

S U M A R I O



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes sobre la evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 1
Grupo de estudio de prediabetes tipo 1 (pág. 77)

Prescripción de antidiabéticos en la práctica diaria en los equipos de Atención Primaria: Influencia del centro de trabajo
F.J. Arrieta, M.J. Calvo, M. Villamor, J.J. Arrieta, P. Saavedra, E. Rodríguez, A. Rovira (pág. 80)

La monitorización continua de la glucosa: primeros resultados
D. Figuerola (pág. 89)

Frecuencia de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
M.E. Licea Puig, H. Fernández Leyva, M. Bustillo Vidal (pág.95)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 2

Abril-Junio 2001

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>



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.

Impreso en papel libre de ácido

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 Noguera, 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 definen la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

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

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

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, manuscritos 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.

Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 2

Abril-Junio 2001

SUMARIO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes sobre la evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 1
Grupo de estudio de prediabetes tipo 1 77
- Prescripción de antidiabéticos en la práctica diaria en los equipos de Atención Primaria: Influencia del centro de trabajo
F.J. Arrieta, M.J. Calvo, M. Villamor, J.J. Arrieta, P. Saavedra, E. Rodríguez, A. Rovira 80
- La monitorización continua de la glucosa: primeros resultados
D. Figuerola 89
- Frecuencia de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
M.E. Licea Puig, H. Fernández Leyva, M. Bustillo Vidal 95

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.

Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes sobre la evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 1

Grupo de estudio de prediabetes tipo 1 (Grupo de estudio de la etiopatogenia y prevención de la diabetes mellitus tipo 1) de la Sociedad Española de Diabetes*

Correspondencia: Dídac Mauricio, Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

En el momento actual existe un nivel suficiente de evidencia que permite afirmar que en la destrucción de las células beta pancreáticas que tiene lugar en la diabetes mellitus tipo 1, el papel protagonista lo ejercen diversos mediadores de la respuesta autoinmune, al menos en una gran proporción de casos. La presencia de autoinmunidad en los sujetos portadores de la enfermedad conlleva, por una parte, la asociación a ciertos genes de predisposición y, por otra, a fenómenos de autoinmunidad humoral y celular, que pueden ser detectados periféricamente, tanto en el momento del diagnóstico clínico, como en muchos casos, meses o años antes de la aparición de la enfermedad. Para el último caso, la detección de fenómenos de autoinmunidad en el período preclínico y, por tanto, asintomático, de la enfermedad dio lugar a que se acuñara el término de prediabetes tipo 1 para su denominación.

JUSTIFICACIÓN DE LAS PRESENTES RECOMENDACIONES

La principal pregunta que se puede formular ante la presente iniciativa es la del por qué de la misma, teniendo en cuenta que están disponibles las recomendaciones de otras sociedades, cuyo impacto es mayor, léase la American Diabetes Association y la British Diabetic Association. En primer lugar, y a nivel español, creemos que una de las posibles funciones de los grupos de estudio es la de emitir cuando proceda recomendaciones o tomas de po-

sición respecto al tema sujeto de estudio. Segundo, creemos interesante formular las presentes recomendaciones en lengua española, como vehículo de transmisión a la comunidad que comparte dicha lengua y que, presumiblemente, no es totalmente susceptible a la comunidad objeto de las recomendaciones en lengua inglesa. En tercer lugar, existe la percepción desde el propio grupo del hecho de que existe cierta falta de clarificación del papel de la detección precoz de sujetos con riesgo de desarrollar la enfermedad en la práctica clínica. Este último hecho puede traducirse en una inadecuada política de cribado que puede conllevar la determinación de manera más o menos indiscriminada principalmente de marcadores de autoinmunidad humoral (autoanticuerpos), en sujetos que no deberían ser objeto de la misma. Partimos de la premisa que las presentes recomendaciones no van a diferir de manera sensible de la postura tomada por científicos expertos en el tema provenientes de otras latitudes. No es, ni mucho menos, pretensión del presente texto realizar una revisión exhaustiva sobre el estado actual de conocimiento en la prevención y predicción de riesgo de la diabetes mellitus tipo 1.

ESTADO ACTUAL DE LA PREDICCIÓN Y LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Es importante precisar que no existe ningún defecto genético que haya podido ser asociado a la presencia de la enfermedad, y que las evidencias de ligamiento o asociación genética de la

enfermedad lo son en tanto que variantes de genes, que, por otra parte, pueden ser calificados como normales. Además, no existe ningún gen o forma alélica que nos permita predecir de manera precisa la enfermedad. Por tanto, no se puede recomendar la determinación de los marcadores genéticos que han mostrado asociación con la diabetes tipo 1, principalmente los que residen en la región de los antígenos de histocompatibilidad de clase II, como método inicial de cribado de riesgo. Es cierto, sin embargo, que existen estudios que comprueban que la determinación de determinados alelos HLA ayudan a delimitar el nivel de riesgo o de protección contra la enfermedad, cuando se añaden a la determinación inicial de autoanticuerpos.

La determinación combinada de marcadores de autoinmunidad humoral -autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos: del citoplasma de las células del islote (ICA), insulina, descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y tirosín-fosfatasa de membrana IA2- permite predecir con una elevada sensibilidad y especificidad la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La determinación de dos o más de estos autoanticuerpos son el método más adecuado de cribado actualmente aceptado. Actualmente, por la rapidez y facilidad de cuantificación, en el cribado primario se suelen utilizar combinaciones de dos autoanticuerpos, la más frecuente de las cuales es la combinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2. La determinación combinada de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 o anti-insulina permite identificar con un

elevado nivel de sensibilidad y especificidad aquellos familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que presentan un elevado riesgo de desarrollar la enfermedad. Aquellos sujetos con positividad de anticuerpos para dos o más de las cuatro especificaciones antigénicas previamente mencionadas son los que presentan un riesgo claramente elevado. Sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad, en la población general estas mismas combinaciones de autoanticuerpos no permiten identificar con adecuados niveles de sensibilidad y especificidad a los individuos de alto riesgo.

El principal marcador metabólico para completar la evaluación del riesgo en sujetos portadores de autoanticuerpos consiste en la medición de la primera fase de insulinosécréción, mediante la realización de un test de tolerancia intravenosa a la glucosa. La disminución de dicha fase de insulinosécréción permite detectar aquellos sujetos con positividad para autoanticuerpos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a corto plazo. Sin embargo, la normalidad de este parámetro de insulinosécréción no excluye el elevado riesgo de desarrollar la enfermedad en familiares de primer grado a más largo plazo.

El avance en el conocimiento de la patogenia e historia natural de la diabetes mellitus tipo 1, permitió, en la década de los 90, el diseño y puesta en marcha de estudios de prevención en familiares de primer grado de diabéticos tipo 1 mediante estrategias de inmunomodulación. Actualmente, existen dos grandes estudios que utilizan intervenciones farmacológicas dife-

rentes, y cuyos resultados no están aún disponibles. Uno de ellos es el estudio multinacional europeo ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), que utiliza nicotinamida a dosis elevadas, y el otro es de ámbito norteamericano, y utiliza insulina como tratamiento (Diabetes Prevention Trials). Es indudable que cualquier estudio de prevención, a gran o pequeña escala, debe atenerse a los patrones metodológicos de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para poder obtener resultados fiables.

RECOMENDACIONES

Se aconseja que la determinación de los marcadores inmunológicos y/o genéticos se realice en el marco de investigaciones bien definidas. En este sentido, el cribado para la detección de sujetos con riesgo elevado debe ser promocionado sólo en el contexto de estudios científicos de predicción y, especialmente, en ensayos de prevención de la enfermedad, realizados por grupos o centros que dispongan de los medios y conocimientos adecuados para su consecución.

Para la detección de riesgo, el cribado primario debería realizarse mediante la determinación combinada de anticuerpos anti-GAD conjuntamente con anti-IA2, siendo estos últimos sustituidos por los anticuerpos anti-insulina en sujetos de corta edad (< 10 años). En caso de positividad para uno o ambos autoanticuerpos, debe completarse la evaluación de riesgo mediante la determinación de, al menos, un tercer y, preferiblemente también un cuarto autoanticuerpo (anti-insulina o

IA2 en su caso, conjuntamente con ICA).

La metodología para la determinación de autoanticuerpos debe ser sometida a controles de calidad que garanticen unos niveles adecuados de sensibilidad y especificidad, preferiblemente a través de la participación de cada laboratorio en los “workshops” internacionales organizados con tal finalidad.

En concordancia con una buena práctica médica, la información sobre

los ensayos de intervención debería ser comunicada para su registro a los grupos de estudio o sociedades científicas nacionales y/o internacionales.

Cualquier sujeto potencialmente susceptible de ser incluido en estos estudios debe ser informado de la evidencia respecto al estado de conocimiento actual en la predicción y prevención de la diabetes mellitus tipo 1, debiendo, posteriormente, dar su consentimiento antes de su inclusión.

A cualquier sujeto que haya sido

identificado como portador de los mencionados marcadores de riesgo, y que no sea incluido en ensayos clínicos de prevención, se le debe ofrecer un seguimiento clínico adecuado.

AGRADECIMIENTOS

Las reuniones periódicas del grupo se realizan con el apoyo económico de Novo Nordisk.

* GRUPO DE ESTUDIO DE LA ETIOPATOGENIA Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

Coordinador del Grupo: D. Mauricio (responsable de la redacción del manuscrito).

Miembros que han participado en la elaboración de las recomendaciones: D. Acosta (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); M. Aguilar, J. Ortego, F. Guerrero (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); F.J. Ampudia, A. Priego (Hospital Clínico, Valencia); M.A. Brito (Sta. Cruz de Tenerife); L. Bilbao, P. Martul, J.A. Vázquez (Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia); I. Conget, R. Gomis, R. Casamitjana, E. Aguilera (Hospital Clínic, Barcelona); L.A. Gómez, J. Moreiro (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); L. González-Sicilia (Hospital General Universitario, Murcia); C. Grande, J. Solera (Hospital La Paz, Madrid); A. Jara (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); P. Manzano, A. Plaza (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); M.T. Martínez-Larrad, M. Serrano Ríos (Hospital Clínico S. Carlos, Madrid); D. Mauricio, J.M. González-Clemente, G. Giménez (Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona); E. Montanya, M. Pérez (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); F.J. Novoa (Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria); M. Oyarzábal (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); H. Pascual (Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia); A. Pie, E. Faure (Hospital Clínico, Zaragoza); F. Piñón, C. Fajardo (Hospital La Fe, Valencia); M. Puig-Domingo (Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona); M. Rodríguez Rigual (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); A. Rueda (Hospital General, Albacete); J. Verdaguer, R. Pujol-Borrell, A. Sanmartí (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); A. Wägner, A. de Leiva, E. Mato, M.A. Ortiz (Hospital de la Santa Creu, Barcelona).

Prescripción de antidiabéticos en la práctica diaria en los equipos de Atención Primaria: Influencia del centro de trabajo

F.J. Arrieta¹, M.J. Calvo², M. Villamor²,
J.J. Arrieta³, P. Saavedra⁴, E. Rodríguez³,
A. Rovira³

¹C.S. Avda. Guadalajara, Área 4. ²Farmacia, Área 4. ³F. Jiménez Díaz. ⁴H.U. «Príncipe de Asturias». Madrid.

Correspondencia: F.J. Arrieta Blanco, C/ Fernán González 79, 3^oC, 28009 Madrid.

Aceptado: Junio 2001

RESUMEN: El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus incluye sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, gomas e insulina, apareciendo día a día nuevos antidiabéticos orales como, meglitínidas y trolitazonas para el tratamiento de la diabetes. Hemos realizado un estudio transversal observacional durante los meses de enero a abril de 1998 en los equipos del Área 4 del Insalud de Madrid con una población total de 507.000 habitantes, con el **objetivo** de conocer la prescripción de fármacos antidiabéticos de los equipos y ver si existían diferencias entre los equipos de Atención Primaria de una misma Área de Salud. Los datos fueron obtenidos de la Dirección General de Farmacia y procesados por la unidad de farmacia del Área. Determinamos las DHD (DDD/1.000 hab./día) de los hipoglucemiantes orales y de las insulinas.

Resultados. El consumo de hipoglucemiantes orales fue de 19,22 DHD y de insulinas, 7,65 DHD. La distribución de antidiabéticos orales según los grupos farmacológicos fue de 16,5 DHD por el grupo de sulfonilureas, de 1,78 DHD para el grupo de inhibidores de la alfa-glucosidasa, 0,95 DHD de biguanidas y prácticamente no uso de goma-guar 0,02 DHD. Continúan prescribiéndose sulfonilureas de primera generación y butformina. La sulfonilurea más utilizada es la glibenclamida, siendo el 58,60% de las sulfonilureas prescritas. Respecto a las insulinas, destaca el consumo de insulinas de acción intermedia, siendo el 88,45% de las insulinas utilizadas. Al analizar la prescripción de los equipos objetivamos grandes diferencias entre los mismos; así, la relación acarbosa/biguanidas varía según el centro, desde un 0,03 hasta el 4,6, y la relación antidiabéticos orales/insulina variaba de 1,33 hasta 3,55. Por todo ello, **concluimos** que existe una mayor prescripción de medicación oral que de insulina; una baja prescripción de biguanidas, con gran influencia del centro de trabajo en la prescripción, siendo necesaria una mejor coordinación entre los centros y con especialización, para que los consensos sean reales y poder mejorar el uso racional de la medicación prescrita.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; Prescripción antidiabéticos; Centro de trabajo.

ABSTRACT: Drugs treatment of diabetes mellitus includes sulphonylureas, biguanides, alpha-glucosidase inhibitor, goma, insulin and new agents, meglitidine. The aim of our study was to evaluate the prescription of diabetic medication in primary health care and the influence of work place on the prescription.

A cross over, observational study during January-April of 1998 in primary health area 4, with 507,000 inhabitant was done. The prescription was taken from the infarct date base. For compare the prescription we used the DHD (DDD/100 hab/day). **Results** the total oral medication defined by DHD was 19.22 and total insulin 7.65. The ratio oral drugs/insulin was 2.5. The use of oral medication was: sulphonylureas 16.45 DHD, alpha-glucosidase 1.78 DHD, biguanides 0.95 DHD and goma-guar 0.02 DHD. The influence of the place work in the medical prescription was more significant in the ratio glucosidase inhibitors/biguanides from 0.03 to 4.6 and the ratio oral medication/insulin from 1.33 to 3.55.

In **conclusion**, there was a higher use of oral medication *versus* insulin, a low use of biguanides and the place of work have a great influence in the prescription medication of diabetes mellitus.

KEY WORDS: Diabetes mellitus; Drugs treatment; Work place.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es definida como un grupo de alteraciones metabólicas caracterizada por hiperglucemia, consecuencia de un defecto de la secreción, acción de la insulina y/o ambos, y desarrollar a lo largo del tiempo com-

plicaciones micro-macrovasculares^(1, 2). En los últimos 30 años su prevalencia (proporción de individuos de una población que tienen la enfermedad) se ha triplicado; así, en Alemania la población diabética en 1941 era aproximadamente el 0,2%, siendo en la actualidad más del 3% de la población total, similar a

la encontrada en la mayoría de los países europeos⁽³⁾. En Estados Unidos se han estimado 8 millones de diabéticos, siendo el 90-95% diabéticos tipo 2. En España se estima una prevalencia de diabéticos entre el 1,6-3,9% de la población total^(4,5); la prevalencia de diabetes aumenta con la edad de la población; así, en población de 45-65 años la prevalencia es del 6-7%, aumentando en los mayores de 65 años, situándose en torno al 10-12%⁽⁵⁾.

La importancia de la diabetes no es sólo desde un punto de vista clínico, patogénico, sino el papel que tiene, cada vez mayor, en el ámbito del gasto económico (farmacoeconomía). Se ha estimado el coste de la diabetes en los EE.UU. en unos 100 billones de dólares/año⁽⁶⁾. En España se ha estimado, en 1994, aproximadamente en unos 90.000 millones de pesetas en una población con más de 1.400.000 diabéticos conocidos⁽⁷⁾.

Recientemente se han modificado los criterios diagnósticos de diabetes, fundamentalmente disminuyendo de 140 mg/dl a 126 mg/dl la glucemia basal⁽⁸⁾. Esta modificación llevará un aumento importante de la prevalencia de diabéticos, ya que la prevalencia depende de la incidencia y la duración de la enfermedad; por tanto, si cada día es más importante el uso que realizamos de los medicamentos con fines terapéuticos no debe olvidarse su relación con el coste del tratamiento de la diabetes, debiéndose ajustar la prescripción a evidencias contrastadas (medicina basada en la evidencia). El uso correcto de los fármacos no depende sólo de la administración sino del médico como prescriptor y responsable de la eficiencia de sus intervenciones, má-

TABLA I DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE SULFONILUREAS POR LOS EQUIPOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Clorpropamida	0,19 DHD	1,18%
Tolbutamida	0,03 DHD	0,17%
Glibenclamida	9,64 DHD	58,60%
Gliclazida	3,24 DHD	19,69%
Glimepirida	0,19 DHD	1,17%
Glipizida	2,81 DHD	17,09%
Gliquidona	0,14 DHD	0,90%
Glisentida	0,19 DHD	1,21%

xime cuando la prevalencia de la población diabética aumentará a lo largo de los años⁽⁹⁾.

Consideramos de interés la publicación de este trabajo, ya que son pocas las publicaciones y líneas de investigación sobre el uso real de fármacos hipoglucemiantes, no sucediendo lo mismo en lo que respecta al perfil terapéutico de los fármacos. Estos estudios nos permitirán elaborar pautas y trabajar en la mejora continua de la calidad de los diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos la prescripción terapéutica de hipoglucemiantes orales e insulina durante el período de enero a abril de 1998, del Área 4 del Insalud de Madrid. Esta población se encuadra geográficamente en el noreste del municipio de Madrid, y cuenta con tres distritos: San Blas, Ciudad Lineal y Hortaleza. Su población es de 526.166 habitantes. El número de equipos del Área estudiados fue de 16, siendo la cobertura de los centros de salud de 229.359 habitantes. Estos datos se han obtenido a través de la tarjeta sanitaria individual (TSI).

Determinamos las dosis diarias definidas (DDD), unidad que permite cuantificar y comparar el consumo de medicamentos. Para calcular la DDD de cada especialidad farmacéutica se siguieron las recomendaciones de la Drugs Utilization Research Group, tras calcular las DDD obtuvimos las DHD (DDD/1.000 habitantes/día). Analizamos las DHD de los hipoglucemiantes orales e insulina de los equipos de Atención Primaria del Área 4 del Insalud de Madrid. Todos los datos fueron procesados en el Servicio de Farmacia del Área, a partir de la facturación mensual recibida en formato informático de la Dirección General de Farmacia (Ministerio de Sanidad y Consumo).

RESULTADOS

El consumo de DHD de antidiabéticos orales por los equipos de Atención Primaria fue de 19,22, mientras que las DHD de insulina fueron de 7,65, obteniéndose una relación antidiabéticos orales/insulina de 2,51.

La distribución de antidiabéticos orales según grupos farmacológicos fue de 1,78 DHD para los inhibidores de la alfa-glucosidasa, de 0,95 DHD

TABLA II CONSUMO DE INSULINAS POR LOS EQUIPOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

I. humana neutra MC	0,12 DHD	1,54%
I. soluble neutra (EMP)	0,32 DHD	4,16%
I. soluble neutra (PRB)	0,18 DHD	2,40%
Insulina de acción corta	0,62 DHD	8,10%
I. isofan. humana (EMP)	4,25 DHD	55,55%
I. isofan. humana (PRB)	2,51 DHD	32,90%
Insulina de acción intermedia	6,76 DHD	88,45%
I. compuesta MC	0,2 DHD	2,66%
I. zinc sus. crist. human. (PRB)	0,06 DHD	0,79%
Insulina de acción larga	0,26 DHD	3,45%

TABLA III CONSUMO DE MEDICACIÓN ORAL ANTIDIABÉTICA EN LOS CENTROS DE SALUD DEL ÁREA

Orales/insulina	Acarbosa/biguanidas	Glibenclamida/acarbosa
1. 2,02	3,4	5,5
2. 1,89	2,4	5,9
3. 2,81	0,7	17,4
4. 2,73	0,8	24,9
5. 2,54	2,7	7,7
6. 3,10	3,9	8,9
7. 3,19	1,6	6,4
8. 3,09	2,8	9,0
9. 2,11	4,6	6,7
10. 2,87	1,6	11,7
11. 3,55	0,0	92,7
12. 1,65	0,4	25,0
13. 1,97	0,9	11,8
14. 2,53	1,8	13,9
15. 2,20	3,1	9,1
16. 1,33	2,5	5,2

para el grupo de biguanidas, de 0,02 para el grupo goma guar y de 16,45 para el grupo de sulfonilureas. En la tabla I se puede ver la distribución del consumo de las sulfonilureas utilizadas por los equipos. La utilización de sulfonilureas de segunda generación fue del 98,66% respecto al 1,34% de las sulfonilureas de primera generación.

Al analizar el grupo de biguanidas encontramos que el consumo de biguanidas fue de 0,78 DHD de metformina y de 0,13 DHD de buformina.

El consumo de insulinas se muestra en la tabla II, destacando el consumo de insulinas de acción intermedia que es el 88,45% del total de las insulinas. Las insulinas de proteína recombinante de ADN bacteriano (PRB) son

más utilizadas que las modificadas de origen porcino EMP (Tabla III).

En la tabla III podemos ver, individualizadamente, el uso de los medicamentos utilizados, existiendo diferencias entre los centros de la misma Área en la prescripción de antidiabéticos orales; encontramos que la prescripción de acarbosa/biguanida varía del 0,03 hasta 3,4 de glibenclamida/acarbosa, ésta varía desde 5,24 hasta 92,7; y respecto al consumo de antidiabéticos orales totales/insulina, la proporción varía desde un 1,33 hasta 3,55, según el grupo analizado (Tabla III).

DISCUSIÓN

En los últimos años está tomando un papel cada vez más importante el conocimiento de aspectos organizativos y económicos de la diabetes. El tratamiento de la diabetes mellitus ha ido evolucionando con los tiempos mejorando la calidad de vida de los pacientes diabéticos, disminuyendo la morbimortalidad respecto a la población no diabética. Inicialmente el tratamiento de la diabetes era dietético, planteándose discusiones respecto al tipo de dieta, hasta 1922 no se aplica por primera vez insulina a un enfermo diabético; y, posteriormente, en 1955, Franke y Fusch demostraron la eficacia de las sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus; el ejercicio y, por último, la educación sanitaria, han permitido mejorar la calidad de vida del paciente diabético⁽¹⁰⁾. En el presente trabajo sólo hemos analizado el tratamiento farmacológico de la diabetes, desde el punto de vista de la hiperglucemia, no entrando a considerar las

complicaciones crónicas ni el tratamiento de la hipertensión, dislipemia mixta frecuente en el paciente con diabetes mellitus⁽¹¹⁾.

Al analizar el tratamiento con hipoglucemiantes orales e insulina, desde una perspectiva de conocer el uso racional de la medicación, el problema se plantea en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2. En el caso de la diabetes tipo 1, no cabe ninguna duda, y el tratamiento es insulínico. Estos pacientes diabéticos representan sólo en torno al 5% del total de diabéticos, por ser el déficit de insulina la causa de la hiperglucemia. En la diabetes tipo 2, por el contrario, hay un hiperinsulinismo al existir una disminución de la acción biológica de la insulina. Al ser, por tanto, la insulinoresistencia el denominador etiológico de este tipo de diabetes, el objetivo es disminuir la insulinoresistencia mediante dieta y ejercicio, y cuando éstos fallan se valorará el tratamiento con agentes hipoglucemiantes y/o insulina, según el déficit insulínico. Este grupo de pacientes constituye la mayor población atendida en primaria, en torno al 95% de los diabéticos. Si bien las indicaciones de los fármacos hipoglucemiantes orales están bien establecidas en la literatura⁽¹²⁻¹⁴⁾, en sujetos con sobrepeso se debe iniciar con biguanida y sin sobrepeso con sulfonilureas; destaca el bajo uso de las biguanidas (4,96%) por debajo no sólo de sulfonilureas (85,66%), sino de los inhibidores de las alfa-glucosidasas (9,30%). Resultados similares han sido encontrados por otros autores⁽¹⁵⁾. Cuando hemos analizado el uso de biguanida encontramos que todavía continúan empleándose butformina (Silubin Retard), retirada del mer-

cado en varios países, y lo mismo sucede con las sulfonilureas de primera generación, retirada en la mayoría de los países (1,34% del total de las sulfonilureas). En nuestro país continúan tratándose diabéticos con sulfonilureas de primera generación, como tolbutamida (Rastinon) y clorpropamida (Diabinese) (Tabla II); aunque la relación sulfonilureas 2ª generación/sulfonilureas 1ª generación es muy baja, ésta, según la mayoría de los autores, no debería existir; sin embargo, no tenemos conocimiento de que pese al uso de butformina y sulfonilureas de 1ª generación, haya un aumento de complicaciones específicas de estos principios activos, haciéndonos suponer la correcta indicación de los mismos. Pese a ello sería conveniente su no uso por el riesgo referido en la literatura y establecer un consenso real^(13, 16).

Respecto al uso de sulfonilureas de segunda generación, destaca el de la glibenclamida, siendo el antidiabético oral más usado respecto a los otros, pese a su elevado poder hipoglucemiante; esto podría ser debido a la mayor experiencia clínica y bajo precio, sin embargo, llama la atención el uso extendido de los inhibidores de la acarbosa con precio elevado pero poco poder hipoglucémico; esto podría ser explicado por el riesgo elevado de acidosis láctica señalado en múltiples revisiones, siendo realmente baja dicha complicación (0,03 casos por 1.000 pacientes tratados al año), máxime si la indicación es correcta⁽¹⁷⁾.

Al analizar la relación entre antidiabéticos orales e insulina encontramos que la relación es de 2,5, dentro del rango de 2 considerado como aceptable en la literatura, posiblemente por

el uso cada vez más extendido de la combinación de antidiabéticos orales entre sí y/o con insulina. El rango de 2 puede que deba ser modificado⁽¹⁸⁾.

Las insulinas de acción intermedia son las más utilizadas, siendo muy poco utilizadas las insulinas de acción prolongada, la mayoría de los diabéticos tipo 2 están en tratamiento con dos pinchazos de insulina intermedia.

Al analizar la influencia del centro de trabajo sobre la prescripción, vemos que varía según el centro de trabajo, existiendo centros con elevada prescripción de biguanidas y poca acarbosa y otros con práctica nula de prescripción de biguanidas y uso prácticamente exclusivo de sulfonilureas y acarbosa, poniéndose de manifiesto en nuestro estudio la importancia del grupo de profesionales que trabajan en un mismo centro de salud. Al igual que han señalado otros autores⁽¹⁹⁾, pensamos que el conocimiento de los consensos e información científica actualizada de todos los equipos disminuiría la variabilidad de las prescripciones, máxime cuando en torno al 40% de la prescripción son repeticiones de tratamientos iniciados por otros profesionales.

En nuestro trabajo encontramos, por tanto, un mayor uso de medicación oral que de insulina, un bajo índice de prescripción de biguanidas, continúan prescribiéndose sulfonilureas de primera generación y, por último, señalar la influencia que tiene el centro de trabajo en la prescripción (formación del personal). Ante estos datos se ha iniciado una mayor información sobre el tratamiento de la diabetes dentro del Área, con el fin de coordinar el uso racional de la prescripción y mejorar el

tratamiento de los diabéticos, máxime cuando el arsenal terapéutico de la diabetes se va ampliando día a día.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección del Área 4 de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- Serrano M, Severino R, Ordóñez A. Diabetes Mellitus. Concepto y sistematización. *Endocrinología Clínica y Metabolismo* 1982;**1**: 7-15.
- Arrieta F. *Mecanismo de acción de la insulina: Estudios «in vivo» e «in vitro» en pacientes insulino-dependientes y no insulino-dependientes*. Tesis Doctoral, 1991.
- Schmitt E. *Epidemiología. En un nuevo concepto en la terapéutica de la diabetes mellitus. Inhibición de la alfa-glucosidasas por la acarbose*. Ed. Bayer AG, 1988; pág. 7.
- Goday A, Serrano M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y perspectivas. *Med Clin* 1994;**102**:306-316.
- Serna M, Madrid M, Cruz Y, Gascó E, Ribelles M, Serra L. Estimación de la prevalencia de diabetes mellitus en seis comarcas de la provincia de Lleida. *Endocrinología* 1999;**46**:83-83.
- Herman W, Dasbach E, Songer T, Eastman R. The cost-effectiveness of intensive therapy for diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinic of North America* 1997;**26**:679-695.
- Hart W, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes mellitus conocida en España. *Med Clin* 1997;**109**:289-293.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;**20**(Suppl 1):1183-1197.
- Méndola J, Gomis R. Diabetes mellitus tipo 2: nuevo enfoque terapéutico para una nueva epidemia. *Endocrinología* 2000;**47**:221-224.
- Rodríguez-Miñón JL. *La diabetes. Tres mil quinientos años de historia, 1991*.
- Brown J, Nichols G, Glauber H, Bakst A. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the first 8 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1999;**22**:1116-1124.
- Melander A, Birzen P, Faber O, Groop L. Sulfonylurea antidiabetic drugs and update of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1989;**37**:58-72.
- Scheen A, Lefebvre P. Oral antidiabetic agents. *Drugs* 1998;**55**:225-236.
- Alberti K, Gries F, Jervell J, Krans H. European NIDDM policy group. A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: an update. *Diabetic Med* 1994;**11**:899-909.
- Olveira G, Soriguer F, Ortega C, Villalba D, Esteve I, Aguilar M. Factores que influyen en la prescripción de insulinas y antidiabéticos orales en atención primaria. *Aten Primaria* 1999;**23**:260-267.
- Pablos P, Martínez M. Los agentes orales: antiguas y nuevas perspectivas. *Av Diabetol* 1999;**15**(Supl 1):46-48.
- White J, Pharm D, Hirsh M. Non-hypoglycemic drugs reactions of agents used to treat diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinic of North America* 2000;**29**:803-811.
- Figueroa D, Castell C, Lloveras G. La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol. *Med Clin* 1988;**91**:401-405.
- Olveira G, Soriguer F, Tinahones F, Mancha I, Carral F, González S. Variabilidad en la práctica médica: un estudio a partir del consumo de fármacos antidiabéticos en Andalucía. *Av Diabetol* 1999;**15**:151-157.

La monitorización continua de la glucosa: primeros resultados

D. Figuerola

Fundació Rossend Carrasco i Formiguera.
Barcelona.

Correspondencia: Daniel Figuerola, Fundació Rossend Carrasco i Formiguera, C/ Dr. Carulla 12, 08017 Barcelona.

Aceptado: Junio 2001

RESUMEN: Cincuenta y tres pacientes (31 con diabetes tipo 1, 20 con diabetes tipo 2, uno con pre-diabetes y otro con diabetes secundaria) han sido estudiados mediante el sistema de monitorización continua de glucosa de Minimed durante un período medio de 75 horas. En cuatro casos la experiencia fracasó por problemas técnicos y se repitió el estudio.

Se observaron episodios de hipoglucemia durante el sueño en el 74% de los pacientes tratados con insulina y en el 40% de todas las noches estudiadas. La duración media de la hipoglucemia fue de 120 minutos y en las dos terceras partes de las mismas se observaron valores inferiores a 40 mg/dL. En sólo el 15% de los casos, la hipoglucemia fue percibida por el paciente. Durante el día las hipoglucemias tuvieron una duración media de 70 minutos y el hallazgo más relevante fue la frecuente (media de 3,3 por paciente) elevación postprandial de la glucemia (más de 100 mg/dL en relación con los valores previos).

Los cambios terapéuticos más frecuentes inducidos por el estudio han consistido en la reducción de la dosis de insulina retardada nocturna y en la frecuente prescripción de insulina Lys-Pro antes de las comidas.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de medir de forma continua la glucosa en sangre ha sido objeto de distintas investigaciones en los últimos veinte años con resultados, en general, bastante desalentadores⁽¹⁾ hasta muy recientemente en que, gracias a la aparición del CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)^(2, 3) que mide las concentraciones de glucosa en tejido celular subcutáneo, el panorama ha cambiado sensiblemente. De los demás sistemas ideados, algunos están reservados al uso hospitalario en cortos períodos de tiempo porque exigen la colocación de una cánula intravenosa, mientras que otros como Gluco-Watch, altamente atractivos, porque permiten en teoría una medición a través de la piel, no parecen haber alcanzado un nivel suficiente de fiabilidad para su comercialización a corto término.

Los sensores de glucosa constituye, sin duda, el paso previo al páncreas artificial implantable⁽⁴⁾. Su utilidad clínica potencial depende del tipo de paciente de que se trate. En personas con diabetes tipo 2 tratadas con anti-diabéticos orales y que disponen de una

buena reserva endógena de secreción de insulina, las concentraciones de glucosa en ayunas y la de algunas muestras aleatorias a lo largo del día, suelen ser un buen índice clínico para los ajustes terapéuticos, de modo que un monitor de glucosa puede tener utilidad limitada. En cambio, en personas con diabetes tipo 1 y, en general, en aquellos pacientes que no disponen de reserva pancreática significativa y que dependen para su control fundamentalmente de la insulina exógena, el ajuste terapéutico es difícil y los frecuentes autoanálisis de glucemia no siempre permiten darse cuenta de la realidad global. Es en esta última situación y para propósitos experimentales en donde un monitor de glucosa puede proporcionar una interesante información.

La medición continua de la glucosa histórica representa un método mínimamente cruento -obliga a la colocación de un catéter subcutáneo de unos 10 mm de longitud- con una buena correlación con la glucosa plasmática y de una aceptable fiabilidad para períodos de tiempo de 3-4 días. El sistema CGSM ha sido comercializado por Minimed y distribuido en España por Me-

diatric. Las primeras unidades empezaron a utilizarse experimentalmente en 1999 y se comercializaron en España a finales del 2000. En nuestro centro hemos tenido ocasión de disponer de dos de estas unidades y mostramos aquí los primeros resultados.

El sensor consta básicamente de tres elementos: a) el sensor propiamente dicho (Fig. 1) que es desechable y se introduce debajo de la piel con un pequeño disparador y tiene una vida media teórica de tres días; b) el monitor que va conectado al sensor y lleva el paciente de forma parecida a una bomba subcutánea de insulina (Fig. 2) y el *com-station* que lo conecta al ordenador y permite descargar los datos y su posterior manipulación. La información se presenta en gráficos de 24 horas (Fig. 3).

La instalación requiere sólo algunos minutos, pero se precisa de, al menos, una hora a cargo de un profesional sanitario adecuadamente entrenado para la cuidadosa instrucción del paciente⁽⁵⁾, que durante los 3-4 días del estudio deberá realizar cuatro lecturas de glucemia capilar diarias e introducir las en el monitor.

PACIENTES Y MÉTODO

Se han estudiado 53 pacientes, todos ellos tratados de forma habitual en nuestra Unidad. Se trata de 31 individuos con diabetes tipo 1, 20 con diabetes tipo 2, uno con prediabetes y una diabetes post-pancreatectomía. La edad media fue de $44,9 \pm 19,2$ (8-83) años y la antigüedad de $15,3 \pm 10,4$ (1-49) años; 42 estaban tratados con insulina en inyección convencional subcutánea,



Figura 1. Sensor de glucosa, que se inyecta a nivel subcutáneo y se conecta al monitor.



Figura 2. Monitor de glucosa una vez instalado.

6 con infusor de insulina (Minimed 507), 4 sólo con antidiabéticos orales y uno (la prediabetes) no recibía nin-

gún fármaco. Los que recibían insulina subcutánea lo hacían a razón de una inyección diaria (3 casos) -combina-

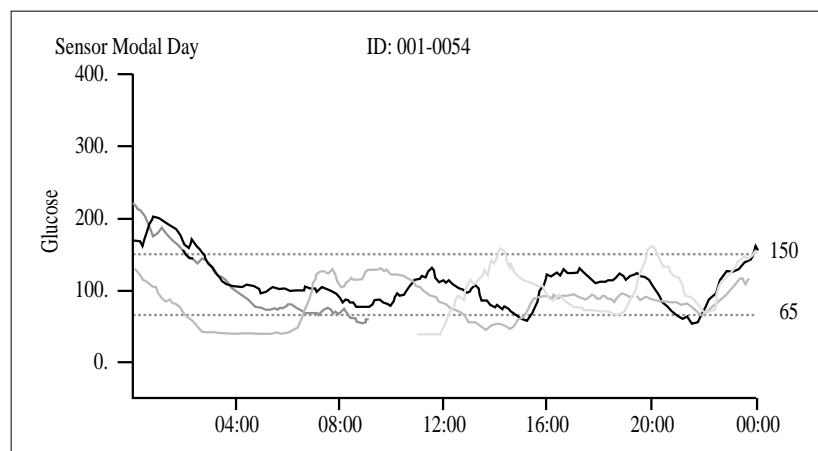


Figura 3. Gráficos de la evolución de la glucosa a lo largo del día durante tres días en uno de los pacientes estudiados.

da con sulfonilureas-, dos inyecciones (13 casos), tres (10 casos), cuatro (15 casos) y cinco o más (un caso). A todos los pacientes se les determinó la HbA1c (método DCA-2000) antes del estudio, arrojando una media de $7,76 \pm 1,21$ (4,7-10,9).

El monitor se colocó los lunes y los jueves por la mañana, de modo que se presumía una duración máxima de 72 horas en el primer caso y 96 en el segundo. Se invitó a los pacientes a desarrollar su actividad habitual, deportes incluidos y a registrar cuidadosamente el horario de las comidas, la cantidad y tipo de alimentos ingeridos y los valores obtenidos de glucosa capilar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuatro pacientes (7%) se obtuvieron lecturas fiables durante un período inferior a 24 horas y fueron considerados fallos completos del sistema, proponiéndose a todos ellos la repetición de la prueba. Los resultados más significativos de los 53 estudios válidos son:

- Se han obtenido 906 ± 195 lecturas de glucemia, lo que significa una duración media del sensor de $75,5 \pm 16,2$ horas.
- En 31 de los 53 estudios (58%) se produjo, al menos, un episodio de hipoglucemia durante el sueño (definida por una lectura inferior a 65 mg/dL durante más de 15 minutos). Todos los pacientes recibían la insulina antes de la cena o al acostarse, de modo que en este colectivo se produjo alguna hipoglucemia durante el sueño en el 74% (31/42) de la muestra.
- El número de episodios de hipoglucemia durante el sueño fue de 69, que sucedieron en 59 de las 146 noches estudiadas (40% de las mismas).
- En 41 de estos 69 episodios de hipoglucemia nocturna la glucemia fue inferior a 40 mg/dL durante más de 30 minutos y en sólo 10 (15%) el paciente despertó y tomó carbohidratos.
- La duración media de los episodios de hipoglucemia durante el sueño

fue de 120 ± 88 minutos (32-358).

- Se observó hipoglucemia durante la vigilia en 31 de los 53 estudios válidos. Los 31 pacientes totalizaron 92 episodios de hipoglucemia con una duración media de 71 ± 50 minutos (12-258).
- Las elevaciones post-prandiales de la glucemia fueron superiores a 100 mg/dL (con relación al valor pre-prandial) en 48/53 pacientes (90,5%), totalizando 158 episodios (3,3 episodios por paciente como media).

Los resultados de cada uno de los estudios fueron analizados con el paciente y a menudo con sus familiares. Los cambios terapéuticos fueron siempre el resultado de un pacto entre profesional y paciente, a menudo a propuesta de este último. Los cambios acordados más significativos fueron los siguientes:

- En 17 pacientes se aumentó el número de inyecciones diarias de insulina, generalmente de 2 a 3 o de 3 a 4. Tan sólo 4 de los 13 pacientes con diabetes tipo 2 que se trataban con dos dosis diarias persistieron en esta pauta.
- En 31 pacientes se modificó la pauta nocturna de insulina y en 7 casos además se redujo la dosis.
- En 24 pacientes se añadió insulina Lys-Pro a su pauta terapéutica, o bien se aumentó su proporción si ya era utilizada previamente.
- Dos pacientes cambiaron de pauta convencional a bomba de insulina y uno pasó de antidiabéticos orales a insulina.

La publicación de estos resultados, correspondientes a una muestra heterogénea y relativamente pequeña de ca-

sos, se justifica por la novedad del sistema, pero sería aventurada una discusión formal de los resultados, para lo que se precisa más experiencia. No obstante, creemos que a modo de conclusiones preliminares podría decirse que la monitorización continua de la glucemia en pacientes diabéticos durante un período de estudio de 72 horas: a) permite comprobar la existencia de un porcentaje muy elevado de hipoglucemias durante el sueño; b) constata la alta frecuencia de elevaciones post-prandiales excesivas de la glucemia; c) constituye una interesante ayuda clínica para el ajuste terapéutico de los pacientes diabéticos, especialmente los tratados con insulina; y d) facilita la toma de decisiones por parte del paciente en el proceso de optimización del control metabólico.

Las limitaciones del CGMS están relacionadas con los fallos del sistema, el coste del estudio y la extrapolación

de los datos. En relación con la frecuencia de fallos, MiniMed estima que hay que esperarlos en un 10-15% de los casos, de modo que nuestro 7% inicial ha sido afortunado. El coste del estudio es elevado e implica la amortización de alrededor de un millón de pesetas que cuesta el aparato, el material fungible (alrededor de 11.000 pesetas) y la dedicación en tiempo que es de una hora de personal auxiliar y alrededor de hora y media del especialista para analizar los datos, elaborar el informe y discutirlo con el paciente.

En lo que se refiere a la extrapolación de datos, ha sido una sorpresa agradable comprobar que la tendencia del día a día suele ser parecida (como en el ejemplo de la figura 3), incluso en pacientes con diabetes tipo 1 sin reserva pancreática, lo que facilita la adopción de cambios terapéuticos. El valor de la HbA1c a los tres meses del estudio y el registro de hipogluce-

mias permitirá evaluar mejor la utilidad clínica de este sistema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pickup JC. Glucose Sensors. En: *Textbook of Diabetes*. J. Pickup and G. Williams (eds). Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997; págs. 85.1-85.9.
2. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrotaro JJ. *Am J Physiol* 1999;**277** (Endocrinol Metab 40):E561-E571.
3. Mastrotaro JJ. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1999;**12**:751-758.
4. Jaremko J, Rorstad O. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:444-450.
5. Gross TM, Bode BW, Einhorn DE y cols. Performance evaluation of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System during patient home use. *Diabetes Technology & Therapeutic* 2000;**2**:49-56.

Frecuencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

M.E. Licea Puig¹, H. Fernández Leyva²,
M. Bustillo Vidal²

¹Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.
²Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Manuel E. Licea Puig, Instituto Nacional de Endocrinología, Calle D y Zapata, Vedado Habana-Cuba, CP 10400

Aceptado: Junio 2001

RESUMEN: Antecedentes y objetivos. La retinopatía diabética (RD) se sitúa entre las principales causas de afectación visual, junto al glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad. Es también frecuente observarla en los diabéticos tipo 2. Se realizó un estudio transversal y descriptivo en 500 diabéticos tipo 2, reclutados consecutivamente, con el objetivo de determinar la frecuencia y tipo de retinopatía diabética (RD) y su relación con el sexo, hábito de fumar, edad de debut, tiempo de evolución, tratamientos de la DM, presión arterial, nefropatía diabética y grado de control metabólico.

Métodos. Se realizó una historia clínica completa y un examen oftalmológico detallado y se determinó en todos glucemia en ayunas y 2 horas después del desayuno y el almuerzo, HbA1c y excreción urinaria de albúmina.

Resultados. Comprobamos RDNP en el 26% de los pacientes y RDP sólo en el 3%. La frecuencia de RD aumentó proporcionalmente con el mayor tiempo de evolución de la DM. La hipertensión arterial (HTA) se asoció significativamente con la presencia de RD. La excreción urinaria de albúmina (EUA) se asoció significativamente con la presencia y severidad de la RD. Los valores elevados de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de glucemias elevadas postprandiales (desayuno y almuerzo) se asociaron significativamente con la RDNP. La afectación macular, en particular las formas exudativas y edematosas fueron comunes en nuestra serie. De los 102 pacientes con debut reciente de la DM, 8 presentaban RD; 7, RDNP y uno, RDP.

Conclusiones. La RD es una complicación frecuente en la DM tipo 2, puede estar presente, incluso, en el momento del diagnóstico clínico de la DM. El tiempo de evolución de la DM, la edad, el mal control metabólico, la presencia de HTA y los niveles elevados de EUA fueron las variables que guardaron mayor asociación con la RD. La afectación macular es común en la DM tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Retinopatía; Diabetes mellitus tipo 2; Maculopatía; Microalbuminuria; Hipertensión arterial.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) se sitúa entre las más importantes causas de afectación visual, junto al glaucoma y a la degeneración macular relacionada con la edad^(1, 2). La diabetes mellitus (DM) es considerada como una de las causas más frecuentes de ceguera en los países industrializados en edades comprendidas entre los 20 y 74 años⁽³⁻⁵⁾. El riesgo de padecer ceguera en los pacientes diabéticos es de un 25 a 50% mayor que en los sujetos no diabéticos⁽⁴⁾. El 50% de todos los diabéticos tienen RD 10 años después del diagnóstico de la DM y más del 80% de todos los pacientes con DM tienen alguna forma de RD a los 15 años del diagnóstico de la DM^(6, 7). El deterioro visual debido a la RD se incrementa progresivamente con la edad del paciente

y el tiempo de evolución de la DM. En las últimas décadas se ha prestado mayor atención al estudio de la RD en los pacientes diabéticos tipo 2, considerando que este tipo de DM es la más común. Algunos autores han descrito compromiso retiniano en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y con DM tipo 2 recién diagnosticada⁽⁸⁾.

La nefropatía diabética constituye otra de las complicaciones microangiopáticas más graves que afectan al diabético, y se asocia con mucha frecuencia a la RD. Su inicio suele ser insidioso, progresa sin presentar síntomas y, por lo general, se hace evidente clínicamente después de una evolución de la DM entre 5 y 10 años⁽⁹⁾. Nos proponemos investigar la frecuencia y tipo de RD en un grupo de pacientes con DM tipo 2 asistentes al Centro de Atención al Diabético (CAD) del Ins-

tituto Nacional de Endocrinología (IN-EN) y a conocer su relación con los niveles de excreción urinaria de albúmina (EUA) y con otras variables clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó un estudio transversal en 500 pacientes con DM tipo 2 todos procedentes del CAD, edades comprendidas entre 28 y 82 años, reclutados de forma consecutiva, exigiéndose como único criterio de inclusión que el diagnóstico de la DM hubiese sido confirmado en nuestro centro. Los pacientes fueron divididos en dos grupos atendiendo a la presencia o no de RD. También fueron subdivididos atendiendo a la severidad de la RD en: no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP). No se incluyeron pacientes con complicaciones agudas dependientes de la DM; alteraciones oftalmológicas no diabéticas u opacidad de los medios que impidiesen observar el fondo de ojo, tampoco aquéllos con nefropatía diabética clínica.

Métodos

El diagnóstico de la DM se realizó de acuerdo a los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁰⁾. En todos se confeccionó una historia clínica completa, teniendo especial interés en edad, sexo, talla, peso corporal, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA), hábito de fumar, edad de debut y tiempo de evolución de la DM, tratamiento utilizado y los resultados de los exámenes oftalmológicos. Se obtuvo una muestra de

sangre total a las 8 a.m., después de 12 horas de ayuno y antes de la administración de la medicación antidiabética, para la determinación de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA1c) y una muestra de sangre 2 horas después del desayuno y del almuerzo para realizar glucemias postpandriales.

La glucemia se determinó en un autoanalizador MT II (Vital Scientific, Holandés) por el método de la oxidasa-peroxidasa⁽¹¹⁾. La HbA1c se realizó por el método colorimétrico de Fluckiger y Winterhalter⁽¹²⁾ optimizado en nuestro laboratorio⁽¹³⁾. Aceptamos como buen control metabólico cuando los niveles de HbA1c eran < del 8%, regular ≥ 8 a 10% y malo > 10%⁽¹⁴⁾. La EUA se determinó en orina de 24 horas, previa explicación al paciente, utilizando el método de radioinmunoensayo⁽¹⁵⁾. Consideramos normoalbuminúricos a los que tenían una EUA < 20 mg/L/24 h, microalbuminúricos si la EUA fue ≥ 20 a < 300 mg/L/24 h (nefropatía incipiente) y macroalbuminuria si la EUA fue > 300 mg/L/24 h (nefropatía clínica)⁽¹⁶⁾. Todos fueron sometidos a un examen oftalmológico completo: anexos, motilidad ocular y reflejos pupilares. El segmento anterior y los medios refringentes fueron examinados mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura y el examen fundoscópico (oftalmoscopia directa e indirecta), con lente Hruby o lente de fundus de no contacto de 78 Dp. Para el diagnóstico de la RD empleamos un oftalmoscopio Carl Zeiss (Alemania), previa dilatación pupilar con fenilefrina o tropicamida. La clasificación de la RD fue realizada de acuerdo a los criterios propuestos por L'Esperance⁽¹⁷⁾ (RDNP y RDP). Se precisó si existía la

presencia de hemovítreo⁽¹⁸⁾, maculopatía diabética⁽¹⁹⁾, glaucoma neovasкуляр⁽²⁰⁾ y/o desprendimiento de la retina⁽²¹⁾ en todos los casos. Todos los exámenes fueron realizados por un mismo observador.

Se clasificó como fumador al que fuma más de un cigarro al día o que fiera abandono del hábito en los 6 meses anteriores a su inclusión en el estudio. Para la toma de la TA utilizamos el método auscultatorio de Korotkow. Se consideró hipertenso a todo paciente con cifras tensionales sistólicas > 130 mmHg y/o cifras diastólicas > 85 mmHg⁽²²⁾ o aquellos pacientes con cifras de TA normales, pero que utilicen tratamiento con drogas antihipertensivas. Consideramos como TA clínica la media de dos mediciones en posición sentado con intervalo de tres minutos entre cada una de las tomas, tras un período previo de reposo de cinco minutos, siempre en el brazo derecho. El IMC se determinó mediante la siguiente fórmula: peso corporal Kg/talla² (en metros)⁽²³⁾. Se consideró que un paciente tenía un debut clínico reciente cuando el diagnóstico de la DM era menor de 6 meses.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron divididos en dos grupos atendiendo a la presencia o no de RD, y a su vez se dividieron en portadores de RDNP y RDP. Los datos cuantitativos se expresaron mediante media y desviación estándar (DE) mediante la técnica de análisis de varianza (ANOVA). Para el estudio de las variables cualitativas se introdujeron distribuciones de frecuencia y para valorar la asociación entre las variables

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DIABÉTICOS TIPO 2, ATENDIENDO AL GRADO DE RETINOPATÍA

Características clínicas	Sin RD	RDNP	RDP
Número casos (%)	357 (71,4%)	128 (25,6%)	15 (3%)
Edad (años) X ± DE	56,44 ± 10,58*	60,48 ± 9,46*	60,93 ± 8,24*
Sexo (M/F)	130/227	42/86	7/8
Edad de debut de la diabetes (años) X ± DE	48,23 ± 10,33	44,65 ± 10,51	44,4 ± 10,25
Duración de la diabetes (años) X ± DE	8,25 ± 7,93	16,16 ± 9,26**	16,53 ± 9,18**
Fumador (%)			
Sí	92 (18,4%)	29 (5,8%)	5 (1%)
No	265 (53%)	99 (19,8%)	10 (2%)
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica (X ± DS)	132,34 ± 37,5a	137,89 ± 20,83a	140,00 ± 21,71a
Diastólica (X ± DS)	82,93 ± 11,88	84,96 ± 11,06	89,33 ± 18,69
Tratamientos (%)			
Dieta	24 (4,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)
Compuestos orales (CO)	151 (30,2%)	42 (8,4%)	5 (1%)
CO + insulina	150 (30%)	65 (13%)	7 (1,4%)
Insulina	32 (6,4%)	18 (3,6%)	3 (0,6%)

* $p < 0,0003$. ** $p < 0,00001$. a = *** $p < 0,004$

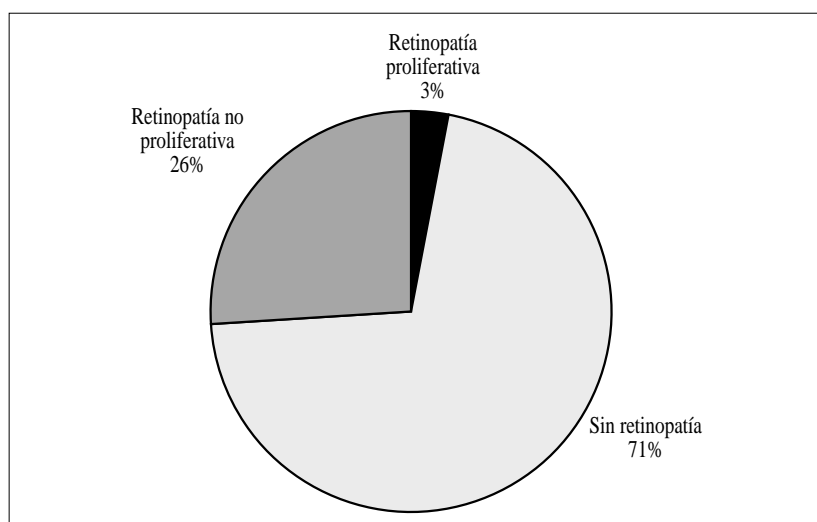


Figura 1. Frecuencia y tipo de retinopatía en diabéticos tipo 2.

se utilizó la prueba de la ji al cuadrado. Se cruzaron variables predictoras

tales, como: edad, edad de debut y tiempo de evolución de la DM, valo-

res de las glucemias, HbA1c, EUA, índice de masa corporal (IMC), e hipertensión arterial (HTA) con la presencia o no de RD, buscando posibles asociaciones entre ellas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el grupo que no tenía RD la edad fue de $56,44 \pm 10,58$ años, para aquellos con RDNP de $60,48 \pm 9,46$ años y para los portadores de RDP de $60,93 \pm 8,24$ años. Confirmándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0003$) al comparar los diabéticos con RD con aquellos que no la tenían. La duración de la diabetes fue de $8,25 \pm 7,93$ años en los que tenían RD, de $16,16 \pm 9,26$ años en los portadores de RDNP y de $16,53 \pm 9,18$ años en los afectados de RDP, constatándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La TA sistólica fue de $132,34 \pm 37,5$ mmHg en los pacientes que no tenían RD, de $137,89 \pm 20,83$ mmHg en los portadores de RDNP y de $140,00 \pm 21,71$ mmHg en los que presentaban RDP. La TA sistólica fue significativamente mayor en los pacientes con RD, independientemente de su severidad ($p < 0,004$). No encontramos diferencias significativas en el resto de las variables estudiadas (sexo, edad de debut de la diabetes, hábito de fumar, tensión arterial sistólica y tipo de tratamiento) al comparar los diabéticos con y sin RD (Tabla I) (Fig. 1).

La frecuencia de RD aumentó significativamente a medida que el tiempo de evolución de la diabetes fue mayor. Tomando en consideración el es-

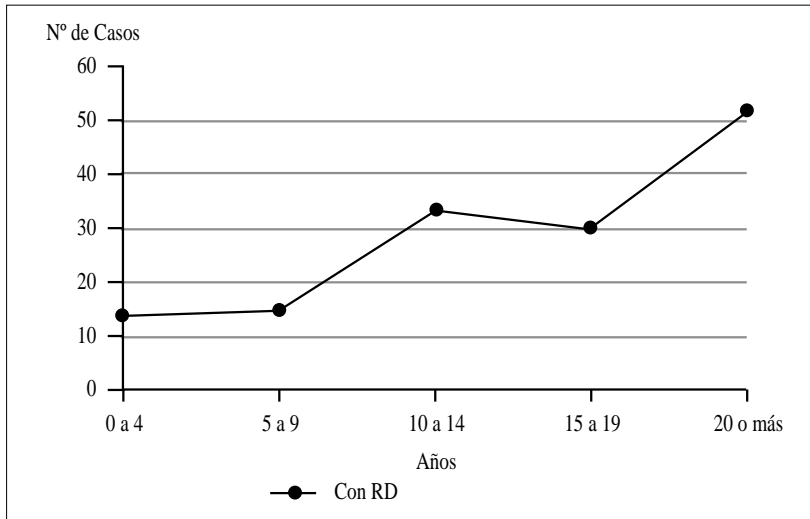


Figura 2. Frecuencia de RD atendiendo al tiempo de evolución de la DM tipo 2.

TABLA II NIVELES DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA) (MG/L) EN DIABÉTICOS TIPO 2 CON Y SIN RETINOPATÍA

Niveles de EUA (mg/L)	Grado de retinopatía diabética						Total	
	Sin RD		RDNP		RDP		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
≤ 20 normoalbuminuria	303*	60,6	57*	11,4	7	1,4	367	73,4
≥ 20 < 300 microalbuminuria	54*	10,8	71*	14,2	8	1,6	133	26,6
Total	357	71,4	128	25,6	15	3,0	500	100

$X^2 = 82,94$; * $p = 0,0014$

TABLA III COMPORTAMIENTO DE VARIABLES BIOQUÍMICAS EN DIABÉTICOS TIPO 2 SELECCIONADOS SEGÚN GRADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

Variables bioquímicas	Grado de retinopatía diabética		
	Sin RD	RDNP	RDP
	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Glucemias en ayunas	7,78 ± 2,99	8,53 ± 3,02	8,11 ± 2,61
2 h después del desayuno	7,79 ± 4,05	9,16 ± 3,09	7,95 ± 2,65*
2 h después del almuerzo	7,84 ± 3,42	10,35 ± 3,58	10,73 ± 3,36**
HbA1c (%)	7,46 ± 1,20	8,73 ± 1,22	9,26 ± 1,34**
EUA	13,2 ± 17	25,4 ± 21,46	48,51 ± 47,02**

* $p < 0,002$; ** $p < 0,00001$

caso número de pacientes con RDP, fueron incluidos todos en un grupo úni-

co, independientemente del tipo de RD (RDNP-RDP) (Fig. 2).

El 32,6% de los pacientes sin RD eran normotensos y el 38,8% hipertensos. En los portadores de RDNP, el 8,2% eran normotensos, mientras que el 17,4% eran hipertensos. En los afectados de RDP se constató normotensión en el 1,4% e HTA en el 1,6%. En el grupo de pacientes con RDNP el porcentaje de hipertensos fue significativamente mayor al compararlo con los normotensos del mismo grupo ($p < 0,013$).

Al comparar el grupo de pacientes con RDNP con aquéllos sin RD, comprobamos la presencia de microalbuminuria de forma significativa ($p < 0,0014$) en el primero de estos grupos (Tabla II).

En 54 pacientes se confirmó otras complicaciones oftalmológicas, tales como: maculopatía exudativa (2,6%), maculopatía edematosa (3,8%), maculopatía isquémica (1,8%), hemovítreo (2%) y glaucoma neovascular (0,6%).

Los valores de glucemia en ayunas no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos. En los diabéticos con RDNP la glucemia fue significativamente mayor 2 horas después del desayuno ($p < 0,002$) al compararlo con aquéllos sin RD. La glucemia 2 horas después del almuerzo fue significativamente mayor en los afectados de RD ($p < 0,00001$) al compararlos con aquéllos sin RD. Los niveles de HbA1c y la EUA fueron significativamente mayores en los portadores de RDNP al compararlos con los que no tenían RD ($p < 0,00001$) (Tabla III).

Del total de diabéticos tipo 2, 289 (57,8%) eran hipertensos; de ellos, 87 (17,4%) tenían RDNP y 8 (1,6%) RDP. Eran normotensos 163 pacientes (32,6%); 41 (8,2%) de ellos tenían

TABLA IV CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA

Presión arterial	N	Grado de retinopatía diabética		
		Sin RD	RDNP	RDP
Hipertensos	289	194 (38,8%)*	87 (17,4%)*	8 (1,6%)
Normotensos	211	163 (32,6%)*	41 (8,2%)*	7 (1,4%)
HTA no controlada	232	153 (30,6%)	72 (14,4%)	7 (1,4%)
Con tratamiento	98	72 (14,4%)*	23 (4,6%)*	3 (0,6%)
Sin tratamiento	134	81 (16,2%)*	49 (9,8%)*	4 (0,8%)
HTA controlada	56	41 (8,2%)	14 (2,8%)	1 (0,2%)

* Hipertensos vs no hipertensos, $p < 0,008$. ** Hipertensos controlados con tratamiento vs hipertensos controlados sin tratamiento, $p < 0,03$.

TABLA V CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DIABÉTICOS TIPO 2 QUE AL MOMENTO DEL DEBUT DE LA DIABETES PRESENTABAN RETINOPATÍA

Características clínicas	Diabéticos tipo 2 al debut		
	Sin RD	RDNP	RDP
Número casos (%)	102 (93%)	7 (6%)	1 (1%)
Edad (años) X ± DE	51,99 ± 9,57	52,29 ± 10,59	44
Sexo (M/F)	47/55	3/4	1/0
Fumadores			
Sí	31 (28,1%)	0 (0%)	1 (0,9%)
No	71 (64,5%)	7 (0,3%)	0 (0%)
Índice de masa corporal (Peso/Kg/Talla m ²) X ± DE	27,26 ± 5,28	28,85 ± 5,64	19,82
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica (X ± DE)	127,84 ± 19,43*	140 ± 15,27*	120
Diastólica (X ± DE)	81,99 ± 11,65**	87,86 ± 13,49**	80
Nefropatía incipiente	17 (15,5%)	4 (0,8%)	0 (0%)

* $p < 0,00016$. ** $p < 0,00027$

RDNP y 7 (1,4%) RDP, con una diferencia estadísticamente significativa al comparar los hipertensos con los normotensos ($p < 0,008$). La RDNP fue significativamente mayor ($p < 0,03$) en los hipertensos no controlados (Tabla IV).

En la tabla V se muestran las características clínicas de los diabéticos

tipo 2 que presentaban RD en el momento del debut clínico de la diabetes. La TA sistólica fue de $127,84 \pm 19,43$ mmHg en aquellos sin RD y de $140 \pm 15,27$ mmHg en los que presentaron RDNP ($p < 0,0016$). La presión arterial diastólica fue de $81,99 \pm 11,65$ mmHg en los pacientes que no tenían RD y de $87,86 \pm 13,49$ mmHg en los

que tenían RDNP, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00027$). De los siete pacientes con RDNP, cuatro de ellos tenían nefropatía incipiente (EUA > 20 a < 300 mg/L/24 h).

Las glucemias en ayunas y postprandial (desayuno y almuerzo), los valores de EUA y de HbA1c no mostraron diferencias significativas al comparar los diabéticos con o sin RD en los casos de debut clínico reciente (Tabla VI).

DISCUSIÓN

La prevalencia de RD en nuestra serie fue de 29,0%. Rosales⁽²⁵⁾ obtuvo una prevalencia del 20,8% en el municipio de Plaza, mientras que en los municipios de Guanabacoa y Calabazar fue del 23,3%. En el municipio de Marianao, Méndez⁽²⁶⁾ encontró un 30,8%. Al-Asrar y cols.⁽²⁷⁾, en un estudio de 502 pacientes, constataron una prevalencia del 25,3%. Morgan y cols.⁽²⁸⁾ estudiaron 10.709 diabéticos y hallaron una prevalencia del 16,5%. Ko y cols.⁽²⁹⁾, en 150 pacientes diabéticos tipo 2, observaron una prevalencia del 14%. Haupt y cols.⁽³⁰⁾, en 698 pacientes tipo 2, confirmaron una prevalencia de complicaciones microangiopáticas en el 46,6%, de ellos un 15,9% presentó RDP.

Se ha descrito mayor progresión de la RD a las formas proliferativas en el sexo masculino⁽³¹⁾, mientras Krolewski y cols.⁽³²⁾ no comunican diferencias significativas entre el sexo, lo que coincide con nuestros resultados, a pesar de que la DM tipo 2 es más común en el sexo femenino.

En nuestra experiencia no encon-

TABLA VI COMPORTAMIENTO DE VARIABLES BIOQUÍMICAS EN DIABÉTICOS TIPO 2 QUE PRESENTABAN RETINOPATÍA AL MOMENTO DEL DEBUT DE LA DIABETES

Variables bioquímicas	Grado de retinopatía diabética		
	Sin RD	RDNP	RDP
Glucemias	X ± DE	X ± DE	X
En ayunas	7 ± 2,49	8 ± 1,57	10
2 h después del desayuno	7 ± 5,49	8 ± 1,49	11
2 h después del almuerzo	7 ± 3,06	9 ± 9,92	10
HbA1c	7 ± 0,96	9 ± 1,30	8
EUA	12 ± 18,86	25,3 ± 0,51	11

tramos una relación estadísticamente significativa entre la edad de debut de la DM y la presencia de RD, lo cual también coincide con los resultados de otros autores⁽³³⁾. Se ha demostrado una relación lineal entre la duración de la DM y la severidad de la RD. Cuanto mayor es el tiempo de duración de la DM, mayores son las posibilidades de presentar algún grado de RD⁽³⁴⁾, lo que coincide con nuestros resultados. El hábito de fumar es considerado un factor de riesgo para la RD. En nuestro estudio este hábito no influyó de forma significativa en la aparición y severidad de la RD, aunque es válido aclarar que el porcentaje de fumadores que tenían RD en nuestro estudio fue bajo. Lo que no nos permite llegar a una conclusión definitiva al respecto.

Licea y cols.⁽³⁴⁾ comprobaron una mayor frecuencia y severidad de la RD en pacientes diabéticos, cuando los valores de TA eran > 140/85 mmHg, y opinan que el control óptimo de la TA pudiera disminuir de forma significativa la frecuencia, progresión y severidad de la RD; sugiriendo que en el paciente con DM las cifras de TA deben ser < 130/85 mmHg, lo que sería beneficioso no sólo para la RD, si-

no también para el resto de las complicaciones vasculares. Algunos autores plantean que la TA sistólica constituye un factor de riesgo en la incidencia de RDNP, pero no de su progresión, mientras que la TA diastólica es considerada como un factor de progresión de la RD⁽³⁵⁾. Nuestros resultados concuerdan con los comunicados en la literatura, donde los pacientes con HTA tienen mayor frecuencia y severidad de la RD⁽³²⁾, en particular con la elevación de la TA sistólica. El edema macular ocurre con mayor frecuencia en pacientes con HTA⁽³⁶⁾ y constituye la causa más común de disminución de la agudeza visual central en pacientes con RD, particularmente en los afectados de RDNP. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, verificándose un engrosamiento variable de la retina en la biomicroscopía del polo posterior. La pérdida visual central depende del grado de exudación retiniana y de la duración de la enfermedad. En nuestros pacientes las diferentes modalidades de edema macular ocuparon el 8,2%. El edema macular es la causa más frecuente de pérdida visual en los pacientes con DM tipo 2.

Se ha demostrado que el mal control metabólico constituye uno de los factores de riesgo más importantes en relación con la aparición y progresión de la RD. El «Diabetes Control and Complications Trial»⁽⁷⁾ ha demostrado indiscutiblemente que el buen control glucémico, obtenido a partir de pautas de tratamiento insulínico intensivo, retrasa la aparición de la RD en el 7,6%, enlentece la progresión en los que la padecían, y disminuye el riesgo medio en un 54%; asimismo, reduce el riesgo de ambos tipos de RD (RDNP y RDP) en el 47%. Confirmamos en nuestro estudio que el tratamiento con insulina en la DM tipo 2 es un factor de riesgo de padecer RD, porque traduce una mayor severidad de la DM y no por un efecto «per se» de la insulina exógena.

Ezcurra, Licea y cols.^(37, 38) estudiaron 140 diabéticos de ambos sexos, entre 40 y 65 años de edad (44% tipo 1 y 56% tipo 2), que fueron seguidos por un período de 5 años para evaluar la asociación entre el control glucémico y la progresión de complicaciones vasculares, demostrando una elevada frecuencia de RD en el grupo con mal control metabólico. El análisis de la submuestra integrada por 111 pacientes que no presentaban RD al inicio del estudio demostró una significativa asociación entre los niveles de HbA1c al inicio, y la aparición de RD al cabo de 5 años. Particularmente los diabéticos tipo 2 mostraron un riesgo 3 veces superior si sus niveles iniciales de HbA1c eran ≥ 10%. Estos hallazgos le confieren a la determinación de la HbA1c un valor predictor para el desarrollo de la RD, destacando la influencia del control glucémico en relación con la RD.

Janka y cols.⁽³⁹⁾ encontraron que el riesgo de progresión hacia formas más severas de RD aumenta desde un 5,3% con niveles bajos de glucemia hasta 26,1% con concentraciones mayores, concluyendo que los niveles de glucemia constituyen el mejor predictor de la progresión de la RD. Kullberg y cols.⁽⁴⁰⁾ han descrito una asociación significativa entre los valores elevados de HbA1c y el grado de RD.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre los niveles de glucemia en ayunas al comparar los diabéticos con y sin RD; sin embargo, los valores de glucemia postprandial (2 horas después del desayuno y almuerzo) mostraron valores significativamente mayores en los afectados de RDNP. Algo similar ocurrió con los valores elevados de HbA1c en ayunas y la presencia de RD. Recientemente se ha comunicado que la hiperglucemia post-prandial constituye un factor de riesgo de las complicaciones macrovasculares de la DM⁽⁴¹⁾. Nuestros resultados nos permiten postular la hipótesis de que la hiperglucemia postprandial puede también constituir un riesgo para las complicaciones microangiopáticas, lo que quedaría por confirmar en estudios poblacionales a largo plazo.

La determinación de la EUA es otro de los factores patogénicos relacionados con la RD, al ser la presencia de nefropatía el principal factor de riesgo que se asocia significativamente con la severidad de la RD⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. La microalbuminuria es un marcador sensitivo y temprano de RD⁽⁴⁵⁾. Sobngwi y cols.⁽⁴⁶⁾ observaron una prevalencia de RD de 37,5% (incluyendo en su estudio diabéticos tipos 1 y 2), mientras que la mi-

croalbuminuria fue constatada en un 53,1%. Haupt y cols.⁽³⁰⁾ comunican microalbuminuria en el 12,6% de su estudio, y Ko y cols.⁽²⁹⁾ demostraron un 22,7%. Shet y cols.⁽⁴⁷⁾ observaron presencia de microalbuminuria en el 41,0% en pacientes con una duración de la DM mayor de 5 años, considerando la microalbuminuria como un método simple y no invasivo para el diagnóstico de la nefropatía diabética incipiente. Arranz y cols.⁽¹⁵⁾ hallaron que la EUA fue significativamente mayor en los diabéticos con RD. Licea y cols.⁽¹⁶⁾ comunicaron también una asociación significativa entre los niveles de EUA y la RD. Estos resultados permiten afirmar que la RD se asocia a niveles elevados de EUA, lo que es más manifiesto en sujetos con grados de RD más severa.

En la práctica clínica es difícil precisar el momento exacto en que surge la intolerancia a los carbohidratos en los diabéticos tipo 2. En la mayoría de los pacientes ocurre un período variable de intolerancia a la glucosa previa, no precisado al momento mismo del debut clínico. Estos planteamientos explican el que se pueda comprobar la presencia de complicaciones vasculares y neurológicas en el mismo momento del debut clínico de la DM tipo 2. En nuestro estudio comprobamos DM de debut reciente en 110 (22%) pacientes y confirmamos la presencia de RD en 8 (7%) de ellos (7 RDNP y 1 RDP). Los afectados de RDNP mostraban valores de HTA sistólica y diastólica significativamente mayores que los que no tenían RD. En muchos pacientes diabéticos tipo 2 la HTA precede al desarrollo de la DM clínica. Estos hallazgos obligan a la búsqueda de

RD en los diabéticos tipo 2 desde el mismo momento del debut clínico.

De nuestro trabajo podemos concluir que la RDNP es de observación frecuente en la DM tipo 2. La frecuencia de RD aumenta cuando mayor es el tiempo de evolución de la DM. La enfermedad macular, en particular las formas exudativas y edematosas, son comunes en este grupo de diabéticos. No es una excepción que al momento del debut clínico el diabético tipo 2 tenga RD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reuterving CO, Kratholm J, Wachtmeister L. Ophthalmic health care in diabetes mellitus: a cross-sectional study in northern Sweden. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;**6**:267-278.
2. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: The Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye* 1999;**13**(Pt 2):160-165.
3. Javier JC. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. *Ophthalmol* 1991;**98**:1565-1573.
4. Klein R, Klein BEK, Scot EM. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: A review. *Diabetes Metabol* 1989;**5**:559-570.
5. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): Retinopatía diabética. *Av Diabetol* 1994;**8**:89-106.
6. Licea ME. Tratamiento de la retinopatía: Consideraciones generales. En: Licea ME. *Tratamiento de la diabetes mellitus*. 2ª ed. Brasilia: IDEAL, 1995; 131-135.
7. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-982.

8. Harris ML. Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes Care* 1989;**12**:464-467.
9. Licea ME, Ezcurra EJ, Arranz MC, Moreno D, Barroso O. Excreción de albúmina urinaria en el diabético: Su relación con las complicaciones vasculares. *Rev Cubana Endocrinol* 1991;**2**:10-15.
10. World Health Organization. *Diabetes Mellitus*. Report of a WHO Study Group. Technicals Report Series 727. Geneva, 1985.
11. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose-oxidasa with alternative oxygen acceptor. *Am Clin Biochem* 1969;**6**:24-27.
12. Fluckinger R, Winterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin A1c. *Febs Lett* 1976;**71**:356-360.
13. Ezcurra EJ. Montaje y estandarización de la determinación de hemoglobina glucosilada. *Rev Cubana Med* 1986;**5**:397-402.
14. Licea ME. Autocontrol de la diabetes mellitus. En: Licea ME. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus*. 2ª ed. Brasilia: IDEAL, 1995; 77-85.
15. Arranz CM, González R, Déas M. Radioinmunoensayo para albúmina urinaria en orina. *Rev Cubana Invest Biomed* 1986;**5**: 397-402.
16. Licea ME, Romero JC, Rosales C, Mallea L. Excreción urinaria de albúmina y retinopatía en diabéticos tipo I. *Rev Cubana Med* 1995;**34**: 99-105.
17. L'Esperance FA. *Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Laser Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. 2th ed. L'Esperance FA Jr (ed). St. Louis-Toronto-Londres: Ed. Mosby, 1983; 275-285.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS. Report XI. *Ophthalmol* 1991;**98**:807-822.
19. Kohner EV, Hyers S, Harrison K. Diabetic Retinopathy. En: Kohner EV, Hyers S, Harrison K. *Diabetes in picture (2)*. Frankfurt: Hoechst, 1995; 1-29.
20. Fernández Vigo J, Castro J, Fernández J, Sánchez J. Características epidemiológicas del glaucoma neovascular diabético. Estudio de una población de 1.000 pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1988;**55**:689-690.
21. Bonfante S, Muñoz A, Martínez O. *Esquemas Clínico-Visuales en Oftalmología*. 2ª edición. Doyma 1988; 96-98.
22. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JMCV). *Arch Intern Med* 1993;**153**: 154-183.
23. Key A. Indexes of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972;**325**:329-343.
24. Rosales C. *Prevalencia de retinopatías diabéticas en dos áreas de salud en Ciudad de La Habana*. Resúmenes del XIII Congreso Panamericano de Endocrinología. Santiago de Chile, 1994.
25. Rosales C. *Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en Ciudad de La Habana*. Instituto Nacional de Endocrinología. Resúmenes de la XI Jornada Provincial de Oftalmología. Ciudad de La Habana, 1994.
26. Méndez T. *Prevalencia de retinopatía diabética en un área de salud del municipio Marianao*. Tesis de grado. Hospital «Ramón Pando Ferrer». Ciudad de La Habana, 1995.
27. Al-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amor SA, Kangave D, Moharram OA. Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics. *Int Ophthalmol* 1999;**22**:155-161.
28. Morgan CL, Currie CJ, Scott NC, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-relates complications. *Diabetes Med* 2000;**17**:146-171.
29. Ko GT, Chan JC, Lau M, Cockram CS. Diabetes microangiopathy complications in young Chinese diabetic patients: a clinic-based cross-sectional study. *J Diabetes Complications* 1999;**13**:300-306.
30. Haupt E, Benecke A, Haupt A, Hermann R, Vogel H, Walter C. The KID Study VI: Diabetic complications and associated disease in younger type II diabetics still performing a profession. Prevalence and correlation with duration of diabetic stage, BMI, and C-peptide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;**107**:435-441.
31. Danielsen R, Helgason T, Fonasson F. Pronostic factors and retinopathy in type I diabetic in Iceland. *Acta Med Scand* 1983;**213**:323-326.
32. Krowlesky AS, Warran HG, Rand LI, Christieb AR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile onset type I diabetes: a 40 years follow-up study. *Diabetes Care* 1986;**9**:443-452.
33. Agardh E, Torffuit C, Agardh CD. Risk factors associated with retinopathy in patients with diabetes diagnosed at or after 30 years of age. *Diabetes Med* 1989;**6**:724-727.
34. Licea ME, Lemañe M, Rosales C, Haug M. Relación de la presión arterial y la retinopatía diabética. *Rev Cubana Med* 1988;**27**:48-54.
35. Ballard DJ, Melton M, Dwyer MS. Risk factors for diabetic retinopathy. A population based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1986;**9**:334-335.
36. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema. Risk factors and concomitans. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;**77**:170-175.
37. Ezcurra EJ, Licea ME, Reyes A. Correlación entre los niveles de hemoglobina glucosilada, de colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol en una muestra de diabéticos insulino-dependientes. *Rev Clin Esp* 1989;**184**: 182-186.
38. Ezcurra EJ, Licea ME, Díaz O. La HbA1c como predictor de la aparición de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos. *Rev Clin Esp* 1990;**187**:120-125.
39. Janka HU, Warran JH, Rand LI, Krowleski AS. Risk factors for progression of background retinopathy is long-standing IDDM. *Diabetes* 1989;**38**:460-464.
40. Kullberg CE, Amquist HI. Elevated long-term glycosylated hemoglobin precedes proliferative diabetic retinopathy and nephropathy in type I diabetic patients. *Diabetol* 1993;**36**:961-965.

41. Hanefeld M, Temelkova-Kurkschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Med* 1997;**14**:56-61.
42. Romero JC, Licea ME, Mallea L, Hernández MC. Concentraciones plasmáticas de lípidos y fibrinógeno en diabéticos tipo I con microalbuminuria. *Endocrinol* 1993;**40**:148-152.
43. Mongensen CE, Hansen KW, Osterby R, Damsgaard EM. Blood pressure elevation vs abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in diabetes. *Diabetes Care* 1992;**15**:1192-1204.
44. Solini A, Giachetti G, Sfriso A, Fioretto P, Sardu C, Saller A, Tonolo G, Maioli M. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes in type II diabetic sibships in relation to albumin excretion rate. *Am J Dis* 1999;**34**:1002-1009.
45. Ichiakawua F, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Yuan X, Nonaka K. Association of an (A-C)_n dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5'-region of the aldose reductase gene with retinopathy but not with nephropathy or neuropathy in Japanese patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;**16**:744-748.
46. Sobngwi E, Mbanya JC, Moukouri EN, Ngu KB. Microalbuminuria and retinopathy in diabetic population of Cameroon. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;**44**:191-196.
47. Shet JJ. Diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;**21**:61-68.