

S U M A R I O



NECROLÓGICA

Dr. Angel Brazales López (pág. 215)

REVISIONES

Desarrollo pondoestatural en el niño con diabetes mellitus tipo I

R. Luna, I. Rodríguez, J.M. Sierra, R.V. García-Mayor (pág. 217)

ORIGINALES

High reproducibility of K for assessment of first phase insulin secretion in healthy subjects

M. Puig-Domingo, A. Brito, J. Morales, R. Corcoy, A. García-Patterson, A. de Leiva (pág. 229)

Autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA-2 en diabetes tipo I: Valoración de kits comerciales para su detección

J.R. Bilbao, M.A. Busturia, R. Casamitjana, L. Castaño (pág. 233)

Estudio comparativo sobre prevalencia de ceguera entre una población diabética y una población control

(Estudio epidemiológico de campo en Badajoz)

F.M. Vizcaíno, E. Romero, E. Santos, A. Macarro, J. Fernández-Vigo (pág. 241)

NOTAS DE INTERES

Información 24 horas sobre el cambio de insulinas (pág. 249)

INDICES DE AUTORES E INDICES DE MATERIAS (pág. 250)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 4

Octubre-Diciembre 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

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 4

Octubre-Diciembre 2000

SUMARIO

NECROLÓGICA

Dr. Angel Brazales López 215

REVISIONES

Desarrollo pondoestatural en el niño con diabetes mellitus tipo I
R. Luna, I. Rodríguez, J.M. Sierra, R.V. García-Mayor 217

ORIGINALES

High reproducibility of K for assessment of first phase insulin secretion in healthy subjects
M. Puig-Domingo, A. Brito, J. Morales, R. Corcoy, A. García-Patterson, A. de Leiva 229

Autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA-2 en diabetes tipo I: Valoración de kits comerciales para su detección
J.R. Bilbao, M.A. Busturia, R. Casamitjana, L. Castaño 233

Estudio comparativo sobre prevalencia de ceguera entre una población diabética y una población control
(Estudio epidemiológico de campo en Badajoz)
F.M. Vizcaíno, E. Romero, E. Santos, A. Macarro, J. Fernández-Vigo 241

NOTAS DE INTERES

Información 24 horas sobre el cambio de insulinas 249

INDICES DE AUTORES E INDICES DE MATERIAS 250

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.

DR. ANGEL BRAZALES LÓPEZ

En Diciembre pasado falleció en el Hospital «La Fe» de Valencia, nuestro compañero Angel Brazales López.

Estudió Medicina y se licenció en Madrid con un brillante expediente académico. Centró su pasión médica en la diabetes, formándose en el Instituto de Diabetología.

Tras un tiempo en Gijón, vino con su familia a Valencia integrándose plenamente en la ciudad y en nuestro hos-

pital, donde desarrolló un trabajo que nunca podrá ser olvidado.

El hilo conductor que guió siempre su vida fue el amor. Amor en su más amplia y limpia acepción. En primer lugar su familia a la que adoraba y que hoy desolada, llora su muerte.

Fue luchador nato y hombre fundamentalmente bueno.

Amó la diabetes y especialmente los diabéticos hasta límites inimaginables. Trabajador infatigable se multiplicó en su quehacer médico. Asisten-

cia, docencia, publicaciones, comunicaciones, investigación, ponencias, congresos, grupos de trabajo, llenaron sus horas. Especialmente queridas le fueron sus Colonias de Verano para niños diabéticos que desarrolló prácticamente desde su llegada a nuestra ciudad.

El vacío que deja su marcha no podrá ser llenado. Su mente clara y ágil no podrá ayudarnos. Su bondad no podrá gratificarnos.

Hasta siempre Angel.

Desarrollo pondoestatural en el niño con diabetes mellitus tipo I

R. Luna, I. Rodríguez, J.M. Sierra,
R. V. García-Mayor

Servicio de Endocrinología. C.H. Xeral-Cíes de Vigo. Vigo, Pontevedra.

Correspondencia: Servicio de Endocrinología, C.H. Xeral-Cíes de Vigo, C/ Pizarro 22, Vigo, Pontevedra.

Aceptado para publicación: Enero 2001.

INTRODUCCIÓN

Antes del descubrimiento de la insulina, en 1922, los niños con diabetes mellitus tipo I (DM1) presentaban una desnutrición severa y lograban sobrevivir pocos meses. Durante los primeros años de utilización de la insulina pudo prolongarse la vida de estos niños, pero pronto se puso de manifiesto la aparición de un «enanismo diabético». La mayoría de los estudios publicados desde 1930 indicaban que el retraso de crecimiento y de la maduración seguía siendo una constante en la evolución del niño diabético⁽¹⁻³⁾. El síndrome de Mauriac, caracterizado por retraso del crecimiento, obesidad, hipogonadismo y hepatomegalia se hace cada vez más raro a medida que avanzan los conocimientos en dietética, mejora la atención de las complicaciones agudas, como la acidosis y el coma, se introducen preparaciones de insulina cada vez más refinadas y de acción prolongada y se descubren agentes antibacterianos que permiten combatir las infecciones intercurrentes.

En 1973, Tattersal y Pike⁽⁴⁾ publicaron una serie de parejas de gemelos idénticos en las que uno padecía diabetes y el otro no. De ellos, encontraron 12 parejas en las que el debut de la diabetes en el hermano afecto fue anterior a la pubertad, y en ellas vieron que, salvo en un caso, el gemelo afecto presentaba un crecimiento muy inferior al del gemelo sano. Por el contrario, los trabajos de Jackson, desarrollados desde 1946, mostraron que los niños con diabetes que se mantenían «bien controlados» presentaban tasas normales de crecimiento y maduración; los niños bajo «control relati-

vo» presentaban tasas de crecimiento, generalmente, normales, pero algunos de ellos maduraban a una edad ligeramente posterior; y, por último, los niños con control «escaso» no llegaban a alcanzar tasas de crecimiento normales⁽⁵⁾.

Desde el principio encontramos resultados contradictorios sobre el crecimiento de niños diabéticos. En parte, estas diferencias pueden ser explicadas por la variabilidad en el diseño de los estudios (longitudinales o transversales), la selección del grupo control, los parámetros considerados para la evaluación, etc.; o también, probablemente por la heterogeneidad genética o étnica de los grupos estudiados. La controversia se extiende también a si existen modificaciones o no en el crecimiento previo al diagnóstico de la enfermedad, por lo que seguidamente se analizan ambos aspectos por separado.

CRECIMIENTO ANTES DEL DIAGNÓSTICO

En la descripción inicial de Joslin⁽¹⁾ ya se habla de un mayor crecimiento de los niños diabéticos antes del diagnóstico de la enfermedad. Esta observación se ha visto corroborada posteriormente por muchos autores^(7-9, 11, 12, 14, 17, 21, 23, 24, 26, 34), aunque, en ocasiones, de forma matizada. Por ejemplo, en los estudios de Blom⁽¹²⁾, Salardi⁽¹⁷⁾ y Vannelli⁽²³⁾, el aumento de talla antes del debut se encuentra sólo en pacientes varones. Songer⁽⁹⁾ y Brown⁽²⁶⁾ hacen diferencias atendiendo a la edad del diagnóstico. Songer encuentra aumento de la talla en aquellos niños diagnosticados entre los 5 y 9 años, pero no en los de diagnóstico anterior a los 4 años. Por

su parte, Brown diferencia los diagnosticados antes de los 5 años, con talla al debut inferior a los controles, los diagnosticados entre 5 y 10 años, de talla superior a los controles; y, por último, aquéllos diagnosticados después de los 10 años con talla semejante a los controles. Edelsten⁽⁸⁾ encuentra además una aceleración de la edad ósea al debut, dato que no se ha visto corroborado por series posteriores.

Esta tendencia a un incremento de la talla antes del diagnóstico se ha atribuido, bien a cambios metabólicos, promotores del crecimiento, que preceden al inicio de la enfermedad (por ej., hiperglucemia y/o hiperinsulinemia compensadora); bien a que los requerimientos metabólicos de un crecimiento rápido, determinado por factores genéticos podrían incrementar la demanda periférica de insulina desencadenando las manifestaciones clínicas de la enfermedad; o bien a la existencia de una tendencia a la hipersinsulinemia, determinada genéticamente que llevaría, tanto a la aceleración del crecimiento, como a una mayor vulnerabilidad de la célula β pancreática⁽¹²⁾.

En una posición opuesta se encuentran aquellos trabajos en los que la talla al debut es semejante a la encontrada en el grupo control de referencia^(4, 6, 13, 14, 16, 22, 29, 31, 35), o incluso inferior⁽¹⁰⁾. Las discrepancias que encuentran estos autores con respecto a los previamente mencionados suelen ser achacadas a problemas en la selección de la población de referencia que podría ignorar la existencia de una tendencia secular al incremento de la talla.

Especial interés tiene los estudios realizados en gemelos idénticos. En

la serie ya mencionada de Tattersall⁽⁴⁾, el gemelo diabético presentaba al diagnóstico una talla semejante a la del hermano no diabético. Más tarde, en 1991, Leslie y colaboradores publicaron el seguimiento longitudinal de 12 hermanos no diabéticos, gemelos idénticos de otros tantos diabéticos. A lo largo del tiempo, 7 hermanos no afectados desarrollaron diabetes, y de ellos 6 mostraron una disminución de la velocidad de crecimiento previa al debut, alcanzando un nadir 1,2 años antes del mismo, lo que lleva a considerar la disminución en la velocidad de crecimiento como un marcador precoz de diabetes. Se sugiere, además, que este freno en el crecimiento puede achacarse, bien a cambios metabólicos sutiles, o bien a un retraso de la pubertad⁽¹⁰⁾.

Ante estas discrepancias se invocan la heterogeneidad en los factores genéticos y ambientales que predisponen al desarrollo de diabetes. Estudios realizados en India⁽¹³⁾ y Japón⁽¹⁴⁾ muestran tallas al diagnóstico semejantes a los controles sanos, a diferencia de los datos encontrados en otras zonas europeas, con mayor prevalencia de la enfermedad.

Dahlquist y colaboradores, publicaron en 1996 un exhaustivo estudio poblacional, caso-control, en el que se investigaron características pre- y neonatales de 4.584 niños diabéticos. Por cada diabético se seleccionaron tres controles nacidos en el mismo año y en el mismo hospital. Encontraron una clara correlación entre el peso al nacimiento y el riesgo a padecer diabetes. Un pobre crecimiento intrauterino disminuye el riesgo mientras que el exceso de crecimiento lo aumenta⁽¹⁵⁾.

En general, atendiendo, funda-

mentalmente, a los resultados de estudios poblacionales^(9, 11, 12, 14), se puede concluir que los niños con diabetes son más altos que los sujetos control y/o que sus hermanos, varios años antes del inicio clínico de la enfermedad (de 3 a 5 años). Esto es especialmente aplicable a los varones y, sobre todo, a los que debutan antes de la pubertad. De hecho, aquéllos que se diagnostican después de la pubertad suelen ser más bajos que los normales. Así, la edad del diagnóstico, prepuberal o puberal, podría explicar las discrepancias existentes en la literatura⁽³⁶⁻³⁸⁾.

CRECIMIENTO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO

Tal como acreditan las primeras publicaciones de la era postinsulínica⁽¹⁻³⁾, el crecimiento del niño diabético se veía seriamente alterado, al no poderse conseguir con una terapia casi de «supervivencia» un control metabólico adecuado. Es a partir de la década de los 70 cuando se empieza a plantear la duda sobre si la diabetes puede influenciar el crecimiento o limitar la talla adulta de niños tratados de forma convencional o, incluso, intensiva.

Se suceden publicaciones discrepantes al respecto. Mientras que autores como Tattersall⁽⁴⁾, Jivani⁽⁶⁾ o Edelsten⁽⁸⁾ encuentran un menor crecimiento de sus pacientes diabéticos, otros ven tasas de crecimiento normales en aquellos niños con un adecuado control metabólico, e incluso observan un «catch up» o crecimiento de recuperación en diabéticos mal controlados que llegan a mejorar dicho control^(5, 16, 39). Estos trabajos iniciales son difíciles de eva-

luar, porque en muchos casos el estudio, tanto del crecimiento, como del control metabólico se realizaba con criterios o índices diseñados de forma arbitraria para cada ocasión.

Desde la publicación del trabajo de Salardi y colaboradores en 1987⁽¹⁷⁾ se observan criterios de evaluación algo más homogéneos: el control metabólico basado en niveles de glicohemoglobina (HbA1c), las medidas antropométricas se refieren a controles normalizados para las distintas poblaciones, gracias al desarrollo de tablas de crecimiento longitudinales o semilongitudinales en varios países, y se tienen en cuenta otros factores determinantes del crecimiento, como es la pubertad o la carga genética.

La primera cuestión que surge en estos trabajos es si el grado de control metabólico afecta al crecimiento. Ni Salardi ni otros autores^(18, 22, 27, 29, 30, 32, 35) encuentran relación entre crecimiento y niveles de glicohemoglobina. Esto hace a Herbert y Dunsmore⁽¹⁸⁾ apuntar que «quizá los niveles de HbA1c no sean un indicador tan sensible como pudiera pensarse en el pronóstico de salud y bienestar de los niños diabéticos, reflejados por una velocidad de crecimiento normal». Se podría objetar a estos estudios que, en ellos, los pacientes mantienen niveles de glicohemoglobina bastante elevados. No obstante, ni siquiera los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) consiguen demostrar que el tratamiento intensivo ejerza un efecto beneficioso sobre el crecimiento de adolescentes diabéticos⁽⁴⁰⁾.

Otro autores, por el contrario, sí encuentran relación con el control metabólico^(19, 21, 23, 28, 31, 33, 34). Wise y cols.⁽²¹⁾

observan una diferente sensibilidad de la velocidad de crecimiento a distintos niveles de HbA1c, dependiendo del estadio puberal en que se encuentra el paciente. Así, ven disminución del crecimiento en niños prepuberales si mantenían niveles de glicohemoglobina superiores al 10%, en el inicio de la pubertad con niveles mayores de 8% y, sin embargo, para que se afecte la talla de individuos en fases avanzadas de la pubertad se necesitan niveles por encima del 16%. Son, por tanto, los niños prepuberales o en estadios precoces de la pubertad los más vulnerables al mal control metabólico.

El segundo aspecto importante a tener en cuenta es el factor pubertad. El crecimiento del niño diabético previo a la pubertad se ha descrito como normal^(17, 23, 29, 34, 35) o atenuado^(22, 24, 26, 31). Las diferencias entre estos estudios parecen depender de si se tienen en cuenta o no el tiempo de evolución de la enfermedad antes de la pubertad. Así, salvo lo observado por Herbert⁽¹⁸⁾, la mayoría de los trabajos encuentran que cuanto mayor sea el tiempo de evolución mayor es la afectación del crecimiento^(16, 22, 24, 26, 31, 35). Una vez iniciada la pubertad es casi constante el hallazgo de que el estirón puberal se encuentra atenuado^(17, 19, 23, 26, 31, 32, 35) y, en ocasiones, además retrasado^(29, 32), especialmente en las niñas.

En la era preinsulínica, tanto la menarquía, como la instauración de menstruaciones regulares eran extraordinariamente raras⁽¹⁾. Posteriormente, se mantiene un importante retraso en la edad de la menarquía en aquellas pacientes con diagnóstico previo a la pubertad^(4, 5). Publicaciones más recientes confirman ese retraso en el inicio de la

pubertad y aparición de la menarquía⁽⁴¹⁾.

Se ha prestado mucha menor atención, al menos inicialmente, a la evolución del peso en el niño diabético. Thon y cols.⁽²²⁾ demostraron cómo a partir del segundo año de diagnóstico el peso se incrementa progresivamente con respecto a los controles. Esta tendencia se acentúa de forma significativa en la pubertad y afecta especialmente a niñas y a pacientes con tratamiento intensivo^(29, 32, 34, 40).

Otros autores, sin embargo, más que a la influencia del control metabólico o del momento del debut con respecto a la pubertad prestan especial atención a la carga genética. Courts y cols.⁽²⁰⁾ relacionan la velocidad de crecimiento con determinados haplotipos HLA. Holl y cols.⁽²⁴⁾, en su seguimiento longitudinal de 389 diabéticos, encuentran que su crecimiento disminuye progresivamente los primeros 9 años de enfermedad, pero después experimentan un «catch up» a partir del 10º año, llegando a una talla final no significativamente diferente a la de sus hermanos o a la media paterna. De hecho, la mayor parte de los estudios en que se hace un seguimiento longitudinal hasta la talla final, ésta es semejante a la genética^(25, 26, 29). Holl sugiere que si durante el curso de la diabetes el crecimiento longitudinal y la maduración pueden estar temporalmente retrasados, el efecto es transitorio, comparado con la influencia genética sobre el crecimiento.

A modo de resumen, podría concluirse que los niños con diabetes mellitus alcanzan una talla final que no difiere significativamente de su talla genética, aunque parece ser inferior al pronóstico de talla que presentaban al debut, sobre todo los varones^(24-26, 29). El

crecimiento prepuberal no parece muy afectado, salvo en casos de diagnóstico muy precoz⁽³¹⁾, mientras que el estirón puberal está atenuado, sobre todo en mujeres, y a veces también retrasado⁽²⁹⁾. Existe además una tendencia a la obesidad en niñas, sobre todo si son tratadas con múltiples dosis de insulina. El papel del control metabólico sigue siendo objeto de discusión⁽³⁶⁻³⁸⁾.

ALTERACIONES DEL EJE GH-IGF-IGFBP EN DIABÉTICOS

La alteración publicada de forma más consistente, tanto en niños, como en adultos con diabetes mellitus tipo I es un aumento en la secreción de GH acompañada de un paradójico descenso del IGF-I^(37, 38).

IGH-GHBP en diabéticos

En estudios basados en la determinación frecuente de niveles de GH mediante sofisticados modelos matemáticos, como la deconvolución, se ha demostrado que la elevación de GH se debe a un aumento en la amplitud de los pulsos secretores de GH⁽⁴²⁻⁴⁶⁾, con^(44, 46) o sin^(42, 43) aumento en la frecuencia de dichos pulsos. Según algunos autores existe, incluso, una ampliación del ritmo circadiano, que aumenta la secreción de GH diurna⁽⁴⁵⁾. La normalización de los niveles glucémicos a corto plazo parece mejorar, aunque no corregir completamente estas alteraciones^(45, 47-49). Nieves-Rivera y cols.⁽⁴²⁾ han demostrado que aunque existe una relación inversa entre las concentraciones de HbA1c y la amplitud de los pulsos de GH en todos los grupos de edad, la respuesta de la célula somatotropa a

niveles similares de control glucémico es diferente en los distintos estadios puberales.

Aunque el mecanismo que explica el aumento de secreción de GH no está totalmente aclarado, hay suficiente evidencia que apunta a una disregulación hipotalámica del balance GHRH-somatostatina^(44, 50).

La respuesta de GH al estímulo exógeno con GHRH en sujetos con diabetes se ha encontrado normal⁽⁵¹⁾ o, más frecuentemente, aumentada con respecto a individuos normales^(52, 53). En cualquier caso, parece que la hiperglucemia no consigue, en los diabéticos, suprimir la secreción de GH tal como ocurre en sujetos no diabéticos. Este efecto no se debe a la existencia de insulinopenia, ya que se obtienen resultados similares en diabéticos sometidos a clamp hiperglucémico-hiperinsulinémico⁽⁵⁴⁾.

Los estudios de Giustina y cols.⁽⁵⁵⁾ con el inhibidor colinérgico piridostigmina, que disminuye el tono somatostatinérgico hipotalámico, demostraron que mientras en no diabéticos el estímulo simultáneo con GHRH y piridostigmina producía un efecto sinérgico sobre la secreción de GH, en diabéticos de larga evolución con mal control metabólico se obtenía una respuesta más pobre, con menor liberación de GH por piridostigmina.

Estos hallazgos sugieren una disminución en el tono somatostatinérgico que contribuiría a la respuesta anormal de GH a GHRH. Mientras que algunos autores apuntan a la existencia de una resistencia hipofisaria a la acción de la somatostatina⁽⁵⁶⁾, otros estudios no lo confirman⁽⁵⁷⁾.

La respuesta de la GH a otros se-

cretagogos (clonidina, ejercicio) también parece exagerada⁽⁵⁰⁾, aunque en algunos casos, una supuesta respuesta paradójica a determinados estímulos, por ejemplo TRH, depende más de la coincidencia de algún pulso espontáneo que del estímulo en sí⁽⁵⁸⁾.

El habitual aumento de GH en la pubertad está magnificado en diabéticos. Este incremento coincide con el pico de velocidad de crecimiento, estadios precoces de la pubertad en niñas y en estadios finales en niños⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Los niveles de GHBP de alta afinidad, que reflejan el estatus del receptor de la GH, por constituir la porción extracelular del mismo, están claramente disminuidos en diabéticos con respecto a los controles^(62, 63). Estos niveles no parecen depender del control glucémico, pero sí de la insulinopenia. Arslanian y cols.⁽⁶⁴⁾ demostraron en diabéticos recién diagnosticados niveles muy bajos de GHBP que se iban incrementando tras unos meses de tratamiento insulínico, pero sin llegar a niveles normales. Recientemente Kratzsch y cols.⁽⁶⁵⁾ encontraron una clara correlación entre GHBP y dosis de insulina, en diabéticos tipo I; y entre GHBP, proinsulina, insulina y péptido C en diabéticos tipo II; confirmando lo hallado en trabajos previos⁽⁶⁶⁾.

La disminución de los niveles de GHBP y, por tanto, del número de receptores de GH, demuestra una resistencia a la acción de dicha hormona, lo que explicaría, en parte, el aumento compensador de su secreción.

IGF-I/IGFBPs en diabéticos

Salvo comunicaciones aisladas^(67, 68), los niveles de IGF-I en pacientes diabéticos se han encontrado «normales»⁽⁶⁹⁾.

⁷⁰⁾, a pesar de la elevación de los niveles séricos de GH, o con mucha más frecuencia, disminuidos^(48, 71-75). Esta disminución parece correlacionarse de manera inversa con la HbA1c. La mejora en el grado de control metabólico aumenta el IGF-I, como se ha demostrado tras períodos prolongados de insulino terapia intensiva^(39, 48, 70), después de una descompensación metabólica⁽⁷¹⁾; o bien en estudios comparativos realizados antes y después de insulinar a diabéticos recién diagnosticados⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

Este patrón de GH aumentada e IGF-I disminuido es similar al que se encuentra en casos de malnutrición⁽⁷⁹⁾. La respuesta a la insulino terapia se asemeja a la encontrada en individuos no diabéticos malnutridos después de la alimentación. Por tanto, parece que en la diabetes existe una desnutrición a nivel celular que disminuye la generación de IGF-I^(71, 73).

La teoría actualmente más aceptada sobre las alteraciones del eje GH/IGF-I en el diabético asume que el aumento de GH sería secundario a una disminución de los niveles de IGF-I provocada, a su vez, por la alteración de la capacidad hepática para generar IGF-I en ausencia de insulina^(80, 81). Ni siquiera la administración de GH exógena puede incrementar suficientemente la producción hepática de IGF-I en ausencia de reserva funcional pancreática^(38, 82). El fallo de la terapia insulínica actual para restaurar los niveles de IGF-I a la normalidad, se debe a que no se pueden conseguir niveles hepáticos de insulina adecuados. Si se infunde insulina directamente a la circulación portal se produce un aumento rápido de IGF-I con supresión de la GH a niveles normales^(83, 84).

La disponibilidad actual de IGF-I recombinante (rhIGF-I)^(85, 86) ha permitido ensayar la administración de distintas dosis de rhIGF-I a pacientes diabéticos y observar cómo el aumento de los niveles de IGF-I plasmáticos disminuye la secreción de GH a expensas de un descenso en la amplitud de los pulsos, aunque no de su frecuencia^(87, 88), y, además, se obtiene una reducción en las necesidades de insulina y, al menos a corto plazo, una mejoría de su control metabólico^(89, 90), lo que abre un futuro de posibles implicaciones terapéuticas.

Los estudios realizados sobre niveles de IGF-II en diabéticos no muestran diferencias significativas con respecto a los controles⁽⁹¹⁾.

Las proteínas ligadoras de IGF-I (IGFBP) también están alteradas en diabéticos. El hallazgo inicial fue el significativo aumento de los niveles de IGFBP1 en niños y adolescentes diabéticos^(76, 84, 92-96). Este incremento guarda una clara correlación inversa con los niveles de insulina circulante. Knip y cols.⁽⁹⁷⁾ encuentran, sin embargo, concentraciones de IGFBP1 normal en diabéticos prepuberales, a diferencia de lo publicado en adolescentes y adultos. Existe un ritmo a lo largo del día de IGFBP1, con niveles más bajos durante la tarde, y máximos por la noche y la mañana, opuesto al de la insulina⁽⁹⁵⁾. Este aumento matutino de IGFBP1 se ha implicado en la hiperglucemia basal característica del fenómeno «dawn»⁽⁹⁸⁾. Por otro lado, Taylor y cols.⁽⁹⁹⁾ demuestran que el suero de adolescentes diabéticos, con altos niveles de IGFBP1 inhibe «*in vitro*» la bioactividad de IGF-I.

La IGFBP2, aunque no parece afectarse por variaciones agudas de insuli-

na, sí se modifica con la insulinopenia crónica^(94, 97, 100, 101).

La IGFBP3, principal proteína ligadora del IGF-I circulante, dependiente de GH, se ha encontrado baja en diabéticos^(75, 76, 84, 93, 94, 102) o similar a los controles sanos^(96, 97, 101, 103). Se ha visto también disminuida la subunidad ácido-lábil (α) del complejo ternario IGF-I/IGFBP3/subunidad α , en pacientes diabéticos al debut, antes de instaurarse la insulino terapia⁽¹⁰⁴⁾; así como un aumento de la actividad de las proteasas de IGFBP3⁽¹⁰⁵⁾.

A la luz de lo anteriormente descrito, se puede deducir la secuencia de eventos que determinan las alteraciones del eje GH/IGF-I encontradas en pacientes diabéticos⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾. Los bajos niveles de IGF-I se deben, por un lado, a la disminución de la liberación hepática de IGF-I y, por otro, a una hipersecreción, también hepática de IGFBP1, que ejerce un efecto inhibitor sobre la bioactividad del IGF-I. Estos cambios hepáticos están producidos por la disminución de la concentración portal de insulina al estar casi abolida su liberación pancreática. El descenso de los niveles circulantes de IGF-I estimula mediante «feed-back» la secreción hipofisaria de GH (Fig. 1).

Aunque desde hace mucho tiempo se implica a la GH y al IGF-I en el desarrollo de las complicaciones microvasculares diabéticas, especialmente la retinopatía^(68, 106), parece que se trata de un efecto local, en la proximidad de los vasos sanguíneos, más que dependiente del IGF-I circulante.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta es la influencia de esta disminución de IGF-I sobre el crecimiento del niño diabético. Desgraciadamente

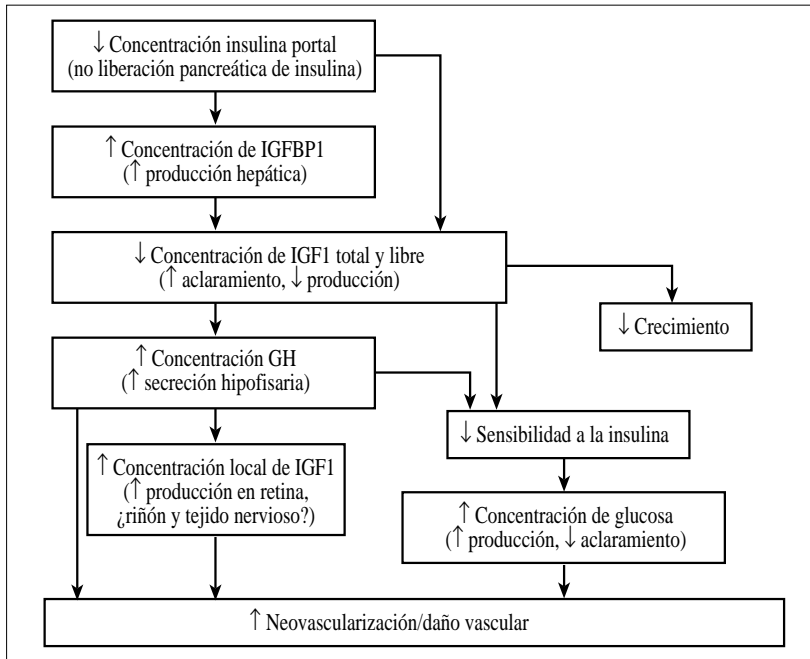


Figura 1. Alteraciones del eje GH/IGF-I/IGFBP en la diabetes mellitus tipo I⁽⁸¹⁾.

no disponemos de estudios longitudinales amplios que permitan obtener conclusiones sobre el modo en que afectan estas alteraciones hormonales descritas al desarrollo somático. Una publicación reciente de Zachrisson y colaboradores⁽¹⁰⁷⁾ demuestra cómo los niveles de IGF-I no aumentan del modo esperado a lo largo de la pubertad en pacientes diabéticos, especialmente en varones, en relación con los niveles de HbA1c. A pesar de esto, la talla final obtenida se mantuvo acorde con lo esperado, probablemente porque una adecuada sustitución insulínica reduce los niveles de IGFBP1, aumentando la biodisponibilidad de IGF-I. Otros autores^(37, 103), alegan que los cambios hormonales inherentes a la pubertad, con aumento de esteroides sexuales, permiten sobrepasar el efecto deletéreo de la diabetes sobre el eje GH/IGF-I.

LEPTINA Y DIABETES

La leptina es una hormona proteica de 167 aa, producto del gen *ob*, que se expresa exclusivamente en el tejido adiposo, y tiene implicaciones en la regulación del peso corporal y el balance energético^(108, 109). En humanos, los niveles de leptina se correlacionan con la grasa corporal y el índice de masa corporal (IMC)⁽¹¹⁰⁾. En ratas parece ser la señal que informa al cerebro sobre el tamaño del depósito graso del organismo.

Se han identificado receptores de leptina en varias regiones cerebrales además de en diversos tejidos periféricos, como el hígado o el páncreas. Dentro del cerebro estos receptores se expresan en áreas relacionadas con el comportamiento alimentario y el balance energético, tales como el núcleo arcuato o el hipotálamo ventromedial.

A este nivel, la leptina disminuye la síntesis y liberación de neuropéptido Y, péptido hipotalámico que incrementa la ingesta, disminuye la termogénesis y aumenta los niveles plasmáticos de glucocorticoides e insulina^(111, 112). No parece ser ésta la única vía de acción a nivel central, ya que se ha demostrado su capacidad para alterar la expresión de diversos genes de neuropéptidos hipotalámicos: inhibe, al menos *in vitro*, la síntesis y secreción de somatostatina, incrementa los niveles de GH y gonadotropinas y disminuye la secreción de ACTH^(113, 114).

La leptina secretada por la célula grasa se une a proteínas circulantes de forma específica y reversible. Se han propuesto diversas proteínas ligadoras de leptina, incluida la forma corta de su receptor, pero se precisa una mejor caracterización de las mismas⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾. El receptor de la leptina pertenece a la familia de receptores de citoquinas y se encuentra, fundamentalmente, en dos formas: una forma larga, presente, sobre todo en el cerebro, aunque también en hígado y páncreas, y una forma corta ampliamente extendida por todos los tejidos periféricos⁽¹¹²⁾.

La producción de leptina se ve afectada por diversas hormonas. Los glucocorticoides actúan directamente sobre el tejido adiposo incrementando la síntesis y secreción de leptina⁽¹¹⁸⁾. De igual manera, la insulina estimula la síntesis y secreción de leptina *in vivo* e *in vitro*, tanto en animales, como en humanos^(109, 119). En humanos parecía que este incremento en los niveles de leptina no se producía tras su administración aguda⁽¹²⁰⁾, sino sólo en situaciones de hiperinsulinemia crónica^(121, 122). Sin embargo, Saad y colaboradores han de-

mostrado recientemente que niveles de insulinemia fisiológicos pueden regular de forma aguda la leptina plasmática. Así, la insulina puede mediar el efecto de la ingesta calórica sobre la leptina y ser un determinante de sus concentraciones en plasma⁽¹²³⁾.

Por otro lado, se especuló que niveles altos de leptina pudieran regular también la secreción de insulina⁽¹²⁴⁾ actuando sobre la célula β , y que a través de sus acciones hepáticas pudiera contribuir además a la insulinoresistencia⁽¹²⁵⁾. Estudios realizados en individuos normales no confirman este hecho, lo que parece sugerir que la secuencia real de hechos sería: insulinoresistencia \rightarrow hiperinsulinemia crónica \rightarrow incremento de síntesis y secreción de leptina por el tejido adiposo⁽¹²⁶⁾.

Los niveles de leptina son superiores en mujeres que en hombres⁽¹²⁷⁾ y este dimorfismo sexual se mantiene a todas las edades, incluso durante el período prenatal⁽¹²⁸⁾. Sus concentraciones sufren una variación diurna, alcanzando su más alto nivel entre la medianoche y primeras horas de la mañana⁽¹²⁹⁾.

En la infancia y adolescencia la leptina sérica muestra un patrón peculiar. De hecho, en niñas normales los niveles de leptina se incrementan progresivamente de forma edad-dependiente paralela al incremento del peso y del índice de masa corporal. Los niños muestran un patrón similar hasta la edad de 10 años, pero a partir de ahí los niveles de leptina decrecen, en el momento en que se incrementa la testosterona circulante^(130, 131). Tanto el peso corporal como la cantidad de tejido adiposo parecen tener especial importancia en la puesta en marcha de la pubertad, en la maduración gonadal y en

el mantenimiento de la función reproductora a lo largo de la vida. Por eso, se ha prestado especial interés al papel que puede desempeñar la leptina en estos procesos⁽¹³²⁻¹³⁵⁾.

En nuestra experiencia⁽¹³⁶⁾, observamos que los niveles de leptina en niños y adolescentes diabéticos son superiores a los encontrados en controles sanos, y que esta diferencia parece ser independiente del IMC y del grado de desarrollo puberal. Al igual que otros autores^(166, 184), intentamos buscar, sin éxito, una relación entre este incremento de leptina circulante y otros parámetros que pudieran definir aspectos específicos de la diabetes mellitus, tales como el tiempo de evolución de la enfermedad, los niveles medios de glicohemoglobina o las dosis de insulina utilizadas. Tampoco hemos encontrado en niños diabéticos la disminución de niveles de leptina que a partir del inicio de la pubertad se ha descrito en niños sanos, en clara relación con aumento de la testosterona circulante^(130, 131).

RESUMEN

A tenor de lo dicho, es razonable sugerir que en la diabetes mellitus tipo I las pautas de tratamiento empleadas en la práctica clínica habitual no aseguran un aporte de insulina fisiológico. Los períodos de hiperinsulinemia transitorios, crónicamente repetidos, por un lado, y el depósito de múltiples dosis de insulina directamente sobre el tejido subcutáneo, por otro, pueden determinar cambios cuantitativos y cualitativos en el depósito de grasa que parecen reflejarse en un incremento de los niveles de leptina circulantes.

Los esteroides sexuales ejercen una modulación del eje hipotálamo-adipocito que determina una cierta leptinorresistencia en la mujer, no manifiesta en el hombre. En el caso de las adolescentes diabéticas, esta leptinorresistencia favorece una tendencia a ganar peso e incrementar su IMC que en situaciones de sobrealimentación o sobreinsulinización (insulinoterapia intensiva) se ve acentuada.

Las pautas de insulinoterapia utilizadas tampoco aseguran un adecuado aporte de insulina a la circulación portal. Esto disminuye la capacidad de generación hepática de IGF-I y de la subunidad acidolábil (SAL), a la vez que incrementa la producción de IGFBP1 con alta afinidad por el IGF-I. En el niño diabético, además, un aumento del gasto energético inducido por el incremento de leptina puede determinar un estado catabólico, que condiciona su menor ganancia ponderal, y un cierto grado de malnutrición crónica que disminuye los niveles circulantes de IGFBP3, al aumentar también la actividad de sus proteasas. Este descenso de la IGFBP3, sumado a la disminución de los otros dos componentes del complejo ternario (IGF-I y SAL) y al incremento de la IGFBP1 reduce la biodisponibilidad del IGF-I en el cartílago y afecta la consecución de un crecimiento lineal adecuado.

En definitiva, las alteraciones del desarrollo ponderoestatural observados en los niños y adolescentes diabéticos parecen depender intrínsecamente de una inadecuada, no fisiológica, sustitución de la insulinoopenia con las terapias actualmente disponibles en la práctica diaria. Un peor control me-

tabólico o una sobreinsulinización sólo vienen a agravar estas alteraciones. Aún hoy, recién estrenado el siglo XXI, parece seguir vigente lo apuntado por Tattersall y Pike en el año 1973: «Cuando hablamos de control de la diabetes bueno, satisfactorio o, incluso, adecuado, nos estamos engañando a nosotros mismos», y «si hacemos una valoración crítica, nos daremos cuenta de que los criterios convencionales para el control de los diabéticos son prácticamente siempre insuficientes».

BIBLIOGRAFÍA

- Joslin EP, Root HF, White P. The growth, development and prognosis of diabetic children. *JAMA* 1925;**85**:420-422.
- Mauriac P. Hépatomégalias de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides. *Paris Méd* 1934;**2**:525-528.
- Guest GM. The Mauriac syndrome: dwarfism, hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1953;**2**:415-417.
- Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children: studies in identical twins. *Lancet* 1973;**11**:1105-1109.
- Jackson RL. Growth and maturation of children with IDDM. *Pediatr Clin North Am* 1984;**31**:545-567.
- Jivani SKM, Rayner PHW. Does control influence the growth of diabetic children? *Arch Dis Child* 1973;**48**:109-115.
- Drayer NM. Height of diabetic children at onset of symptoms. *Arch Dis Child* 1974;**49**:616-621.
- Edelsten AD, Hughes IA, Oakes S, Gordon IR, Savage DC. Height and skeletal maturity in children with newly diagnosed juvenile onset diabetes. *Arch Dis Child* 1981;**56**:40-44.
- Songer TJ, La Porte RE, Tajima N, Orchard JJ, Rabin BS, Ebenhardt MS, Dorman J, Cruickshanks KJ, Cavender DE, Becker DJ, Drash AL. Height at diagnosis of insulin-dependent diabetes in patients and their non diabetics family members. *Br Med J* 1986;**292**: 1419-1422.
- Leslie RAG, Lo S, Millward BA, Honour J, Pyke DA. Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetes* 1991;**40**:211-216.
- Price DE, Burden AC. Growth of children before onset of diabetes. *Diab Care* 1992;**15**: 1393-1395.
- Blom L, Persson A, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;**35**:528-533.
- Ramachandran A, Snehathala C, Joseph TA, Vijay V, Viswanathan M. Height at onset of insulin-dependent diabetes in children in Southern India. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;**23**:55-57.
- Japan and Pittsburgh childhood diabetes research groups. Height at onset of insulin-dependent diabetes mellitus in high and low risk countries. *Diabetes Res Clin Pract* 1989;**6**:173-176.
- Dahlquist G, Bennich SS, Kallen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin-dependent (type 1) diabetes: population based case-control study. *Br Med J* 1996;**313**: 1174-1177.
- Petersen DH, Korsgaard B, Deckert T, Nielsen E. Growth, body weight and insulin requirement in diabetic children. *Acta Paediatr Scand* 1978;**67**:453-457.
- Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, Tellarini M, Mazzanti L, Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1987;**62**:57-62.
- Herbert SM, Dunsmore IR. Does control affect growth in diabetes mellitus? *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:303-306.
- Arreola J, Juco E, Partida-Hernández G, Armengol A, Mondragón L. HbA1c, height velocity and weight gain as indicators of metabolic control type I diabetic children. A 5 years survey. *Arch Invest Med Mex* 1991;**22**: 303-307.
- Courts S, Parkin M, Roberts DF, Wentzel J. HLA antigens and growth in diabetic children. *Ann Hum Biol* 1982;**9**:329-336.
- Wise JC, Kolb EI, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992;**15**:826-830.
- Thon A, Heinze E, Feilen KD, Holl RW, Schmidt H, Koletzko S, Wendel U, Nothjunge J. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr* 1992;**151**:258-262.
- Vanelli M, Fantì A, Adinolfi B, Ghizzoni L. Clinical data regarding the growth of diabetic children. *Horm Res* 1992;**37**(Suppl 3):65-69.
- Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994;**37**:925-929.
- D'Annunzio G, Cortona L, Vitali L, Pessino P, Lorini R. Final height attainment in girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;**24**:187-193.
- Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1994;**11**:182-187.
- Izumi K, Hoshi M, Kuno S, Okuno G, Yamazaki Y, Isshiki G, Sasaki A. Glycemic control, growth and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a study of children enrolled in a summer camp program for diabetics in Kinki district, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;**28**:185-190.
- Penfold J, Chase HP, Marshall G, Walravens GF, Walravens PA, Garg SK. Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in IDDM. *Diabetic Med* 1995;**12**:129-133.
- Du Caju MVL, Rooman RP, De Beek LO. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995;**38**:607-611.
- Pitukcheewanont P, Alemzadeh R, Jacobs WR, Jones BH, Eberle AJ. Does glycemic control affect growth velocity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995;**32**:148-152.

31. Jos J, Méteyer I, Farkas K, Oberkamp B. Croissance des enfants atteints de diabète insulino-dépendant. Etude de 104 observations. *Arch Pédiatr* 1996;**6**:218-226.
32. Tillmann V, Adojaan B, Shor R, Price DA, Tuvemo T. Physical development in estonian children with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1996;**13**:97-101.
33. Gunczler P, Lanes R, Esaa E, Paoli M. Effect of glycemic control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;**6**:569-575.
34. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diab Care* 1997;**20**:281-285.
35. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diab Care* 1997;**20**:721-724.
36. Malone JL. Growth and sexual maturation in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr* 1993;**5**:494-498.
37. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diab Care* 1993;**16**(Suppl 3):101-106.
38. Connors MH. Growth in the diabetic child. *Pediatr Clin North Am* 1997;**44**:301-306.
39. Rudolf MCI, Sherwin RS, Markowitz R. Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1989;**101**:333-339.
40. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;**125**:177-188.
41. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:524-529.
42. Nieves-Rivera F, Rogol AD, Veldhuis JD, Branscom DK, Martha PM, Clarke WL. Alterations in growth hormone secretion and clearance in adolescents boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**77**:638-643.
43. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:1356-1362.
44. Asplin CM, Faria ACS, Carlsen E, Vaccano VA, Barr RE, Iranmanesh A, Lee MM, Veldhuis JD, Evans W. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**69**:239-245.
45. Miller JD, Wright NM, Lester SE, Felsing EN, Linzer J, Chan E, White DA, Charles MA. Spontaneous and stimulated growth hormone release in adolescents with type I diabetes mellitus: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:1087-1091.
46. Pal BR, Matthews DR, Edge JA, Mullis PE, Hindmarsh PC, Dunger DB. The frequency and amplitude of growth hormone secretory episodes as determined by deconvolution analysis are increased in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus and are unaffected by short-term euglycaemia. *Clin Endocrinol* 1993;**38**:93-100.
47. Hershcopf P, Plotnik LP, Kaya K, Benedict GW, Hadji-Georgopoulos A, Margolic S, Kowarski A. Short-term improvement in glycemic control utilizing continuous subcutaneous insulin infusion: the effect on 24-hour integrated concentrations of counterregulatory hormones and plasma lipids in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:504-509.
48. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WV. Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984;**33**:1175-1179.
49. Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984;**310**:810-815.
50. Schaper NC. Growth hormone secretion in type I diabetes: a review. *Acta Endocrinol* 1990;**122**(Suppl 2):7-12.
51. Sharp PS, Foley K, Kohner EM. Evidence for a central abnormality in the regulation of growth hormone secretion in insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1984;**1**:205-208.
52. Press M, Tamborlane WV, Thorner MO, Vale W, Rivier J, Gertner JM, Sherwin RS. Pituitary response to growth hormone-releasing factor in diabetes. Failure of glucose-mediated suppression. *Diabetes* 1984;**33**:804-806.
53. Schaper NC, Verhoeff AJ, Sluiter WJ, Roelse H, Reitma WD, Doorenbos H. The growth hormone response to growth hormone-releasing hormone and its relationship to serum insulin-like growth factor I in type I diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1990;**122**(Suppl 2):13-18.
54. Press M, Caprio S, Tamborlane WV, Bhushan R, Thorner MO, Vale W, Rivier J, Sherwin RS. Pituitary response to growth hormone-releasing hormone in IDDM. *Diabetes* 1992;**41**:17-21.
55. Giustina A, Bossoni S, Cimino A, Pizzocolo G, Romanelli G, Wehrenberg WB. Impaired growth hormone (GH) response to pyridostigmine in type I diabetic patients with exaggerated GH-releasing hormone-stimulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:1486-1490.
56. Cohen RM, Abplanalp WA. Resistance of growth hormone secretion to somatostatin in men with type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;**58**:1251-1258.
57. Schaper NC, Verhoeff AJ, Roelse H, Reitsma WD, Sluiter WJ, Doorenbos H. The pituitary response to somatostatin during growth hormone-releasing hormone administration in type I diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1990;**122**(Suppl 2):40-44.
58. Edge JA, Human DH, Matthews DR, Dunger DB. Spontaneous growth hormone (GH) pulsatility is the major determinant of GH release after thyrotrophin-releasing hormone in adolescents diabetics. *Clin Endocrinol* 1989; **30**:394-404.

59. Edge JA, Houd P, Edwards R, Dunger DB. Urinary growth hormone during puberty in normal and diabetic children. *Clin Endocrinol* 1989;**30**:413-420.
60. Batch JA, Werther GA. Changes in growth hormone concentrations during puberty in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Clin Endocrinol* 1992;**36**:411-416.
61. Bognetti E, Puzovio M, Cairella R, Ciralli F, Meschi F, Chiumello G. Urinary growth hormone excretion in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res* 1996;**46**:273-278.
62. Menon RK, Arslanian S, May B, Cutfield WS, Sperling MA. Diminished growth hormone-binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:934-938.
63. Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E. The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**76**:165-167.
64. Arslanian S, Menon RK, Gierl AP, Heil BV, Foley TP. Insulin therapy increases low plasma growth hormone binding protein in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1993;**10**:833-838.
65. Kratzsch J, Keliher K, Zilkens T, Schmidt-Gayk H, Selisko T, Scholz GH. Growth hormone-binding protein related immunoreactivity is regulated by the degree of insulinopenia in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1996;**44**:673-678.
66. Clayton KL, Holly JMP, Carlsson LMS, Jones J, Cheetham TD, Taylor AM, Dunger DB. Loss of the normal relationship between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1994;**41**:517-524.
67. Cohen MP, Jasti K, Rye DL. Somatomedin in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;**45**:236-239.
68. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983;**309**:527-530.
69. Horner JM, Kemp SF, Hintz RL. Growth hormone and somatomedin in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;**53**:1148-1153.
70. Tamborlane WV, Hintz RL, Bergman M, Genel M, Felig P, Sherwin RS. Insulin-infusion-pump treatment of diabetes. Influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels. *N Engl J Med* 1981;**305**:303-307.
71. Rieu M, Binoux M. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein in insulin-dependent diabetics during an episode of severe metabolic decompensation and the recovery phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **60**:781-785.
72. Salardi S, Cacciari E, Ballardini D, Righetti F, Capelli M, Cicognani A, Zucchini S, Natali G, Tassinari D. Relationships between growth factors (somatomedin-C and growth hormone) and body development, metabolic control and retinal changes in children and adolescents with IDDM. *Diabetes* 1986;**35**:832-836.
73. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**63**: 651-655.
74. Soliman AT, Ahmed HI, Asfour MG. Growth parameters, growth hormone (GH) response to clonidine and circulating insulin-like growth factor-I (IGF-I), free thyroxine (FT4) and cortisol concentrations in relation to glycaemic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Trop Pediatr* 1996;**42**:228-232.
75. Cinaz P, Kendirci M, Kurtoglu S, Gökçora N, Buyan N, Yavuz I, Demir A. Serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;**9**:475-482.
76. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelato MC, Fan J, Frost RA, Wilson TA. Effect of insulin on the insulin-like growth factor system in children with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:1312-1317.
77. Dills DG, Allen C, Palta M, Zaccaro DJ, Klein R, D'Alessio D. Insulin-like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2139-2143.
78. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Ng LC, Wilson TA. Insulin treatment normalizes reduced free insulin-like growth factor-I concentrations in diabetic children. *Clin Endocrinol* 1996;**45**:321-326.
79. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:443-449.
80. Wurzbürger MI, Sonksen PH. Natural course of growth hormone hypersecretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Hypoth* 1996;**46**:145-149.
81. Moller N, Orskov H. Does IGF-I therapy in insulin-dependent diabetes mellitus limit complications? *Lancet* 1997;**350**:1188-1189.
82. Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F. Impaired somatomedin generation test in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;**34**:156-160.
83. Shishko I, Kovaleva PA, Goncharov VG, Zajarny IU. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes* 1992;**41**:1042-1049.
84. Shishko PI, Dreval AV, Abugova IA, Zajarny IU, Goncharov VC. Insulin-like growth factors and binding proteins in patients with recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: influence of diabetes control and intraportal insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;**25**:1-12.
85. Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD. Metabolic effects of insulin-like growth factor-I in normal humans. *Horm Res* 1994;**41**(Suppl 2):97-102.
86. Bach MA. Combined insulin-like growth factor-I and insulin therapy in insulin-dependent diabetes mellitus, pp. 597. En: Bondy CA, moderator.

- Clinical uses of insulin-like growth factor-I. *Ann Intern Med* 1994;**120**:593-601.
87. Cheetham TD, Clayton KL, Taylor AM, Holly J, Matthews DR, Dunger DB. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I on growth hormone secretion in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1994;**40**:515-522.
 88. Dunger DB, Cheetham TD, Crowne EC. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-I treatment in the adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1995;**44**(Suppl 4):119-123.
 89. Savage MO, Dunger DB. Recombinant IGF-I therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1996;**22**:257-260.
 90. Acerini CI, Patton CM, Savage MO, Kernell A, Westphal O, Dunger DB. Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor-I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;**350**: 1199-1204.
 91. Acerini CI, Clayton KL, Hintz R, Baker R, Watts A, Holly JMP, Dunger DB. Serum insulin-like growth factor-II levels in normal adolescents and those with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1996;**45**:13-19.
 92. Holly JM, Dunger DB, Edge JA, Smith CP, Chard T, Wass JA. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in diabetic adolescents and their relationship to metabolic control. *Diabetic Med* 1990;**7**:618-623.
 93. Batch JA, Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**73**:964-968.
 94. Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R, Kessler U, Hoefflich A, Meiler B, Kiess W. Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF-binding proteins-1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:1207-1213.
 95. Hilding A, Brismar K, Degerblad M, Thoren M, Hall K. Altered relation between circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 and insulin in growth hormone-deficient patients and insulin-dependent diabetic patients compared to that in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2646-2652.
 96. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor-I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996;**39**:992-998.
 97. Knip M, Tapanainen P, Pekonen F, Blum WF. Insulin-like growth factor binding proteins in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1995;**133**: 440-444.
 98. Cotterill AM, Daly F, Holly JM, Hughes SC, Camacho-Hübner C, Abdulla AF, Gale EA, Savage MO. The «dawn phenomenon» in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1. *Clin Endocrinol* 1995;**43**:567-574.
 99. Taylor AM, Dunger DB, Preece MA, Holly JM, Smith CP, Wass JA, Patel S, Tate VE. The growth hormone independent insulin-like growth factor binding protein BP-28 is associated with serum insulin-like growth factor-I inhibitory bioactivity in adolescents insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990;**32**:229-239.
 100. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Wilson TA. Insulin-like growth factor-binding protein-2 and insulin: studies in children with type 1 diabetes mellitus and maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**: 3647-3652.
 101. Radetti G, Paganini C, Antoniazzi F, Pasquino B, Valentini R, Gentili L, Tato L. Growth hormone-binding proteins, IGF-I and IGF-binding proteins in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 1997;**47**:110-115.
 102. Dunger DB, Holly J, Cheetham T, Carlsson L, Clayton K, Cwfyfan-Hughes S, Taylor A, Jones J. The relationship between GH, IGF-I, IGFBP3 and GH-binding proteins (GHBP) in normal and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes* 1993;**42** (Suppl 1):261A.
 103. Clark PA, Clarke WL, Peddada SD, Rogol AD. The effects of puberal status on the growth hormone IGF-I axis in boys with insulin-dependent diabetes mellitus. ICE'96. 10th International Congress of Endocrinology. San Francisco, USA. June 12-15, 1996. P1-152.
 104. Bereket A, Wilson TA, Blethen S, Sakurai Y, Herndon DN, Wolfe RR, Lang CH. Regulation of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor ternary complex in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and severe burns. *Clin Endocrinol* 1996;**44**:525-532.
 105. Bereket A, Lang CH, Blethen S, Fan J, Frost RA, Wilson TA. Insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2282-2288.
 106. Gerich JE. Role of growth hormone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984;**310**:848-849.
 107. Zachrisson I, Brismar K, Hall K, Wallensteen M, Dahlquist G. Determinants of growth in diabetic pubertal subjects. *Diab Care* 1997;**20**: 1261-1265.
 108. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;**372**:425-432.
 109. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; **377**:527-529.
 110. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriacianus A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TI, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese human. *N Engl J Med* 1996;**334**:292-295.
 111. Caro JF, Sinha MK, Kolaczinsky JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;**45**:1455-1462.
 112. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine:

- a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2771-2776.
113. Carro E, Señaris R, Considine RV, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997;**138**:2203-2206.
 114. Quintela M, Señaris R, Heiman ML, Casanueva FF, Diéguez C. Leptin inhibits in vitro hypothalamic somatostatin secretion and somatostatin mRNA levels. *Endocrinology* 1997;**138**:5641-5644.
 115. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;**98**:1287-1288.
 116. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliwat R, Hadro E, Flier FJ, Kahn BB. Evidence of leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996;**45**:1638-1643.
 117. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;**136**:461-464.
 118. Masuzaki H, Hogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Nakao K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2542-2547.
 119. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1997;**138**: 4463-4472.
 120. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. *Diabetes* 1996;**45**:695-698.
 121. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Nudalier SR, Ofefsky J, Caro JF. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996;**45**:699-701.
 122. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:654-657.
 123. Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;**47**:544-549.
 124. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, Asano T, Yada T, Oka Y. Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic beta cells. *Endocrinology* 1997;**138**:4513-4516.
 125. Cohen B, Novick K, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;**274**: 1185-1188.
 126. Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, Chen Y-D, Klebanov M, Wang P-W, Warmerdam F, Reaven GM. Plasma leptin concentrations do not appear to decrease insulin-mediated glucose disposal or glucose-stimulated insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Diabetes* 1998;**47**:244-247.
 127. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heynsfield SB, Gallagher D, Chu FL. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:3424-3427.
 128. Tomé MA, Lage M, Camiña JP, García-Mayor RV, Diéguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997;**137**:655-658.
 129. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco CC, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;**97**: 1344-1347.
 130. García-Mayor RV, Andrade A, Ríos M, Lage M, Diéguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stages. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**84**:2849-2855.
 131. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2904-2910.
 132. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol* 1998;**138**:26-29.
 133. Cheung CC, Thornton JE, Kuiper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997;**138**:855-858.
 134. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:3239-3245.
 135. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillman V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997;**46**:727-733.
 136. Luna R, García-Mayor RV, Lage M, Andrade MA, Barreiro J, Pombo M, Diéguez C, Casanueva FF. High serum leptin levels in children with type 1 diabetes mellitus: contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clin Endocrinol* 1999;**51**: 603-610.
 137. Danne T, Grütters A, Wladimirova A, Weber B, Horn R, Mayr B, Brabant G. Gender-specific differences of serum leptin in obese and normal-weight adolescents: studies in type I diabetes and Turner syndrome. *Horm Res* 1997;**48**:103-107.
 138. Kiess E, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, Dötsch J, Rascher W. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol* 1998;**138**:501-509.

High reproducibility of K for assessment of first phase insulin secretion in healthy subjects

M. Puig-Domingo¹, A. Brito², J. Morales¹,
R. Corcoy¹, A. García-Patterson², A. de Leiva¹

¹Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition. Autonomous University of Barcelona. Hospital de Sant Pau. Barcelona, Spain. ²Department of Endocrinology. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. Islas Canarias, Spain.

Correspondence: Dr. Manuel Puig-Domingo, Director de la Unitat de Recerca, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Carretera de Cirera s/n, 08304 Mataró, Barcelona (Spain).

Aceptado para publicación: Enero 2001.

ABSTRACT: Twelve Caucasian subjects underwent three intravenous glucose tolerance tests to assess the utility of K value as a reflection of first phase insulin secretion in comparison to insulinaemic parameters in relation to intraindividual coefficients of variation; also correlations between K values calculated until min 30 and min 60 were performed. Intraindividual coefficients of variation were 14.8% for K-30, 20.5% for K-60, 26.7% for IRI 1 + 3, and 27.4% and 30.8% respectively for total and incremental 0-10 min areas. K values showed less variable results than all the insulinaemic parameters but no significant differences among them were observed. A good regression index ($r = 0.94$; $p < 10^{-4}$) between K-30 and K-60 values was observed. These data suggest that neither K values nor insulinaemic parameters give significant advantages one over the others in assessment of early insulin secretion. Use of K-30 is recommended as the procedure is of short duration, economical, and provides rapid results.

KEY WORDS: Variability; Insulin; K value; Glucose; Pre-type 1 diabetes.

INTRODUCTION

Progressive attenuation of early insulin response to intravenous glucose characterizes the advanced prediabetic period and is, therefore, a valuable tool for follow-up of individuals showing ICA in their sera⁽¹⁾. However, the measurement of insulinaemia after intravenous glucose infusion, presents the limitation of a remarkable intra-individual variability which may decrease the predictive power of this metabolic marker⁽²⁾. K value is considered to closely reflect the first phase insulin secretion after intravenous glucose stimulus^(3,4), but some criticism, mainly concerning its high intra-individual coefficient of variation, has led to the reduction of use of this parameter in the assessment of beta-cell status in prediabetic subjects. Also, the necessity of a one-hour test for the performance of the IVGTT⁽⁵⁾, may make the procedure to seem bothersome and time-consuming when a high number of individuals have to be tested. In order to clarify the usefulness of K compared to first phase insulinaemic profile when performing IVGTT in regard to intra-individual coefficient of variation, we decided to investigate the

CVs of both parameters and to study the correlation of K values when calculated up to 30 and the classical 60 min test.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Twelve healthy Caucasian subjects, 7 men and 5 women, ICA negative and without family history of diabetes mellitus were studied. Mean age was 36.5 ± 6 years, body mass index 24.5 ± 4.9 kg/m²; all were on a regular Mediterranean diet containing more than 200 g and on no medication.

Methods

The tests were performed between 8 and 10 a.m., after an overnight fasting period of at least 13 hours.

Each individual underwent 3 IVGTTs with a period of at least one week between every procedure. IVGTTs were performed following the ICARUS protocol^(6,7), with the administration of 0.5 g/kg of glucose, up to a maximum of 35 g⁽⁸⁾, with manual infusion for 180 ± 15 seconds. A single antecubital vein was catheterized and samples were drawn after cle-

aring the tubing by removing and discarding 2 ml of blood. Samples were collected at -10, 0 (pre-infusion), 1, 3, 5, 7, 10 min for glucose and insulinaemia, and every 5 min until minute 30, and every 10 min until minute 60. Samples for insulinaemia were collected onto lithium heparin and those for glycaemia in sodium fluoride tubes.

Insulinaemia was measured by using a radioimmunoassay (INSIK-5, Sorin Biomedica, Spain) which has an intra-assay CV of 5.5% and inter-assay CV of 9.7%; glycaemia was measured by the glucose oxidase method with a glucose analyzer (Beckmann Glucose Analyzer II, Beckman Instruments, Brea, California).

STATISTICAL METHODS

The first phase insulin response was assessed by calculation of the following parameters: 1) Total area under insulin curve from 0 to 10 min was calculated as the total integrated area under the curve, while incremental area under the curve from 0 to 10 min (iAUC) as the integrated area above baseline; 2) Insulinaemia 1 + 3 (IRI 1 + 3; pmol.l) was calculated as the arithmetic sum of the concentrations of insulin at the indicated time-points; 3) K-60 and K-30 were calculated as the slope of the line defined by the natural logarithm of the glycaemias from 5 to 60 min and from 5 to 30 min respectively, $\times 100\%$; glycaemic values below 100 mg/dl and those not exceeding 40 mg/dl from the baseline were not considered for calculation. Comparison between K-30 and K-60 was

TABLE I INTRA-INDIVIDUAL COEFFICIENTS OF VARIATION OF FIRST PHASE INSULIN RESPONSE PARAMETERS

<i>Subject</i>	<i>K-60</i> <i>%/min</i>	<i>IRI 1+3</i> <i>pmol.l</i>	<i>tAUC</i> <i>mg.dl</i>	<i>iAUC</i> <i>mg.dl</i>
MP	16.6	37.5	38.4	41.1
GB	41.7	41.3	39.6	53.6
XH	21.3	21.8	17.4	19.0
TP	28.1	23.4	18.0	23.4
DM	3.4	13.4	16.4	27.0
OF	18.6	8.0	4.2	6.2
MM	11.6	53.9	40.4	57.1
LG	25.0	42.3	35.9	38.9
MC	35.2	7.0	11.7	10.6
MJ	14.6	10.9	23.0	22.9
AM	17.1	26.5	53.9	38.1
ID	12.9	34.1	30.0	31.5

performed in 5 out of the 12 individuals studied.

Intra-individual coefficients of variation were calculated as standard deviation by the mean $\times 100\%$.

One-way ANOVA test was used to assess that there were no differences between the glycaemic values of the three IVGTTs. Regression analysis was used to compare values of K obtained when calculation were performed until minute 30 and the classic 60 min protocol.

RESULTS

Comparison between the three IVGTTs

Before assessing the intra-individual CV for the first phase insulin response parameters, we confirmed that there were no differences in glycaemic value response between the three IVGTTs; $p > 0.5$.

TABLE II MEAN (X) AND STANDARD DEVIATION (SD) OF THE INTRA-INDIVIDUAL COEFFICIENTS OF VARIATION OF THE MEASURED PARAMETERS

<i>Intra-individual</i> <i>CV%</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>
K-60	20.5	10.6
K-30	14.8	8.5
IRI 1+3	26.7	15.3
tAUC	27.4	14.6
iAUC	30.8	15.7

Intra-individual variation for the first phase insulin response

Both insulin response and K intra-individual CV values are shown in table I. Having compared the intra-individual CV of the different parameters under study, we observed (Table II) that IRI 1 + 3 showed similar intra-individual variation (CV 26.7%) to tAUC and iAUC values (CV 27.4% and 30.8% respectively); lower values

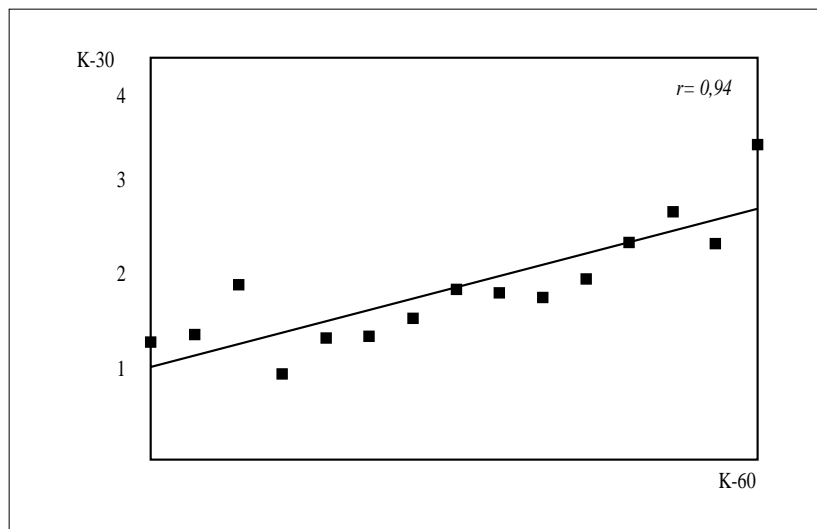


Figure 1. Regression analysis between K-60 and K-30 values in five subjects. Regression index was of $r = 0.95$; $p < 10^{-4}$.

were observed for the K-60 and K-30 (CV 20.5% and 14.8% respectively); thus, K-30 showed the lowest intra-individual CV. Although the overall results for K are quite reproducible, it has to be noticed that in some individuals the value of K obtained in the three IVGTT was very different in comparison to some other individuals who showed a quite low variability. When CVs were considered according to normal «low» or «high» K values, defined arbitrarily as greater to lower than 2, no significant differences were observed ($K < 2$: CV 21%; $K > 2$: CV 16%).

Comparison of K-30 and K-60 parameters expressing the first phase insulin response.

When we compared both K values, a good regression index was observed ($r = 0.94$; $p < 10^{-4}$) (Figure 1).

DISCUSSION

Loss of first phase insulin response is indicative of progression to type

1 diabetes; it may be detected months to years before clinical diagnosis is made⁽⁹⁾. Therefore, follow-up of this metabolic parameter is an important tool when monitoring individuals included in prevention protocols. Intra-individual changes in insulin response to glucose simulating impairment or improvement of beta-cell function may confuse when trying to make conclusions about the rate of progression towards type 1 diabetes. Up until now, K value, which reproduces insulin secretion when calculated with glycaemias up to min 60, was considered not to be very useful for assessment of beta cell function⁽¹⁰⁾. Our results indicate that with this aim, K may be, at least, as reliable as parameters using measurement of insulinaemia. However, it should be taken into account that as in other measurements of biologic functions, K in some individuals may present a wide variation, thus reducing its utility in the follow-up of early insulin secretion.

K criticism may also concern the

length of the procedure; classically, the calculation of K requires prolongation of the IVGTT up to one hour while the test may be stopped after 10 min when only insulinaemic parameters are measured. In our study, a good correlation was obtained while the calculation of K was performed with glycaemic values up to minute 30. Therefore, the sampling time may be reduced to 50% with no difference in the final obtained value of K. The protocol may gain in accuracy if the frequency of sampling is increased in order to obtain enough glucose values to be introduced in the computer programme; this is of relevance if it is taken into account that a certain number of glycaemic values are discarded for calculation of K according to the original definition of this parameter. Also, when total blood glycaemic measurements are performed with a high precision B-glucose photometer, K may be calculated during the performance of the IVGTT and the result commented on to the tested subject immediately. Cost/benefit analysis may support the use of this parameter, as in addition to being fast, it is also inexpensive. Another potential advantage is the application of this technique to the paediatric population. As it is usually difficult to have control values at infantile ages because of evident ethical reasons, absolute values of insulinaemic parameters are not available; in contrast, K should remain unchanged irrespective of the youthfulness of the tested subject, thereby becoming a potential valuable tool when assessment of beta cell function is required in childhood.

In conclusion, we report that K value behaves similarly to insulinaemic

parameters in respect to CVs, and is therefore recommendable in the evaluation of first phase insulin response for its facility in obtaining results and economical advantages.

REFERENCES

1. Bingley PJ, Bonifazio E, Gale EAM. Can we really predict IDDM? *Diabetes* 1993;**42**:213-220.
2. Smith CP, Tarn AC, Thomas JM, Overkamp D, Corakci A, Savage MO, Gale EAM. Between and within subject variation of the first phase insulin response to intravenous glucose. *Diabetologia* 1988;**31**:123-125.
3. Soeldner JS. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment, vol. 3. Stefan S. Fajans and Karl E. Sussman (eds). *American Diabetes Association. The intravenous glucose tolerance test*. 1971: 107-114.
4. Lerner RL, Porte D. Relationships between glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. *J Clin Endocr* 1971;**33**:409-417.
5. Fulcher GR, Walker M, Alberti KGMM. International Textbook of Diabetes Mellitus. Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P (eds). *The assessment of insulin action in vivo*. Chichester: John Willey & Sons Ltd. 1992: 513-529.
6. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, Jackson RA, McCulloch DK, Riley WJ, Gale EAM. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 1992;**15**:1313-1316.
7. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, Jackson RA, Gale EAM, The ICARUS Group. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. *Diabetes Care* 1993;**16**:911-915.
8. De Leiva A, Tamarit J, Busturia J, Pallardo F. Estudio comparativo de los métodos de determinación del coeficiente de asimilación de glucosa en un grupo de sujetos normales. *Diabetol Clin Endocrinol Nutr* 1973;**8**:171-176.
9. Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazo GF, Cudworth AG. Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 1981;**19**:1363-1365.
10. Moorhouse JA. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment, vol. 2. Hamwi JG, Danowski TS (eds). *American Diabetes Association. Intravenous glucose tolerance test*. 1967: 51-54.

Autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA-2 en diabetes tipo I: Valoración de kits comerciales para su detección

J.R. Bilbao¹, M.A. Busturia², R. Casamitjana³, L. Castaño^{1,4}

¹Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. ²Laboratorio de Hormonas, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia. ³Servicio de Hormonología, Hospital Clínico, Barcelona. ⁴Dpto. de Pediatría, Universidad del País Vasco, Bilbao.

Correspondencia: Dr. Luis Castaño, Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Bizkaia.

Aceptado para publicación: Enero 2001.

RESUMEN: La utilidad de los autoanticuerpos contra la glutamato Descarboxilasa (GADA) y la tirosina fosfatasa pancreática IA-2 (IA2A) como marcadores de diabetes autoinmune ha estimulado la aparición de kits comerciales para su detección. En este trabajo comparamos cinco kits comerciales de GADA (tres radioensayos y dos ELISA) y cuatro ensayos de IA2A (tres radioensayos y un ELISA) con los radioensayos de inmunoprecipitación del Hospital de Cruces. Se investigó la presencia de GADA e IA2A en el suero de 55 diabéticos tipo I al debut y 25 individuos sin historia de la enfermedad. Los radioensayos de GADA identificaron entre el 83% y el 100% de los sueros positivos en la técnica estándar, mientras que los dos ELISA sólo alcanzaron el 22% y el 65%. En el caso de los IA2A, la sensibilidad relativa de los radioensayos se situó entre el 66% y el 91% y fue del 37% para el ELISA. En conclusión, los radioensayos comerciales de GADA se comportan adecuadamente (uno iguala a la técnica patrón) y posiblemente la pérdida de sensibilidad pueda reducirse modificando los protocolos. Por su parte, los ELISA no alcanzan niveles satisfactorios. Los kits de IA2A muestran unos resultados algo más limitados, a lo que probablemente contribuye el que la forma molecular del antígeno sea diferente a la empleada en el Hospital de Cruces. En cualquier caso, los resultados pueden ser mejorados si se ajustan los valores de positividad en base a controles propios.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo I; Autoanticuerpos; GADA; IA2A.

ABSTRACT: *The usefulness of autoantibodies against glutamate decarboxylase (GADA) and pancreatic tyrosine phosphatase IA-2 (IA2A) as markers of autoimmune diabetes has stimulated the appearance of commercial kits for their detection. In this study we compared five of such kits for GADA (three radioassays and two ELISA) and four IA2A detection kits (three radioassays and one ELISA) to the immunoprecipitation radioassays used at the Hospital de Cruces. We investigated the presence of GADA and IA2A in serum samples from 55 type I diabetic patients at onset and 25 subjects without diabetes history. GADA radioassays identified between 83% and 100% of the samples found positive with the standard method, while the two ELISA reached only 22% and 65%. In the case of IA2A, relative sensitivity of the commercial radioassays ranged between 66% and 91%, and was 37% for the ELISA. In conclusion, commercial GADA radioassays behave adequately (one of them matches the standard) and the loss of sensitivity could be possibly reduced by modifying the protocols. On the other hand, ELISA kits do not reach satisfactory levels. Kits for IA2A show a somewhat more limited behaviour, which might be in part due to the different molecules used as antigen in the standard assay. In any case, results can be improved if positivity levels are adjusted according to house controls.*

KEY WORDS: Type I diabetes; Autoantibodies; GADA; IA2A.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo I está causada por la destrucción de las células β del islote de Langerhans pancreático, generalmente, como consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote (insulina, glutamato-deshidrogenasa -GADA-, tirosina-fosfatasa IA-2, carboxipeptidasa H, ICA69, etc.). Durante este proceso destructivo, que puede durar varios años, es posible detectar en

el suero de los futuros pacientes diabéticos inmunoglobulinas que reconocen dichos autoantígenos. Si bien estos autoanticuerpos no parecen estar directamente implicados en la patogénesis de la diabetes autoinmune, son de gran utilidad como marcadores precoces de la enfermedad, y pueden ser utilizados en programas de screening de la población general con el objetivo de identificar los individuos a mayor riesgo de padecer la enfermedad⁽¹⁾.

En este sentido, durante los últimos

15 años, las determinaciones de anticuerpos antiislot (ICA) por técnicas inmunohistológicas y de autoanticuerpos antiinsulina (IAA) mediante radioensayo de competición han sido ampliamente utilizadas en el diagnóstico precoz, fundamentalmente, en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo I^(2,3). No obstante, dificultades inherentes a las propias metodologías han restringido su uso a un pequeño número de laboratorios clínicos y además la consistencia de los resultados y la concordancia entre laboratorios no ha sido siempre del nivel deseado. Más recientemente, se ha demostrado la utilidad de los autoanticuerpos anti-GAD (GADA) y contra la molécula IA2 (IA2A) como complemento de las técnicas de ICA e IAA (e incluso como posible alternativa menos laboriosa que pudiera sustituir a los ICA) en la determinación del riesgo a padecer diabetes tipo I⁽⁴⁻⁶⁾. Además, la presencia de autoanticuerpos anti-GAD constituye un marcador diagnóstico de la diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult) muy útil para valorar la necesidad de insulinización de pacientes diagnosticados inicialmente como diabéticos tipo II⁽⁷⁾.

Entre los diferentes métodos propuestos para determinar la presencia de GADA e IA2A, el radioensayo de inmunoprecipitación con proteína A-agarosa ha demostrado la mejor relación de sensibilidad/especificidad y en particular, aquellos métodos que utilizan antígenos producidos por transcripción/traducción *in vitro* de ADN complementario se han convertido en los métodos estándar de referencia^(8,9). No obstante, la complejidad de las técnicas de obtención de los antígenos radiactivos ha vuelto a limitar su implantación a aque-

llos centros con infraestructura de biología molecular e instalaciones radiactivas. En este sentido, la aparición en el mercado de kits para la detección de GADA e IA2A podría constituir en principio una solución para muchos laboratorios, pero es necesario determinar su comportamiento en términos de sensibilidad y especificidad. En este trabajo abordamos la comparación de diferentes kits comerciales para la determinación de GADA e IA2A con las técnicas estándar (transcripción/traducción *in vitro* de los antígenos e inmunoprecipitación con proteína-A) de uso habitual en nuestro laboratorio y que han sido validadas en diferentes talleres internacionales de estandarización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Determinaciones de autoanticuerpos. Se analizaron los resultados obtenidos con cinco inmunoensayos comerciales para GADA: tres radioensayos [GAD-AB (Cis Bio International, Gif-sur-Yvette, Francia), CentAK anti-GAD65 (Medipan Diagnostica, Selchow, Alemania) y Brahms anti-GAD (Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Alemania)] y dos ELISA [Isletest-GAD (Bioamerica Inc., Newport Beach, CA, EE.UU) y Diaplets anti-GAD PLUS (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza)], determinando su capacidad de detectar autoanticuerpos anti-GAD en 55 muestras de suero de pacientes diabéticos tipo I al inicio clínico de la enfermedad (40 positivos anti-GAD por el método basado en inmunoprecipitación de antígeno producido por transcripción/traducción *in vitro* utilizado en el Hospital de Cruces) y en 25 muestras de individuos de la población general sin ante-

cedentes familiares de diabetes y negativos para GADA. Por otro lado, utilizando cuatro ensayos comerciales para IA2A: tres radioensayos [IA2-AB (Cis Bio International, Gif-sur-Yvette, Francia), CentAK anti-IA2 (Medipan Diagnostica, Selchow, Alemania) y Brahms anti-IA2 (Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Alemania)] y un ELISA [Diaplets anti-IA2 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza)] se valoró la presencia de autoanticuerpos anti-IA2 en otras 55 muestras de suero de DM1 al inicio (todas positivas en el ensayo estándar de IA2A) y en 25 controles negativos.

Las características técnicas de los diferentes kits de GADA y de IA2A se muestran en las tablas I y II, respectivamente. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y siguiendo las instrucciones del fabricante. En todos los casos, el límite de positividad se estableció como la suma de la media y tres desviaciones típicas (SD) de los resultados de las 25 muestras del grupo de controles sanos. Para facilitar la comparación entre técnicas, los resultados de cada muestra se expresaron como el número de desviaciones típicas por encima de la media (SD score).

Los ensayos de GADA e IA2A utilizados en el Hospital de Cruces, que sirven de patrón de oro en esta comparación, están basados en modificaciones de las técnicas descritas por C.E. Grubin y V. Lampasona para GADA e IA2A, respectivamente^(10,11). Los antígenos marcados con ³⁵S se obtuvieron por incorporación directa de metionina radiactiva durante la transcripción/traducción *in vitro* de los plásmidos pEx9 (GAD65) y pIA2ic (porción intracelular de la molécula IA2) utilizando el sistema TNTSP6 Coupled Reticulocyte Lysate (Prome-

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES ENSAYOS DE GADA

	<i>Estándar (H. Cruces)</i>	<i>CIS GAD-Ab</i>	<i>Medipan centAK anti-GAD</i>	<i>Brahms anti-GAD</i>	<i>Biomerica Isletest-GAD</i>	<i>Roche Diaplets anti-GADPlus</i>
Tipo	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioinmunoensayo de competición	ELISA	ELISA
Formato	Placa de 96 pocillos	Kit para 100 tubos	Kit para 100 tubos	Kit para 50 tubos con moAb-GAD65	Placa de 96 pocillos	Placa de 96 pocillos con estreptavidina
Ligando	³⁵ S-rh-GAD ₆₅ producida <i>in vitro</i>	¹²⁵ I-rh-GAD ₆₅	¹²⁵ I-rh-GAD ₆₅	Complejo ¹²⁵ I-moAb-GAD ₆₅	Conjugado GAD ₆₅ -enzima	Conjugado GAD ₆₅ -biotina
Muestra	3 µl de suero	20 µl de suero	20 µl de suero	100 µl de suero	10 µl de suero	10 µl de suero
Tiempo de trabajo	45 min montaje 1 hora lavados	30 min montaje 20 min centrifugación	30 min montaje 20 min centrifugación	30 min montaje 5 min lavados	1 h montaje 30 min lavados, ...	1 h montaje 30 min lavados, ...
Incubaciones	18 h suero+ligando 45 min proteína A	2 h suero+ligando 45 min proteína A	2 h suero+ligando 45 min proteína A	24-48 h suero+ligando	1 h suero 1 h conjugado 30 min sustrato	1 h antígeno 1 h suero 1 h conjugado

TABLA II CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES ENSAYOS DE IA2A

	<i>Estándar (H. Cruces)</i>	<i>CIS IA2-Ab</i>	<i>Medipan centAK anti-IA2</i>	<i>Brahms anti-IA2</i>	<i>Roche Diaplets anti-IA2</i>
Tipo	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	Radioligando Inmunoprecipitación con proteína A	ELISA
Formato	Placa de 96 pocillos	Kit para 50 tubos	Kit para 50 tubos	Kit para 50 tubos	Placa de 96 pocillos con estreptavidina
Ligando	³⁵ S-rh-IA _{2ic} (604-979) Producida <i>in vitro</i>	¹²⁵ I-rh-IA2	¹²⁵ I-rh-IA2	¹²⁵ I-rh-IA2	Conjugado IA2-biotina
Muestra	3 µl de suero	20 µl de suero	20 µl de suero	20 µl de suero	10 µl de suero
Tiempo de trabajo	45 min montaje 1 hora lavados	30 min montaje 20 min centrifugación	30 min montaje 20 min centrifugación	30 min montaje 20 min centrifugación	1 h montaje 30 min lavados, ...
Incubaciones	18 h suero+ligando 45 min proteína A	18 h suero+ligando 45 min proteína A	18 h suero+ligando 45 min proteína A	18 h suero+ligando 45 min proteína A	1 h antígeno 1 h suero 1 h conjugado 30 min sustrato

ga Corp, Madison, WI, EE.UU). Las incubaciones del antígeno con el suero problema se realizaron por duplicado en microplacas de 96 pocillos, utilizando 3 µl de suero y 15.000 cpm (cuentas por minuto) de antígeno purificado en 75 µl de tampón de ensayo [150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 0,15% (v/v) Tween-20, 0,1% BSA, 0,1% azida sódica] a 4 °C durante 18 horas. Los complejos antígeno-anticuerpo se precipi-

taron con 50 µl de una suspensión 25% (v/v) de Proteína-A-Sepharose (Amersham-Pharmacia-Biotech, Uppsala, Suecia) en tampón de ensayo a 4 °C durante 45 minutos y el exceso de antígeno no ligado a anticuerpo se retiró por lavados sucesivos con el mismo tampón en microplacas de filtración (MultiScreen plates MADVN0B10, Millipore SA, Molsheim, Francia). Después del último lavado, las placas se secaron al aire, se añá-

dieron 50 µl de líquido de centelleo a cada pocillo y se determinó la radiactividad inmunoprecipitación en un contador de radiaciones β.

Los resultados de cada determinación se expresan de manera semicuantitativa en unidades arbitrarias (UA) con relación a la radiactividad precipitada (en cpm) por un suero patrón positivo (POS) y otro negativo (NEG), según la fórmula: UA = (cpm de la muestra -

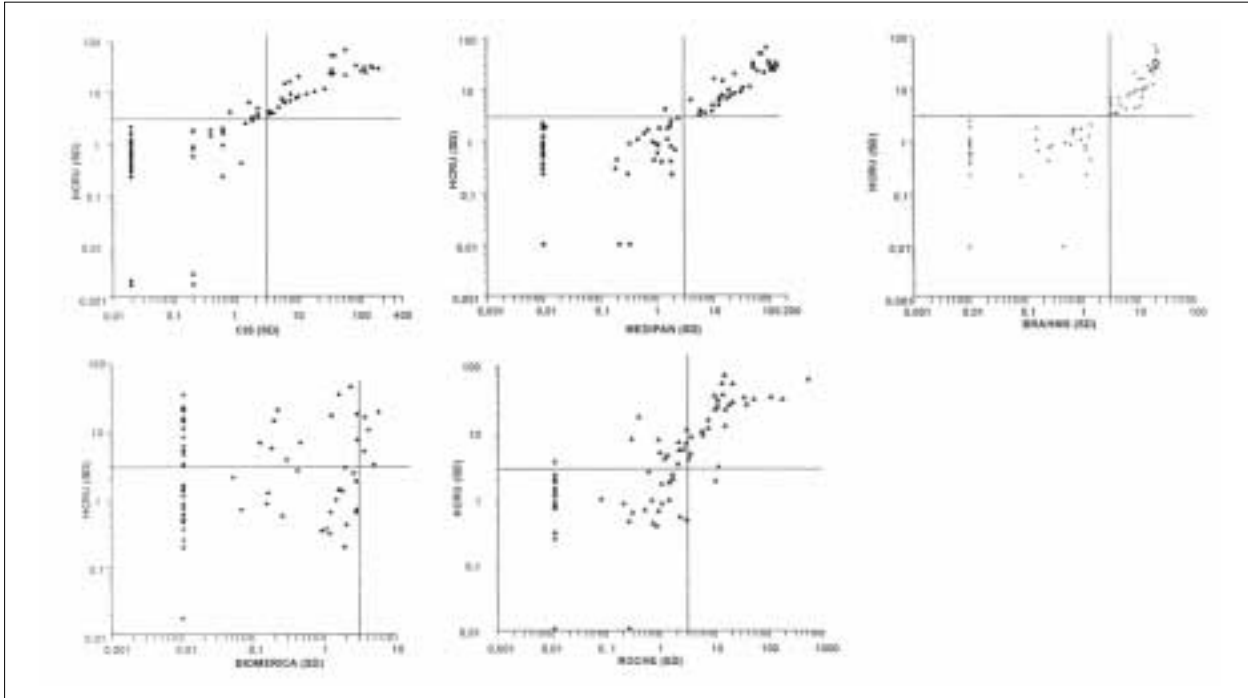


Figura 1. Título de autoanticuerpos anti-GAD65 (GADA) en número de desviaciones típicas por encima de la media de los sueros control, de los diferentes kits comerciales comparados con la técnica estándar del Hospital de Cruces.

cpmNEG)/(cpmPOS - cpmNEG). El límite de positividad, 0,02 UA para ambos casos, se estableció en función del percentil 99 de 100 muestras de suero de la población general. Utilizando estas técnicas en un análisis de muestras de suero de 448 pacientes con DMI de inicio [194 mujeres/254 varones, edad media: 16,67 años (0,1 - 69,8)] y 398 individuos de la población general [182 varones/216 mujeres, edad media: 28,6 años (1 - 64,5)], la sensibilidad fue del 77% (IC 95%: 72,8 - 80,8) para GADA y del 53,6% (72,8 - 80,8) para IA2A, con una especificidad del 99,75% (98,6 - 100). Ambos ensayos han sido validados en las diferentes reuniones de estandarización de GADA e IA2A auspiciadas por la IDS (Immunology of Diabetes Society) desde 1996, obteniendo valores de sensibilidad, especificidad, reproductibilidad y validez del 100%.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de cada uno de los ensayos comerciales de GADA e IA2A en comparación a los resultados con los ensayos estándar, se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente. En la tabla III se presentan los parámetros de sensibilidad relativa a los ensayos del Hospital de Cruces y de especificidad, así como de la sensibilidad calculada con relación a la de los ensayos patrón y la exactitud global de la técnica.

En lo que respecta a los preparados para GADA, los radioensayos fueron netamente superiores a los ELISA y entre los primeros, no se detectaron diferencias significativas con respecto a la técnica del Hospital de Cruces en dos de los kits de GADA. Uno de ellos, Brahms-antiGAD, tuvo un comportamiento idéntico al ensayo estándar, con

una buena correlación de valores positivos (Fig. 1), pero a costa de utilizar 100 µl de suero por determinación (200 µl en los duplicados), lo que constituye una cantidad importante para muestras de recién nacidos o lactantes. El kit CentAKR anti-GAD65 tampoco fue significativamente diferente a la técnica patrón y solamente dos sueros con bajos títulos de GADA escaparon a su detección. Algo similar, pero de forma más pronunciada, ocurre con el producto denominado GAD-AB, al que escapan siete sueros positivos. Aunque no es el objetivo de este trabajo introducir cambios en los protocolos de cada kit, es probable que introducir ligeras variaciones en la técnica que reduzcan el ruido de fondo sea suficiente para subsanar las deficiencias en sensibilidad de estos radioensayos. Por el contrario, los métodos basados en ELISA tuvieron

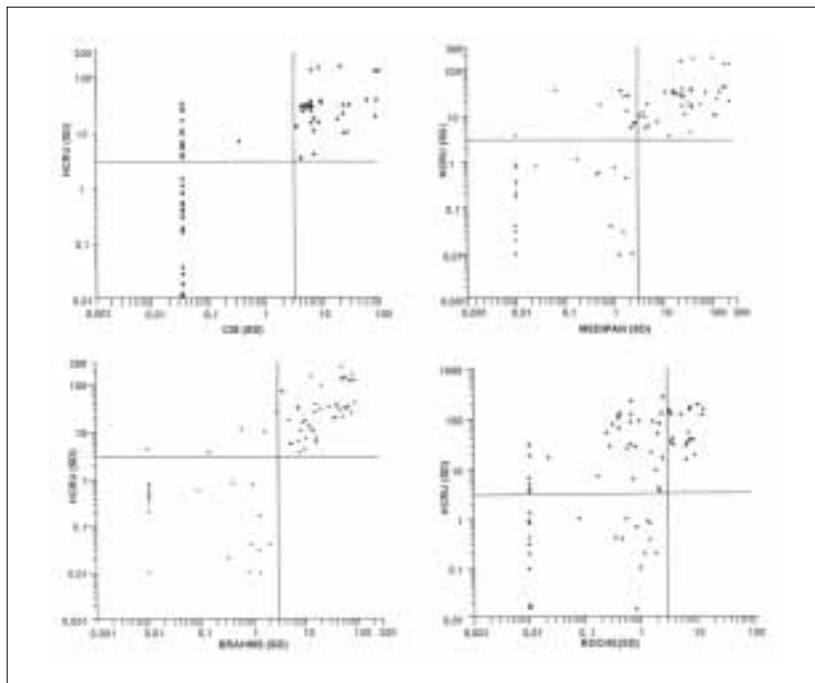


Figura 2. Comparación de los resultados de los kits comerciales de IA2A con la técnica estándar del Hospital de Cruces.

unos resultados más limitados: utilizando el kit IsletestTM-GAD, únicamente el 54% de las muestras analizadas tuvieron un resultado coincidente con el ensayo estándar, y al establecer el dintel de la especificidad en el 99%, la sensibilidad de la técnica cae hasta un 22%, un valor claramente deficiente. Además, no se observa correlación alguna entre los títulos de GADA detectados por este ELISA y el ensayo patrón (Fig. 1). El otro enzoinmunoensayo, Diaplets anti-GAD PLUS, aunque resultó sensiblemente superior al anterior, logró una sensibilidad del 50%, todavía lejos de los radioensayos.

En cuanto a los kits de IA2A, su comportamiento fue, en general, inferior al de la técnica patrón en todos los casos, aunque la pérdida de sensibilidad relativa varía entre el 9% del kit Brahms anti-IA2 y el 67% del ELISA Diaplets anti-IA2. Además de la me-

nor sensibilidad, tampoco se observa ninguna correlación entre los títulos de IA2A de ninguno de los kits y el ensayo estándar. Esto último puede explicarse en base a la forma molecular de IA2 utilizada como antígeno: a diferencia del ensayo patrón, que utiliza la porción intracelular de la molécula (aminoácidos 604-979) como antígeno, todos los kits utilizan la molécula completa. Diferentes trabajos han demostrado que la respuesta inmune humoral contra IA-2 va dirigida, fundamentalmente, contra la porción intracelular de la molécula, y en las diferentes reuniones de estandarización se ha observado una sensibilidad ligeramente inferior entre aquellos ensayos que utilizan la forma completa de la molécula⁽¹²⁾. El resto de la pérdida de sensibilidad parece deberse, al menos para los ensayos de las compañías Brahms y Medipan, a un ruido de fon-

do elevado en las muestras negativas, que como en el caso de los kits para GADA, podría subsanarse optimizando el propio ensayo. En el caso del formato ELISA, su comportamiento queda muy lejos de ser satisfactorio y probablemente la reducción adicional de sensibilidad obedezca a características específicas del formato de ensayo.

En resumen, existen en el mercado varios kits para la detección de autoanticuerpos frente a GAD e IA-2. Entre los primeros, algunos radioensayos presentan un comportamiento comparable a las técnicas estándar de traducción y transcripción *in vitro* y precipitación con proteína A, validadas en reuniones internacionales, mientras que los ELISA no alcanzan niveles de sensibilidad satisfactorios, lo que puede limitar su utilización. Por otro lado, ninguno de los kits de IA2A alcanza la sensibilidad de la técnica patrón, si bien de nuevo, los radioensayos superan a la técnica de ELISA.

En cualquier caso, antes de utilizar cualquiera de los ensayos comerciales, es importante establecer el límite de positividad en función de sueros control del propio centro, para optimizar la especificidad de las determinaciones a la hora de catalogar una muestra de suero como positiva. Asimismo, una vez puesto a punto un ensayo es preciso compararlo frente a técnicas estandarizadas, para definir claramente la sensibilidad y especificidad reales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a las compañías CIS Bio International, Medipan Diagnostica, Brahms Diagnostica, Bio-merica Inc. y Roche Diagnostics, por su colaboración.

TABLA III COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS DIFERENTES KITS DE GADA E IA2A, CON RELACIÓN A LAS TÉCNICAS DEL HOSPITAL DE CRUCES (HCRU)

	GADA					
	HCRU	CIS	Medipan	Brahms	Biomerica	Roche
Sensibilidad relativa ¹	—	83%	95%	100%	22%	65%
Sensibilidad ²	77%	64%	73%	77%	17%	50%
Exactitud ³	—	91%	97%	100%	54%	82%
p (χ^2 ; 1df)	—	0,017	NS	NS	10 ⁻⁶	0,000038
	IA2A					
	HCRU	CIS	Medipan	Brahms	Roche	
Sensibilidad relativa ¹	—	66%	85%	91%	37%	
Sensibilidad ²	54%	36%	46%	49%	20%	
Exactitud ³	—	78%	88%	94%	59%	
p (χ^2 ; 1df)	—	0,000002	0,003	0,02	10 ⁻⁶	

¹Porcentaje de positivos en el ensayo HCRU identificados por el kit, asumiendo como límite de positividad la suma de la media y tres desviaciones típicas de los valores de los controles, con lo que la especificidad es $\geq 99\%$ en todos los casos. ²Porcentaje de muestras de suero de pacientes diabéticos que resultarían positivos para el kit, calculado en función del valor de las técnicas HCRU. ³Proporción de resultados coincidentes entre el kit y los métodos HCRU.

BIBLIOGRAFÍA

- Castaño L, Rica I, Bilbao JR. Diabetes Mellitus (V): Prediabetes. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F (eds). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Editores Médicos, 1995; 1015-1030.
- Castaño L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelson S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives on patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;**42**:1202-1209.
- Landin-Olsson M, Palmer JP, Lernmark A, Blom L, Sundkvist G, Nystrom L, Dahlquist G. Predictive value of islet cell and insulin autoantibodies in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based study of newly-diagnosed diabetic and matched control children. *Diabetologia* 1992;**35**:1068-1073.
- Solimena M, De Camilli P. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in stiff-man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 1991;**14**:452-457.
- Rowley MJ, Mackay IR, Chen Q-Y, Knowles WJ, Zimmet P. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;**41**: 548-551.
- Humphrey AR, McCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet P. Auto-antibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult onset-diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998;**15**:113-119.
- Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, Kulmala P, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, Merilainen J, Akerblom HK, Knip M, Childhood Diabetes in Finland Study Group. IA-2 antibodies: a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Diabetologia* 1998;**41**:424-429.
- Schmidli RS, Colman PG, Bonifacio E, Bottazzo GF, Harrison LC. High level of concordance between assays for glutamic acid decarboxylase antibodies. The First International Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Workshop. *Diabetes* 1994;**43**:1005-1009.
- Schmidli RS, Colman PG, Bonifacio E. Disease sensitivity and specificity of 52 assays for glutamic acid decarboxylase antibodies. The Second International Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Workshop. *Diabetes* 1995;**44**:636-640.
- Grubin CE, Daniels T, Toivola B, Landin-Olsson M, Hagopian WA, Li L, Karlsen AE, Boel E, Michelsen B, Lernmark A. A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of isoform-specific glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood IDDM. *Diabetologia* 1994;**37**:344-350.
- Lampasona V, Beartazzo M, Genovese S, Bosi E, Ferrari M, Bonifacio E. Autoantibodies in insulin-dependent diabetes recognize distinct cytoplasmic domains in the protein tyrosine phosphatase-like IA-2 autoantigen. *J Immunol* 1996;**157**:2707-2711.
- Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS, participating laboratories. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: combinatorial islet autoantibody workshop. *Diabetes* 1998;**47**:1857-1865.

Estudio comparativo sobre prevalencia de ceguera entre una población diabética y una población control (Estudio epidemiológico de campo en Badajoz)

F.M. Vizcaíno, E. Romero, E. Santos,
A. Macarro, J. Fernández-Vigo

Cátedra de Oftalmología. Facultad de Medicina.
Universidad de Extremadura, Badajoz.

Aceptado para publicación: Enero 2001.

RESUMEN: Se trata de un estudio epidemiológico de sección transversal, sobre 762 diabéticos y 896 controles, pertenecientes a algunos centros de la ciudad de Badajoz, que tiene como objetivo estudiar la prevalencia de ceguera, comparando los resultados obtenidos en ambas poblaciones y con los de trabajos anteriores. Entre los diabéticos, el 60,8% eran mujeres y el 39,2% varones; la edad media de esta población fue de 66,2 años; el 95,3% pertenecía al tipo II de diabetes y el 4,7% al tipo I; el 52,8% estaba en tratamiento con hipoglucemiantes orales y el 29% con insulina; el 37,1% llevaba menos de 5 años de evolución de su diabetes y el 20,5% más de 15 años. Entre los controles, el 51,2% eran varones y el 48,8% eran mujeres, la edad media fue de 65,1 años. La prevalencia de ceguera por pacientes encontrada en los diabéticos fue del 4,1% y en los controles del 2%, diferencia que fue estadísticamente significativa. La prevalencia de ceguera aumentó con la edad de los individuos, tanto en la población diabética, como en la control. Las variables asociadas a la ceguera en la regresión logística escalonada fueron la edad y el tipo de diabetes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; Agudeza visual; Prevalencia de ceguera; Epidemiología; Regresión logística.

ABSTRACT: *The present article is about a transversal epidemiologic study performed in 762 diabetic patients and 896 controls who belonged to some health centers in Badajoz city, studying blindness prevalence, and comparing the outcomes between both population and with previous studys. The 60.8% of the diabetic patients were female, and 39.2% were male; mean age was 66.2 years; the 95.3% belonged to the type II of diabetes, and the 4.7% to the type I; the 52.8% had oral antidiabetic drugs, and the 29% used insuline; the 37.1% was diagnosed less than 5 years ago, and the 20.5% more than 15 years ago. Between controls, the 51.2% were male, and the 48.8% female; their mean age was 65.1 years. Blindness prevalence in diabetic people was of the 4.1%, and 2% in controls, which was statistically significant. Blindness prevalence increased with patients age, both diabetic and controls. The associated variables to blindness risk in the stepwise logistic regression were the age and the diabetes type.*

KEY WORDS: *Diabetes mellitus; Visual acuity; Blindness prevalence; Epidemiology; Logistic regression.*

INTRODUCCIÓN

En las estimaciones sobre ceguera mundial, realizadas durante el año 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se señala un total de 38 millones de personas ciegas en el mundo, más del 90% de las cuales viven en países subdesarrollados⁽¹⁾.

Según el boletín de 1995 de la OMS, las principales causas de ceguera y baja visión son: catarata, tracoma, glaucoma, oncocercosis y xeroftalmía. Sin embargo, datos insuficientes acerca de la ceguera debida a causas como la retinopatía diabética y la degeneración macular senil, imposibilitan esti-

maciones específicas de sus prevalencias globales⁽²⁾.

En este trabajo pretendemos establecer la prevalencia de ceguera en la población diabética y compararla con una población control.

Entre las últimas publicaciones referentes a las causas de ceguera, cabe destacar la referente al Beaver Dam Eye Study⁽³⁾. Los resultados obtenidos demostraron daño visual severo en un solo ojo en el 2,6% de la población y ceguera legal en el 0,43% de la población, teniendo como principales causas: degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (57,1%), retinopatía diabética (9,5%), catarata en fase tar-

día (4,8%) y retinopatía de la prematuridad (4,8%).

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro trabajo es un estudio observacional descriptivo de corte transversal, cuyos objetivos son determinar la prevalencia de ceguera en la población diabética y no diabética de diversos centros de salud de Badajoz, y realizar un estudio comparativo entre la población de diabéticos y la de controles.

Pertenecen a este estudio 762 diabéticos de distintos centros de salud de la ciudad de Badajoz, seleccionados al azar. Como controles se estudiaron aquellos acompañantes de los pacientes diabéticos que aceptaron la exploración ($n = 896$).

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales (hábitos tóxicos, hipertensión arterial, cardiopatía o nefropatía), tipo de diabetes (DM) (DM tipo I: pacientes diagnosticados antes de los 40 años de edad y en insulino terapia desde el comienzo de su enfermedad; DM tipo II: pacientes diagnosticados por encima de los 40 años de edad), tratamiento de la DM (tratamiento exclusivamente dietético, tratamiento con antidiabéticos orales y tratamiento con insulina); y tiempo de evolución de la DM.

Se realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo tonometría, biomicroscopía del segmento anterior y oftalmoscopia con retinografía. En este trabajo sólo nos referiremos al estudio de la agudeza visual (AV).

Se realizó la medición de las agudezas visuales de los pacientes utilizando optotipo (escala de Márquez),

con las respectivas correcciones ópticas, valorando independientemente ambos ojos. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que no se pudo realizar la medición de la AV.

Consideramos como ceguera: por ojo, si presentaba AV menor o igual a 0,1; y por paciente, si presentaba AV menor o igual a 0,1 en el mejor ojo.

Los datos obtenidos fueron introducidos en la base de datos DBASE III, utilizando el paquete estadístico Statistica, y el programa SPSS para realizar la regresión logística paso a paso. Se realizó previamente una codificación de los diferentes datos.

El análisis estadístico comprendió:

- **Estudio descriptivo.** Como medidas de centralización y dispersión se utilizaron la media y la desviación típica, respectivamente. En el análisis de cada variable cualitativa se calcularon los porcentajes correspondientes a las distintas categorías existentes.
- **Estudio inferencial.** Los porcentajes más informativos fueron calculados puntualmente, acompañando sus estimaciones de error máximo (obtenidos utilizando un intervalo de confianza del 95%).

La exploración de la asociación de la prevalencia de ceguera en diabéticos con cada una de las variables medidas en la población (edad, sexo, tipo de diabetes, tratamiento y tiempo de evolución de la misma, así como los antecedentes personales) se realizó mediante el test estadístico de la Chi-cuadrado aplicado a tablas de contingencia. En el caso de las tablas de 2×2 se utilizó el test de Chi-cuadrado con corrección de Yates. El mismo método fue utilizado en la población control.

El estudio de la prevalencia de ceguera en relación a las variables tomadas fue realizado mediante una regresión logística paso a paso, utilizando el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

I. Características de las poblaciones diabética y control

Las características de ambas poblaciones se exponen en la tabla I.

II. Prevalencia de ceguera en los pacientes diabéticos y controles

La prevalencia de ceguera fue superior en el grupo de diabéticos estudiado que en el grupo control, tanto en el estudio por ojos (10,85% frente al 7,4%, respectivamente) como por pacientes (4,1% frente al 2%, respectivamente), siendo estadísticamente significativas las diferencias encontradas en ambos casos.

Prevalencia de ceguera según sexo

En el estudio por ojos, en los diabéticos, la prevalencia de ceguera fue del 12,23% en las mujeres, mientras que en los hombres fue del 8,7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,038$). En cambio, en nuestra población control se encontró una mayor prevalencia de ceguera en los ojos de los hombres (el 9,3% frente al 5,6% en las mujeres), siendo también estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$).

En el estudio por pacientes, en el grupo de los diabéticos la prevalencia de ceguera fue mayor en las mujeres (4,55%) que en los varones (3,3%), sin significación estadística ($p = 0,528$). En cambio, en el grupo control se encontró una

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES DIABÉTICA Y CONTROL

	<i>Población diabética</i>		<i>Población control</i>	
Edad	Sin dato	2 (0,26%)	Sin dato	3 (1,33%)
	1-10	0 (0%)	1-10	0 (0%)
	11-20	4 (0,52%)	11-20	1 (0,11%)
	21-30	5 (0,66%)	21-30	11 (1,23%)
	31-40	8 (1,05%)	31-40	30 (3,35%)
	41-50	38 (4,99%)	41-50	53 (5,9%)
	51-60	126 (16,53%)	51-60	115 (12,8%)
	61-70	294 (38,58%)	61-70	395 (44,1%)
	71-80	234 (30,7%)	71-80	242 (27%)
	>80	51 (6,69%)	> 80	46 (5,1%)
	Edad media: 66,2 ± 11,4 años		Edad media: 65,1 ± 11,6 años	
Sexo	Hombres: 299 (39,2%)		Hombres: 459 (51,2%)	
	Mujeres: 463 (60,8%)		Mujeres: 437 (48,8%)	
Antec. personales	HTA: 402 (52,76%)		HTA: 327 (36,5%)	
	Cardiopatía: 167 (21,9%)		Cardiopatía: 125 (13,95%)	
	Nefropatía: 71 (9,32%)		Nefropatía: 135 (15,1%)	
Caract. de la DM	Tipo de DM:	36 (4,7%) tipo I		
		726 (95,3%) tipo II		
	Tto. de DM:	139 (18,2%) dieta		
		402 (52,8%) ADO		
		221 (29%) insulina		
T° evol.:	Sin dato 5 (0,7%)			
	< 5 años 283 (37,1%)			
	6-10 años 203 (26,6%)			
	11-15 años 115 (15,1%)			
	> 15 años 156 (20,5%)			

TABLA II PREVALENCIA DE CEGUERA SEGÚN LA EDAD DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS

<i>Edad</i>	<i>Prevalencia de ceguera por ojos</i>	<i>Prevalencia de ceguera por pacientes</i>
1-10	0%	0%
11-20	0%	0%
21-30	10%	0%
31-40	0%	0%
41-50	1,3%	0%
51-60	6%	1,6%
61-70	8,5%	3,4%
71-80	16,4%	6%
81-90	20,8%	9,8%

prevalencia de ceguera mayor en hombres (2,4%) que en las mujeres (1,6%), aunque en este caso tampoco hubo significación estadística ($p = 0,542$).

Prevalencia de ceguera según edad

En el estudio por ojos la prevalencia de ceguera en nuestra población diabética fue mayor a medida que la edad iba

aumentando, de manera que en los menores de 40 años fue del 5,5% frente, por ejemplo, al 20,8% que presentaban los mayores de 80 años. Estas diferencias obtuvieron significación estadística ($p < 0,001$). En el grupo control no encontramos ningún ojo con ceguera en las tres primeras décadas de vida. En la quinta década se encontró un 0,9% de prevalencia de ceguera, existiendo un aumento progresivo de dicha prevalencia en las siguientes décadas, hasta llegar al 18,4% en los mayores de 80 años. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En el estudio por pacientes no se encontraron diabéticos ciegos que fuesen menores de 50 años, incrementándose a partir de dicha edad la prevalencia de ceguera progresivamente por cada década de vida ($p = 0,012$). Los resultados obtenidos se exponen en la tabla II.

En el caso de los controles no encontramos individuos ciegos menores de 60 años, existiendo una prevalencia de ceguera en la séptima década del 0,8%, que aumentó progresivamente con la edad, hasta llegar al 13,04% en los mayores de 80 años ($p < 0,001$). Dichos datos se exponen en la tabla IV.

Prevalencia de ceguera según el tipo de diabetes

La mayor prevalencia de ceguera se encontró entre los ojos de individuos con diabetes tipo I (13,8% frente al 10,7% en los de tipo II), diferencia que no fue estadísticamente significativa, siendo $p = 0,774$. En el estudio por pacientes, la prevalencia de ceguera fue también mayor en los diabéticos tipo I (8,3% frente al 3,9% en los de tipo II), no siendo factible el test de Chi-cua-

TABLA III PREVALENCIA DE CEGUERA SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

Tiempo de evolución	Prevalencia de ceguera por ojos	Prevalencia de ceguera por pacientes
< 5 años	6,7%	2,1%
6-10 años	11,1%	3,9%
11-15 años	10%	4,3%
> 15 años	18,9%	7,6%

TABLA IV PREVALENCIA DE CEGUERA EN LOS CONTROLES SEGÚN LA EDAD

Edad	Prevalencia de ceguera por ojos	Prevalencia de ceguera por pacientes
1-10	0%	0%
11-20	0%	0%
21-30	0%	0%
31-40	3,3%	0%
41-50	0,9%	0%
51-60	3,5%	0%
61-70	5,6%	0,8%
71-80	12,8%	3,7%
81-90	18,4%	13%

drado por no reunir la tabla de contingencia las condiciones necesarias.

Prevalencia de ceguera según tratamiento de la diabetes

Se encontró la mayor prevalencia de ceguera entre los ojos de los diabéticos que estaban en tratamiento con insulina (16,1%), seguida por la presentada por los ojos de los pacientes en tratamiento con ADO (9,5%), siendo los ojos de los diabéticos tratados exclusivamente con dieta los que menor prevalencia de ceguera presentaron (6,5%), encontrándose significación estadística en esta diferencia. En el estudio por pacientes, la prevalencia de ceguera fue del 5,9% en los diabéticos en insulino-terapia, del 3,7% en los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), y del 2,2% en los pacientes en tratamiento dietético, pero sin significación estadística ($p = 0,197$).

Prevalencia de ceguera según el tiempo de evolución de la DM

La mayor prevalencia de ceguera se encontró entre los ojos de los individuos con mayor tiempo de evolución de la DM (18,9% entre los que llevaban más de 15 años de evolución), mientras que la menor prevalencia de ceguera se dio entre los que llevaban menos de 5 años desde el diagnóstico de la diabetes (6,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el estudio por pacientes la prevalencia de ceguera aumentó progresivamente a medida que se alargaba el tiempo de evolución de la DM, variando desde un 2,1% entre los que llevaban menos de 5 años a un 7,6% entre los que llevaban más de 15 años ($p = 0,092$). Los datos encontrados se exponen en la tabla III.

Prevalencia de ceguera según HTA

La mayor prevalencia de ceguera correspondió a los ojos de los pacien-

tes con HTA, tanto en diabéticos, como en los controles, sin significación estadística en ningún caso.

En el estudio por pacientes ocurrió de igual modo, existiendo mayor prevalencia de ceguera entre los hipertensos, ya fueran diabéticos o controles, pero en este caso tampoco se obtuvo significación estadística.

III. Análisis multivariante

Las variables independientes seleccionadas inicialmente para incluir en el análisis de regresión logística fueron el sexo, la edad, tipo de diabetes, tratamiento de la diabetes y tiempo de evolución de la misma, así como el antecedente de neuropatía. Estas variables habían sido seleccionadas en base a que eran las más aludidas en la literatura sobre ceguera en diabéticos, y a que habían resultado estadísticamente significativas en algún momento de nuestro estudio.

Como variable dependiente se tomó la variable a estudio, es decir, la ceguera.

- En el estudio por ojos se realizó el test de Chi-cuadrado con un grado de libertad, obteniéndose $p < 0,005$. El programa Stepwise Logistic Regression⁽⁴⁾ seleccionó el tipo de diabetes como condicionante de la existencia de ceguera ($p < 0,05$), obteniéndose el coeficiente de regresión $\alpha = 2,72$.

Ecuación de regresión: ceguera por ojos = $2,72 \times$ tipo de diabetes.

- En el análisis por pacientes se realizó el test de Chi-cuadrado con dos grados de libertad, siendo $p < 0,05$. El programa Stepwise Logistic Regression seleccionó el tipo de diabetes ($p < 0,05$) y la edad de los pacientes ($p < 0,05$), como las varia-

bles más influyentes sobre la dependiente (la ceguera). Para utilizar la regresión logística, la variable edad estaba codificada en años y el tipo de diabetes estaba codificado como I (diabéticos diagnosticados antes de los 40 años de edad) y II (los demás). Los coeficientes de regresión obtenidos fueron:

– Edad $\alpha_1 = 0,75$

– Tipo de diabetes $\alpha_2 = 14,89$

Ecuación de regresión: ceguera por pacientes = $0,75 \times \text{edad} + 14,89 \times \text{tipo de diabetes}$.

DISCUSIÓN

Las características de la población de Badajoz corresponden a la distribución de los diabéticos en España.

I. Análisis de los resultados en cuanto a prevalencia de ceguera

Compararemos los resultados obtenidos en nuestra población diabética, con los de los estudios de Comarca de Barros⁽⁵⁾, Extremadura⁽⁶⁾ y Galicia⁽⁷⁾, así como con los de la población control.

En nuestra población de diabéticos encontramos una prevalencia del 4,1% en pacientes y del 10,85% en ojos. La prevalencia de ceguera por pacientes fue menor en nuestro estudio que en los precedentes (5,5% en el de Galicia, 5,8% en el de Extremadura y 4,7% en el de la Comarca de Barros). La prevalencia de ceguera por ojos fue también inferior que en el estudio de Extremadura (12,9%) y que en el de la Comarca de Barros (11,3%), pero ligeramente superior a la encontrada en Galicia (10,6%).

Si comparamos los resultados obtenidos en nuestra población diabética con respecto a la población control, en-

contramos mayores prevalencias de ceguera entre los primeros, tanto en el estudio por ojos (10,85% frente al 7,4%, respectivamente), como por pacientes (4,1% frente al 2%, respectivamente), siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas en ambos casos ($p < 0,05$).

Según las distintas variables analizadas, la prevalencia de ceguera se comportó de la siguiente manera:

Sexo

Se encontró mayor prevalencia de ceguera entre las mujeres que entre los hombres, pero sin significación estadística ($p > 0,05$). De igual modo ocurrió en los estudios de Galicia, Extremadura, Comarca de Barros, o el de Suecia⁽⁸⁾. En cambio, en la población control se encontró una mayor prevalencia de ceguera en los hombres que en mujeres, sin que las diferencias encontradas al respecto obtuvieran significación estadística ($p > 0,05$).

Edad

La prevalencia de ceguera en los diabéticos osciló desde ningún caso en los menores de 40 años, hasta un 9,8% en los mayores de 80 años ($p < 0,05$). Esto es coherente con la mayoría de los estudios anteriores, como el de Femans⁽⁹⁾ y el de Moss⁽¹⁰⁾. En cuanto a nuestra población control, el 83,3% de las cegueras se encontró en los mayores de 70 años ($p < 0,001$).

Tipo de diabetes

Existió mayor prevalencia de ceguera entre los diabéticos tipo I que entre los de tipo II, al contrario de lo que ocurrió en los estudios de Extremadura y de la Comarca de Barros en los que

existe mayor prevalencia de ceguera en los diabéticos tipo II.

Tratamiento de la diabetes

La mayor prevalencia de ceguera se observa en los diabéticos en tratamiento con insulina, seguida de la de los pacientes en tratamiento con ADO y de la de los tratados sólo con dieta. No obstante, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Esta diferencia coincide con la hallada en trabajos como el de Fernández-Vigo⁽⁷⁾, el de Chacón⁽⁶⁾, o el de Jerneld⁽⁸⁾.

Tiempo de evolución de la diabetes

La prevalencia de ceguera aumentó progresivamente con el tiempo de evolución, de manera que encontramos desde un 2,1% en los que llevaban menos de 5 años de evolución de la diabetes, hasta un 7,6% en los que llevaban más de 15 años de evolución ($p = 0,092$). Lo mismo ocurrió en estudios de Extremadura ($p < 0,05$), o el de la Comarca de Barros ($p < 0,05$). Otros autores corroboran este hallazgo en sus estudios^(7,11).

Hipertensión arterial

Se encontró mayor prevalencia de ceguera entre los hipertensos que entre los que no lo eran. Igual ocurrió en el estudio de Extremadura ($p > 0,05$ en ambos estudios). En la población control se encontró también mayor prevalencia de ceguera entre los hipertensos ($p = 0,34$).

Podemos concluir que, en el estudio por pacientes la única variable que influye de manera significativa sobre la prevalencia de ceguera en los diabéticos es la edad, existiendo mayores cifras de ceguera a medida que ésta aumenta. En el estudio por ojos, también influyen significativamente sobre la pre-

valencia de ceguera el sexo (mayor prevalencia en las mujeres), el tiempo de evolución de la diabetes (mayor prevalencia a mayor tiempo de duración), y el antecedente de neuropatía (siendo mayor la prevalencia de ceguera en los que presentan este antecedente).

II. Análisis multivariante

La ceguera en cada individuo puede estar condicionada por múltiples factores, de los cuales hemos analizado por separado los que más parecen influir sobre la prevalencia de ceguera. Dado que las distintas variables influyen de manera concomitante sobre la ceguera, consideramos más interesante el analizarlas en conjunto.

Al clasificar las poblaciones estudiadas en distintos grupos según cada variable, se observa cómo en las tablas existen celdas con un reducido número de efectivos, lo que podría inducir a errores a la hora de obtener conclusiones. El análisis multivariante subsana este problema.

La regresión logística es un análisis multivariante, en el que el resultado obtenido indica el riesgo que cada paciente tiene de sufrir la enfermedad en cuestión; en nuestro caso, la ceguera. Se trata de que, mediante un análisis escalonado, la regresión logística va seleccionando las variables independientes que más influyen sobre la dependiente (la ceguera).

Las variables independientes seleccionadas inicialmente para incluir en el análisis de regresión logística fueron el sexo, la edad, tipo de diabetes, tratamiento de la diabetes y tiempo de evolución de la misma, así como el antecedente de neuropatía. Los resultados conseguidos con la regresión logística en el estudio por pa-

cientes indican que las variables influyentes de manera significativa sobre el riesgo de padecer ceguera son la edad ($p < 0,05$) y el tipo de diabetes ($p < 0,05$). Además, podemos afirmar que cada año de edad aumenta 0,75 veces el riesgo de padecer ceguera. En el estudio de Galicia esta constante era de 1,07 y en el de la Comarca de Barros era de 1,09. El ser diabético tipo II multiplica por 14,89 el riesgo de padecer ceguera.

En el estudio por ojos los resultados obtenidos señalan el tipo de diabetes como condicionante de ceguera. Según esto, el ser diabético tipo 2 multiplica por 2,72 el riesgo de padecer ceguera.

En el estudio de Galicia⁽⁷⁾ las variables seleccionadas, además de la edad, fueron el tratamiento y el tipo de diabetes. En el estudio de Extremadura⁽⁶⁾ las variables condicionantes de ceguera fueron la edad, el sexo, el tratamiento de la diabetes y el tiempo de evolución de la misma, así como el antecedente de nefropatía.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de ceguera por pacientes encontrada en la población diabética de Badajoz y áreas circundantes es del 4,1% y la encontrada en la población control es del 2,0%. La prevalencia de ceguera por ojos encontrada en los diabéticos es del 10,85% y en los controles del 7,4%. Las diferencias encontradas en ambos casos fueron estadísticamente significativas.
2. En las poblaciones diabética y control de la ciudad de Badajoz y poblaciones circundantes la prevalencia de ceguera aumenta con la mayor edad de los individuos.

3. La regresión logística escalonada por pacientes muestra que la edad del paciente y tipo de diabetes influyen sobre el riesgo de padecer ceguera. En el análisis por ojos se muestra al tipo de diabetes como la variable más influyente sobre dicho riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thyelfors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadnie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organization* 1995;73:115-121.
2. Thyelfors B. The role of international ophthalmology in blindness prevention. *American Journal of Ophthalmology* 1995;119: 229-230.
3. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Lener SM. The relationship of age related maculopathy, cataract and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:182-191.
4. BMDP V7. En: *Statistical Software Manual V7.0*. Berkeley: BMDP Statistical Software. 1992.
5. Hernández Mira G. *Prevalencia de ceguera y baja visión en una población de alto riesgo*. Badajoz. Universidad de Extremadura. 1996, págs. 268. Thesis doctoralis.
6. Chacón Iglesias J. *Ceguera y sus causas en la población diabética*. Estudio epidemiológico. Badajoz. Universidad de Extremadura. 1993, págs. 292. Thesis doctoralis.
7. Sánchez Macho J, Fernández-Vigo J, Díaz Rey A y cols. Prevalencia de la retinopatía diabética en una población diabética no seleccionada. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1990;59:277-284.
8. Jerneld B, Algvere P. Visual acuity in a diabetic population. *Acta Ophthalmol* 1987;65:170-177.
9. Femans S, Ahlgrim WJ, Keller G. Blindness from diabetes in Tennessee. *J Tenn Med Assoc* 1987;80:407-408.
10. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988;95:1340-1348.
11. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, Demetris DL. The WESDR XI, the incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-1510.

INFORMACIÓN 24 HORAS SOBRE EL CAMBIO DE INSULINAS

Estimados Sres. de la Sociedad Española de Diabetes:

Como bien saben, el Ministerio de Sanidad y Consumo, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de Diabetes (IFD), ha realizado el cambio en la concentración de los viales de insulina, que pasan de 40 U.I./ml (unidades de insulina por mililitro) a 100 U.I./ml, siendo ésta la concentración que ya existe en la mayoría de los países europeos y no europeos.

Con motivo de este cambio de con-

centración de los viales y jeringuillas de insulina, llevado a efecto el pasado 28 de febrero de 2001, y para facilitar un cambio sin confusiones, la Compañía Lilly (www.lilly.es) ha desarrollado dos iniciativas que pretenden garantizar la máxima cobertura informativa a los pacientes y profesionales sanitarios.

Por un lado, se ha desarrollado la web www.cambioviales.com para responder a todas aquellas cuestiones que el cambio puede plantear a médicos, farmacéuticos, pacientes, familiares, etc., pudiendo encontrar aquí un área donde resolver las dudas más habituales y ofreciéndose una guía explicativa destinada al paciente para facilitar el cambio, así como un espacio exclu-

sivo de información específica para los profesionales sanitarios.

Por otro lado, ENDOLine, servicio telefónico gratuito dirigido a la atención al profesional sanitario (900 100 402) y al paciente diabético (900 100 407), amplía hasta el 30 de marzo de 2001 sus horarios de atención, ofreciendo un servicio ininterrumpido las 24 horas.

Se calcula que 2.800,000 personas en España padecen la enfermedad, lo cual significa un 7% de la población española es diabética.

El lanzamiento de estas dos iniciativas supone una ayuda para poder realizar este cambio con la mejor información posible, aprovechando las oportunidades que ofrece la tecnología en beneficio de la salud pública.

- Aguilar M, 81
 Aguillo E, 189
 Alava L, 147
 Almansa Bernal A, 104
 Amaya Baro M, 71
 Astorga R, 151
 Barbería Layana JJ, 78, 175
 Bande Rodríguez C, 73
 Bilbao JR, 233
 Blasco C, 189
 Brito A, 229
 Busturia MA, 233
 Calvo F, 189
 Calle Pascual AL, 65
 Canga N, 175
 Carral San Laureano F, 121
 Casamitjana R, 233
 Casas Gutiérrez V, 107
 Castaño L, 233
 Cedrés Melián C, 68
 Cobo A, 197
 Corcoy R, 229
 Chueca M, 57
 Duaso MJ, 175
 Escobar-Jiménez F, 25
 Faure Nogueras E, 9, 133, 189
 Fernández-Real Lemos JM, 13
 Fernández-Vigo J, 241
 García-Mayor RV, 217
 García-Patterson A, 229
 Gómez F, 147
 Gómez Moreno JM, 95
 Grupo Español para el Estudio de la
 Acarbosa en Atención Primaria,
 139
 Guardiola E, 139
 Guarnizo J, 147
 Hultman C, 197
 IBEL Spanish Research Group, 197
 Ignaut D, 197
 Jorge Cascón AI, 68
 Leiva A de, 44, 60, 229
 Levy I, 139
 Lizasoáin O, 175
 López MJ, 57
 López Domínguez FJ, 76
 López-Guzmán A, 182
 Lorenzo MA, 189
 Losada F, 151
 Luna R, 217
 Luzuriaga C, 57
 Macarro A, 241
 Madrid Conesa J, 86
 Mangas MA, 151
 María María MA, 62
 Martínez-González MA, 175
 Morales F, 151
 Morales J, 229
 Nicol P, 47
 Olveira Fuster G, 121
 Ortega FJ, 182
 Oyarzábal M, 57
 Peláez Alba MP, 68
 Péres Pérez A, 37
 Piñol C, 139
 Puig-Domingo M, 229
 Pumar A, 151
 Ramos Hernández A, 68
 Relimpio F, 151
 Reviriego J, 197
 Rica I, 57
 Rodríguez I, 217
 Rodríguez M, 57
 Romero E, 241
 Sánchez Martínez FL, 89
 Sanhonorato Vázquez J, 101
 Santos E, 241
 Serrano Ríos, 54
 Sierra JM, 217
 Simó Canonge R, 49
 Tagle M, 147
 Tejedor Azpeitia A, 93
 Torres Moliner A, 98
 Varas Y, 182
 Vera Pineda M, 68
 Villamil F, 151
 Vizcaíno FM, 241

INDICE DE MATERIAS

- Acarbosa, 139
 Agudeza visual, 241
 Atención primaria, 139
 Autoanticuerpos, 233
 Colonia de educación diabetológica,
 182
 Costes de la diabetes, 121
 Desarrollo pondoestatural, 217
 Diabetes, 175, 188, 217, 233, 241, 250
 Diabetes mellitus tipo 1, 182, 217, 233,
 241
 Diabetes mellitus tipo 2, 139, 147, 151
 Educación diabetológica, 182
 Eficacia, 139
 Epidemiología, 241
 Estudio clínico, 197
 Factores de riesgo, 133, 189
 Función renal, 189
 GADA, 233
 Glucosa, 229
 HDL, 133, 151
 Homocisteína, 189
 IA2A, 233
 Insulina, 197, 217, 233, 241, 249
 Intervención, 175
 LDL, 133, 151
 Mujeres postmenopáusicas, 147
 Osteoporosis, 147
 Prevalencia de ceguera, 241
 Programa, 175
 Regresión logística, 245
 Síndrome de resistencia a la insulina,
 189
 Situación asistencial en España, 121
 Tabaco, 175
 Tolerancia, 139
 Tratamiento convencional, 182
 Tratamiento intensivo, 182
 Triglicéridos, 151
 Variabilidad, 217