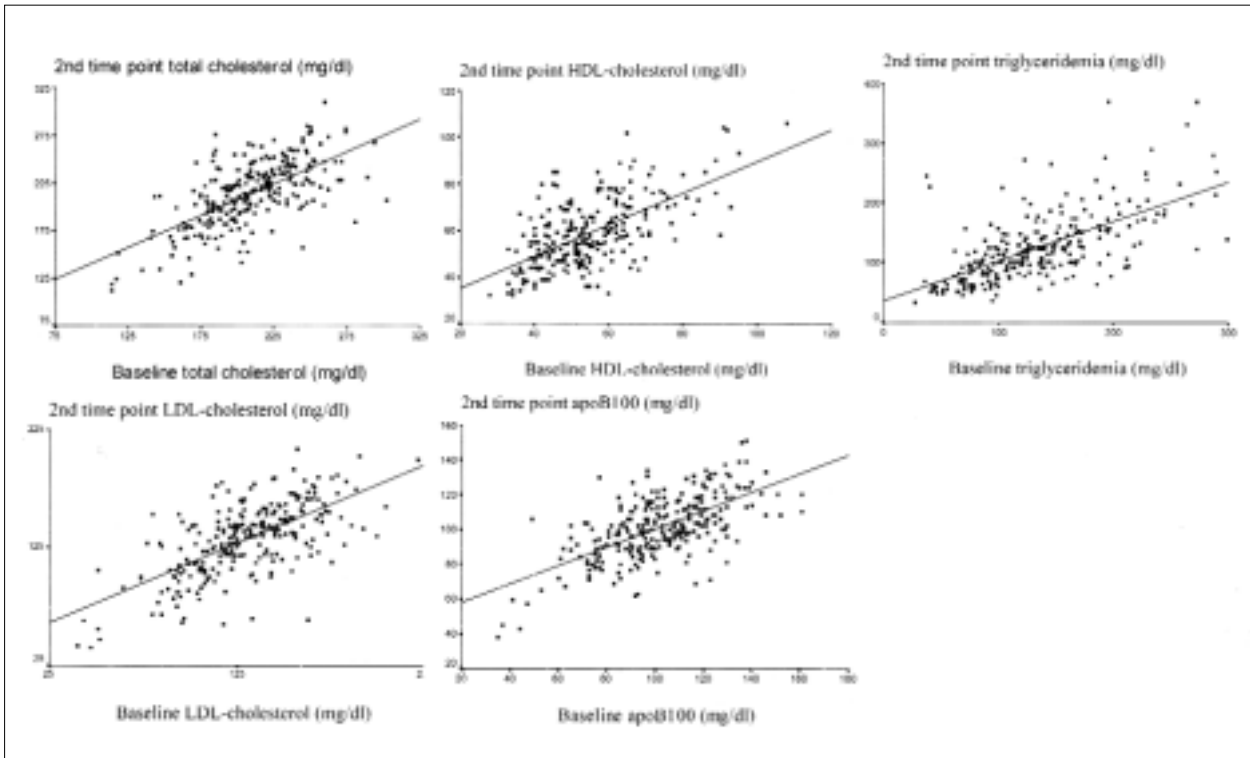


Figure 2. Scatterplots for the relationships between baseline and 2nd time point total cholesterol, HDL, triglyceridemia, LDL and apoB100 levels (respectively). Pearson's r: 0.652, 0.626, 0.648, 0.665 and 0.644 (respectively).

TABLE III BASELINE AND 2ND TIME POINT HbA1c, TOTAL CHOLESTEROL, HDL-CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES, LDL-CHOLESTEROL AND APOB100 AFTER CATEGORIZING PATIENTS ACCORDING TO HbA1c VARIATIONS (IMPROVED: GREATER THAN 1% FALL, UNCHANGED: LESSER THAN 1% VARIATION, WORSENERD: GREATER THAN 1% RISE). ANALYSIS MADE BY MEANS OF TWO-WAY ANOVA FOR REPEATED MEASURES (TRIGLYCERIDES WERE ANALYZED AFTER LOG-TRANSFORMATION). A STATISTICALLY SIGNIFICANT INFLUENCE OF GLYCEMIC CONTROL VARIATIONS WAS NOT OBSERVED FOR ANY VARIABLE EXCEPT A BORDERLINE SIGNIFICANT EFFECT UPON TRIGLYCERIDES (P = 0.054)

| Glycemic control | HbA _{1c} (%) | | Total cholesterol (mg/dl) | | HDL-cholesterol (mg/dl) | |
|------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Baseline | 2 nd time point | Baseline | 2 nd time point | Baseline | 2 nd time point |
| Improved (n=55) | 8.7±2.06 | 6.3±1.36 | 214.69±34.56 | 215.36±32.09 | 53.38±12.79 | 57.42±12.65 |
| Unchanged (n=95) | 6.72±1.44 | 6.87±1.49 | 207±31.32 | 213.14±35.12 | 54.31±13.48 | 59.77±15.21 |
| Worsened (n=76) | 6.4±1.3 | 8.46±1.69 | 210.32±37.56 | 214.64±38.43 | 54.7±13.34 | 57.92±15.22 |

| Glycemic control | Triglycerides (mg/dl) | | LDL-cholesterol (mg/dl) | | ApoB100 (mg/dl) | |
|------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|
| | Baseline | 2 nd time point | Baseline | 2 nd time point | Baseline | 2 nd time point |
| Improved (n=55) | 145.29±61.25 | 129.07±64.91 | 106.6±23.11 | 101.98±18.27 | 133.53±34.35 | 133.3±30.68 |
| Unchanged (n=95) | 127.15±55.1 | 114.91±53.01 | 100.06±21.21 | 99.43±17.67 | 127.51±28.59 | 130.08±29.36 |
| Worsened (n=76) | 130.21±55.51 | 131.67±57.29 | 101.37±24.63 | 102.67±20.19 | 129.99±31.02 | 130.53±34.61 |

order to avoid the confusing effect of lipid lowering drugs, only patients not

taking these drugs have been analyzed. In addition, in order to use the

Friedewald's formula for calculating LDL-cholesterol, only patients having

a lesser than 300 mg/dl triglyceridemia have been included. Such maneuvers led to a substantial loss of cases for analysis, leading to a likely underrepresentation of those patients harboring the most outstanding abnormalities in the plasma lipid profile. Taking into account that prescription in that period took specially in consideration the presence of clinical evidence of cardiovascular disease, the study design probably led also to a underrepresentation of patients having such conditions (to whom these drugs are specially directed).

Patients included in this therapeutic cohort were clinically stable, although they were submitted to changes in their treatment according to current clinical practice. An example of that is the increasing use of insulin therapy along the follow-up and the average stability of the glycemic control. Dietary recommendations and exercise counseling were given before entry and maintained along the follow-up. Antihypertensive treatment was modified according to subsequent needs, avoiding the use of high-dose thiazide diuretics or their combination with β -blockers.

The transversal study regarding baseline situation depicted an unfavorable scene. A very scarce frequency of optimal lipid profiles was observed. Type 2 diabetic patients are believed to have mainly hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels⁽⁷⁻⁹⁾. At baseline, patients included in this study had a relatively low frequency of such abnormalities. Instead, an intermediate LDL-cholesterol level (100-160 mg/dl, without hypertriglyceridemia) was the commonest profile. In any case, data proceeding from this diabetes clinic-ba-

sed therapeutic cohort are probably substantially different from that currently observed in newly diagnosed type 2 diabetic patients in the usual primary care setting. The transversal study also allowed the recognition of a series of relationships between low-HDL cholesterol, hypertriglyceridemia, obesity, hypertension and high insulin requirements probably explained in the setting of a variable-degree insulin resistance⁽⁶⁾. Baseline glycemic control had very weak to absent relationships with the plasma lipid levels. Likewise, the UAER lacked statistically significant relationships in that very sense, although study biases and their consequent underrepresentation of overt proteinuric patients could explain that finding.

As a group, the plasma lipid profile had a relative stability. Mild but statistically significant trends for the HDL-cholesterol to rise and triglycerides to fall were observed. LDL-cholesterol and apo-B100 levels did not experience any statistically significant change. Likewise, there were no major changes in the distribution of categories base on LDL-cholesterol and triglycerides. We have no obvious explanation for the HDL-cholesterol rise and triglycerides fall (even though a greater frequency of insulin therapy along the follow-up could be related)⁽²²⁾. In spite of such a group stability, the most remarkable outcome of this study is the spontaneous intraindividual variability in plasma lipid levels over the follow-up period. Such a finding can be readily appreciated by both the proportion of individuals exhibiting greater than 25% changes from baseline in lipid levels (specially in triglycerides) as well as taking into account the frequency of

change of LDL-cholesterol/triglycerides category.

Some modalities of antihyperglycemic therapy are associated with a partial correction of some pre-existing abnormalities in plasma lipid levels⁽²³⁾. The fact that an abnormal plasma lipid profile can be recognized in association with hyperglycemia and the observation that such abnormalities can disappear to a certain extent after successful antihyperglycemic treatment has led to the proposal of the existence of a «diabetic dyslipidemia»⁽²⁴⁾. Data presented herein reflect a weak-to-absent relationship between overall glycemic control and the plasma lipid profile in a therapeutic cohort consisting mainly in stable patients submitted to minor modifications in their therapeutic regimen (except the occasional shift from oral antidiabetic drugs to insulin therapy). In addition, even after patient categorization by change in glycemic control, an influence of HbA1c change upon lipids could not be detected. So, the data presented herein seem to deny the existence of a «HbA1c-related dyslipidemia», per se. No other clinical or biochemical variable had a significant relationship with oscillations of lipid levels.

It can be concluded that plasma lipids may change substantially in some type 2 diabetic patients over the medium term. Therapeutic policies directed to aggressive intervention against lipid plasma levels could contemplate, in the case of the mildest abnormalities, the possibilities of either short-term reassessing before introducing lipid-lowering drugs or temporary drug cessation to re-evaluate such drugs needed along the follow-up.

REFERENCES

1. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implication from a cohort of 361,663 men. *Lancet* 1986;**ii**:933-936.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;**2**:120-126.
3. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;**3**:463-524.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group MR. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434-444.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595-1607.
6. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and other atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;**14**:173-194.
7. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:160-178.
8. Taskinen MR. Hyperlipidaemia in diabetes. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1990;**4**:743-775.
9. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from de Framingham Study. *Am Heart J* 1985;**110**:1100-1107.
10. McKeigue PM, Laws A, Chen YD, Marmot MG, Reaven GM. Relation of plasma triglyceride and apoB levels to insulin-mediated suppression of non esterified fatty acids. *Arterioscler Thromb* 1993;**13**:1187-1192.
11. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA. Fasting hypertriglyceridemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**72**:934-944.
12. Patsch JR, Miesenbtsck G, Hopferwieser T, Hijiherger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch W. Relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromp* 1992;**12**:1336-1345.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383-1389.
14. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349-1357.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH. Prevention of coronary heart disease with paravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;**333**:1301-1307.
16. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;**20**:614-620.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;**269**:3015-3023.
18. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229-234.
19. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 1999;**16** (September).
20. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Molina J, Maynar A, Acosta D, Astorga R. Urinary albumin excretion rate and cardiovascular disease in Spanish type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;**36**:127-134.
21. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499-502.
22. Betteridge DJ. Lipids, diabetes and vascular disease: the time to act. *Diabetic Med* 1989;**6**:195-218.
23. Stern MP, Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP. Does glycaemic control of type II diabetes suffice to control diabetic dyslipidaemia? A community perspective. *Diabetes Care* 1992;**15**:638-644.
24. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Rev* 1995;**3**:408-422.

NOTA REMITIDA POR EL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Cambio de la concentración de los Viales de Insulina de 40 UI/ml a 100 UI/ml y de las correspondientes Je- ringas para su administración

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (IFD) recomiendan la armonización de la concentración de insulina en viales de 100 UI/ml.

Con la finalidad de aumentar la seguridad y armonizar con los distintos países de nuestro entorno europeo, el Ministerio de Sanidad y Consumo en colaboración con los distintos agentes implicados y teniendo en cuenta la experiencia en otros países ha acordado sustituir los viales de insulina de 40 UI/ml por viales de 100 UI/ml el 28 de Febrero de 2001, sin periodo de coexistencia de las dos concentraciones.

A partir del día 28 de Febrero de 2001 estarán disponibles en las Oficinas de Farmacia y Centros Sanitarios únicamente insulina en viales de 100 UI/ml. Esta circunstancia deberá tenerla usted en cuenta a la hora de planificar el tratamiento de sus pacientes entorno a la citada fecha.

Esta medida no tiene ninguna incidencia en la dosis prescrita, frecuencia de la administración, así como el tipo y marca de insulina que deberá inyectarse el paciente.

Le rogamos comunique a su paciente que:

1. A partir del 28 de Febrero de 2001, no estarán disponibles los viales de insulina de 40 UI/ml ni las jeringas graduadas para 40 UI/ml.
2. A partir del 28 de Febrero de 2001,

el farmacéutico solo suministrará a los pacientes viales de insulina de 100 UI/ml, así como jeringas graduadas para 100 UI/ml.

3. A partir del 28 de Febrero de 2001, los Centros Sanitarios sólo dispondrán de viales de 100 UI/ml y suministrarán únicamente jeringas graduadas para 100 UI/ml.
4. En el mercado existirán las siguientes jeringas para la administración de viales de insulina 100 UI/ml: 0,5 ml (capacidad 50 UI), 0,3 ML (capacidad 30 UI), 1 ml (capacidad 100 UI).
5. A partir del 28 de Febrero de 2001, los pacientes deberán entregar en las oficinas de farmacia los viales de insulina de 40 UI/ml. y las jeringas graduadas de 40 UI/ml que obren en su poder en el momento del cambio.
6. A partir del 28 de Febrero de 2001 los pacientes deberán entregar a su Centro Sanitario las jeringas graduadas para 40 UI/ml que no hayan sido utilizadas.

Es de capital importancia que las personas con diabetes que están utilizando viales de insulina sean informadas que, *en ningún caso deben utilizar las antiguas jeringas graduadas en 40 UI/ml para inyectarse insulina de 100 UI/ml;* o utilizar las nuevas jeringas calibradas en 100 UI/ml para inyectarse la insulina en viales de 40 UI/ml, que pudieran tener aún en su poder.

Para la correcta implantación del cambio es muy importante que cada médico participe activamente verificando que sus pacientes han recibido y asimilado la información.

Asimismo, debe tener en cuenta que el menor volumen de inyección conlleva una mayor duración para el pacien-

te de cada envase de insulina (hasta 2,5 veces más). Por lo tanto, deberá tener en cuenta esta mayor duración a la hora de prescribir el número de viales más adecuado para cada paciente.

Así por ejemplo, un paciente que actualmente requiere 4 viales de insulinas de 40 UI/ml al mes, con el mismo número de viales de 100 UI/ml y manteniendo la misma posología tendrá insulina para 2 meses y medio.

Por último, y en fechas próximas al cambio de concentración de los viales de insulina, se deberá prestar especial atención al stock existente en los botiquines de urgencia y en los de planta del centro sanitario. Esta circunstancia, también deberá tenerse en cuenta en relación a las jeringas para la administración de insulina de 100 UI/ml.

Los viales que se pasarán a 100 UI/ml serán todos los existentes en el mercado en el momento del cambio.

| Lilly | Novo-Nordisk |
|---------------------------|----------------------|
| Humulina NPH 10 ml | Insulatard NPH 10 ml |
| Humulina 10:90 10 ml | |
| Humulina 20:80 10 ml | |
| Humulina 30:70 10 ml | Mixtard 30:70 |
| Humulina 40:60 10 ml | |
| Humulina 50:50 10 ml | |
| Humulina Regular 10 ml | Actrapid 10 ml |
| Humulina Lenta 10 ml | Monotard 10 ml |
| Humulina Ultralenta 10 ml | Ultratard 10 ml |
| Humalog Lispro 10 ml | |

Este importante cambio, también será comunicado a las personas con diabetes a través de sus correspondientes asociaciones, así como a los farmacéuticos, educadores en diabetes y personal de enfermería a través de una campaña informativa.

Le agradecemos su colaboración en esta importante campaña que afecta a las personas con diabetes.

NOTA REMITIDA POR EL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

El 28 de Febrero del año 2001, entrará en vigor el cambio de viales de Insulina de 40 UI/ml a 100 UI/ml con el consiguiente cambio de jeringas graduadas para su administración. Por tanto, a partir de esta fecha, las oficinas de Farmacia y Centros Sanitarios, solamente dispondrán, para su dispensación, Insulinas en viales de 100 UI/ml y jeringas calibradas para 100 UI.

El motivo de este cambio se debe a que la presencia en el mercado de diferentes concentraciones de insulinas puede crear problemas al paciente en un mundo cada vez más global y abierto. Por otra parte, la mayoría de los países pertenecientes a la Unión Europea y no pertenecientes a la U.E., ya han llevado a cabo este cambio de concentración de insulinas en viales a 100 UI/ml.

En base a la experiencia adquirida en otros países del entorno europeo, se considera aconsejable efectuar el cambio sin periodo de coexistencia de las dos cocentraciones.

También hay que tener en cuenta que cada día son más los españoles que pasan periodos vacacionales en el ex-

tranjero pudiéndose producir conflictos de dosificación al no encontrar la concentración equivalente a la disponible en España.

Asimismo a España acuden cada año más turistas, algunos de los cuales precisan insulina y, la mayoría de estos, utilizan habitualmente la de 100 UI, requiriendo por tanto, continuar con esta pauta de tratamiento.

Este cambio de 40 UI/ml a 100 UI/ml, no modifica en ningún caso la dosis prescrita, la frecuencia de la administración así como el tipo y marca de insulina que se debe inyectar. La dosis de insulina en Unidades Internacionales es la misma pero el volumen a inyectar es menor, ya que la insulina de 100 UI/ml es dos veces y media más concentrada.

Este menor volumen a inyectar, conlleva una mayor duración para el paciente de cada envase de insulina, hasta dos veces y media más. Esta circunstancia, el médico la deberá tener en cuenta a la hora de prescribir el número de viales más adecuado para el paciente. Por ejemplo, si un paciente actualmente requiere cuatro viales de insulina de 40 UI/ml al mes, con el mismo número de viales de 100 UI/ml y manteniendo la misma dosificación, tendrá insulina para dos meses y medio.

En cuanto a las personas con diabetes que utilizan los sistemas de administración tipo pluma, no tendrán que hacer ningún cambio, ya que estos dispositivos utilizan insulina de 100 UI/ml.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, en colaboración con todos los agentes implicados, fabricantes de insulinas y jeringas, Comunidades Autónomas, Organizaciones profesionales sanitarias, Sociedades científicas, educadores en diabetes y Asociaciones de pacientes, ha puesto en marcha una campaña informativa, con el objetivo de que la implantación del cambio de concentración se lleve a cabo correctamente.

Para la implantación de este cambio existe un programa de actuaciones entre las que destaca, la elaboración de un tríptico informativo que se entregará al paciente por el médico especialista endocrinólogo, por el médico de Atención Primaria, cuando extienda la receta para su dispensación y por el farmacéutico cuando efectúe la dispensación de la insulina.

Asimismo, se ha previsto asistir y participar en los Congresos, Reuniones y/o Jornadas que tengan relación con la diabetes para informar directamente sobre el cambio.

NOTA REMITIDA POR LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA LA INVESTIGACIÓN Y AYUDA AL SÍNDROME DE WOLFRAM

¿Qué es la asociación española para la investigación y ayuda al síndrome de Wolfram?

Es una Asociación no gubernamental, constituida por personas que se ven afectadas por la enfermedad, familiares de estos, profesionales de la medicina y amigos que sentimos una motivación especial por conseguir una integración que suprima todas las trabas físicas y sociales relacionadas con el síndrome.

¿Cuáles son nuestros objetivos?

- Mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por el síndrome, y sus familiares.
- Conseguir que los familiares afectados por el SW tengan acceso a una información lo más completa posible sobre el estado actual del conocimiento de la enfermedad, evolución, pronóstico, y avances en el tratamiento de la enfermedad, ofreciendo la posibilidad de realizar estudios genéticos y obtener consejo preconcepcional.
- Facilitar la conexión entre personas afectadas, y colaborar en la formación de grupos de apoyo. Así mismo, proporcionar una atención integral e interdisciplinar.
- Conseguir una integración real que suprima todas las trabas físicas y sociales, logrando soluciones, si fuera el caso, de normalización familiar, escolar y laboral.
- Representar los intereses de las personas afectadas por el SW an-

te la Administración y las Instituciones.

- Propiciar el fomento de la investigación.
- Concienciar de la necesidad de un diagnóstico correcto desde el principio.
- Proporcionar una atención integral e interdisciplinar.

¿Quiénes nos apoyan y ayudan?

Para lograr todos estos objetivos contamos con el apoyo de múltiples doctores, un abogado, psicólogos y numerosas asociaciones de ayuda a otras enfermedades que ya están consolidadas, que por no hacer demasiado extensa esta carta no voy a nombrar, pero a las cuales yo personalmente les estoy sumamente agradecido.

Debo poner de relieve la gran ayuda recibida por parte del Dr. Jaime Rodríguez Sacristán, prestigioso psiquiatra, y del Dr. Santiago Durán, Catedrático de Endocrinología de la Facultad de Sevilla, el cual ha hecho publicaciones sobre este Síndrome.

Explicar en qué consiste el estudio genético y los beneficios que pueden derivarse de él. Las personas que lo deseen podrán realizárselo sin ningún problema y de una forma muy sencilla. Llevamos tiempo en contacto con varios equipos de investigadores especializados en el estudio del Síndrome de Wolfram. En Barcelona tenemos a la Dra. Virginia Nunes, que cuenta con uno de los laboratorios más prestigiosos de España. En Inglaterra está el doctor Timothy Barrett del Birmingham Children's Hospital, quien dirige a un equipo especializado en este Síndrome. Dada la importancia de los avances científicos que se están produciendo ú-

timamente, pensamos que merece la pena realizar mayor esfuerzo en este terreno con el fin de ayudar a que los investigadores puedan encontrar terapias cada vez más efectivas.

Estamos organizando la visita a España de algunos de los colaboradores de Tim Barrett, el experto inglés en el SW. Nuestra intención es que el equipo de trabajo de Tim, tanto del hospital como del laboratorio de genética de la Universidad de Birmingham, conocer de primera mano el trabajo de investigación que se está llevando a cabo en Inglaterra, y podremos ofrecerles todo nuestro apoyo para que las investigaciones den mucho fruto, pues para que los investigadores puedan realizar su trabajo, es imprescindible que les apoyemos. Las técnicas de la terapia génica han experimentado un gran avance en los últimos 10 años, y para algunas enfermedades, ya se han conseguido logros importantes. Nuestro objetivo es trabajar juntos para que el Síndrome de Wolfram pueda en su día, beneficiarse también de estas técnicas curativas.

Ejemplo de actividades realizadas

Hemos presentado un poster sobre el retraso en el diagnóstico en el Síndrome de Wolfram en el 1º Congreso Europeo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. En este congreso se pusieron a disposición de los asistentes, folletos de la Asociación y copias de tamaño A4 del poster (pareciendo tener bastante aceptación, ya que se agotaron). El 7 de marzo por petición de uno de los doctores que asistió al congreso, se presentó dicho poster en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla (Departamento de Pediatría).

En Mayo hemos presentado otro

poster en el Congreso Nacional de Endocrinología Pediátrica que se celebró en Málaga.

¿Cómo nos podeis ayudar?

Para poder conseguir que este proyecto salga adelante, es necesario que las personas afectadas decidan colaborar, pero la participación es voluntaria.

La idea es que todo el mundo saque provecho de ella, pero sin que nadie se sienta obligado a participar. Esto puede también ayudar a desarrollar el avance del estudio de la enfermedad y permitirá que doctores e investigadores, tengan más datos en sus manos para poder afrontar la enfermedad y mejorar el tratamiento de la misma.

Necesitamos la colaboración de todo aquel facultativo que tenga conocimiento de la existencia de una persona afecta de la enfermedad, si lo tiene a bien, colabore con nosotros, así como dichas personas afectas. Podeis poneros en contacto con la Dra. Esteban Bueno, Presidenta de la Asociación cuyo e-mail es: mbs09350@averroes.cica.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

D.P.

Provincia

NIF

Suscribame a:

Avances en Diabetología (4 números/año)

España

Resto países

4.050 Ptas.

4.700 Ptas.

24,3 Euros

28,2 Euros

Impuestos y gastos de envío incluidos.



Mediante talón nº
que adjunto

A través de mi cuenta
bancaria (cumplimento
autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros

Entidad

Nº Sucursal

D.C.

Calle

Población

D.P.

Provincia

C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Vds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por

Ediciones Ergon, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:

EDICIONES ERGON, S.A.

C/ Arboleda, 1

28220 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37

....., de de 2000

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2000