

## S U M A R I O

---



### REVISIÓN

Prevención de la diabetes tipo 2

*Lucrecia Herranz de la Morena, L.F. Pallardo Sánchez* (pág. 11)

### ORIGINALES

Riesgo de infecciones habituales en diabetes mellitus tipo 2

*M<sup>a</sup>.C. Martín Muñoz, A. Gómez de la Cámara, F. Hawkins, R. Segura del Pozo,  
A. del Palacio Pérez Medel, S. Lorenzo* (pág. 21)

Características clínicas y grabado de control metabólico de pacientes hospitalizados con diabetes

*F. Carral San Laureano, M. Aguilar Diosado, G. Oliveira Fuster, I. Doménech Cienfuegos, J. Ortego Rojo,  
I. Gavilán Villarejo* (pág. 33)

Variabilidad biológica de la lipoproteína(a) en la población diabética

*G. Francisco, P. Chacón, J. Mesa, R. Simó, C. Hernánde* (pág. 43)

NOTAS DE INTERÉS (pág. 47)

# Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 18 Núm. 1

Enero-Marzo 2002

## EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

## COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga  
Sonia Gaztambide Alonso, Madrid

Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona  
Wilfredo Ricart Engel, Gerona

Bernat Soria Escoms, Alicante  
Isabel Valverde Alonso, Madrid

## 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.com/sed>



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

### Publicación trimestral

Depósito Legal: M-17915-1988

ISSN: 1134-3230

### Copyright 2002

Sociedad Española de Diabetes  
Ediciones Ergon S.A.

# INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

## GENERAL INFORMATION

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

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

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

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

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

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

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

## SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

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

The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

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

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

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

## LITERATURE CITED

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

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

## TABLES

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

## ILLUSTRATIONS

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

## ABBREVIATIONS

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

## NAMES OF DRUGS

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

## AUTHORIZATION

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

## REFEREEING OF ARTICLES

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

# Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 18 Núm. 1

Enero-Marzo 2002

## SUMARIO

### REVISIÓN

Prevención de la diabetes tipo 2

*Lucrecia Herranz de la Morena, L.F. Pallardo Sánchez* ..... 11

### ORIGINALES

Riesgo de infecciones habituales en diabetes mellitus tipo 2

*M<sup>a</sup>. C. Martín Muñoz, A. Gómez de la Cámara, F. Hawkins, R. Segura del Pozo, A. del Palacio Pérez Medel, S. Lorenzo* ..... 21

Características clínicas y grabado de control metabólico de pacientes hospitalizados con diabetes

*F. Carral San Laureano, M. Aguilar Diosado, G. Oliveira Fuster, I. Doménech Cienfuegos, J. Ortego Rojo, I. Gavilán Villarejo* ..... 33

Variabilidad biológica de la lipoproteína(a) en la población diabética

*G. Francisco, P. Chacón, J. Mesa, R. Simó, C. Hernández* ..... 43

**NOTAS DE INTERÉS** ..... 47

# Prevención de la diabetes tipo 2

L. Herranz de la Morena,  
L.F. Pallardo Sánchez

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
Universidad Autónoma de Madrid.

*Correspondencia:* Lucrecia Herranz de la Morena, Unidad de Diabetes. Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.  
E-mail: lucherranz@hulp.insalud.es

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado de forma extraordinaria en las dos últimas décadas<sup>(1)</sup>. Esta «epidemia» de diabetes está vinculada específicamente a la diabetes tipo 2<sup>(2)</sup> y parece obedecer a los cambios ambientales y de estilo de vida ocurridos durante el último siglo<sup>(3)</sup>. No es de extrañar, por tanto, el creciente énfasis en la necesidad de establecer estrategias para la prevención primaria de la diabetes tipo 2<sup>(4)</sup>. Algunos de los factores que se han relacionado con el desarrollo del citado tipo de diabetes como son la obesidad, la inactividad física o una alimentación rica en grasa pueden ser potencialmente modificados<sup>(5)</sup>. Además, la utilización de fármacos, que actúen protegiendo la célula beta o disminuyendo la resistencia a la insulina, podría prevenir o retrasar la aparición de la diabetes tipo 2<sup>(3)</sup>.

Estudios recientes en individuos con un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, pueden ayudar a conocer si las actuaciones enfocadas a cambiar el estilo de vida o el empleo de fármacos que modifican las alteraciones fisiopatológicas subyacentes a este tipo de diabetes, son eficaces para prevenirla. El objetivo de este artículo es revisar los estudios de intervenciones dirigidas a la prevención de este tipo de diabetes.

## ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

En la tabla I se muestran los diferentes estudios de intervención que se analizan en esta revisión. El estudio

TRIPOD, cuyo proyecto fue publicado en 1998<sup>(10)</sup>, fue suspendido por la toxicidad del fármaco, sin embargo en 2001<sup>(11)</sup>, se comunicaron los resultados obtenidos hasta su interrupción. Finalmente los resultados del STOP-NIDDM<sup>(16)</sup> han sido publicados muy recientemente<sup>(17)</sup>.

### a) Sujetos estudiados

La mayoría de los estudios de intervención se han realizado en individuos con un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, en general este riesgo venía determinado por la presencia de intolerancia glucídica<sup>(6,7,12,15,16)</sup>. Hay que tener en cuenta que los criterios diagnósticos de intolerancia glucídica no han sido los mismos en todos los estudios. Así en el estudio Mälmo utilizaron criterios propios<sup>(6)</sup>; en el estudio Da Qing<sup>(7)</sup>, en el estudio Finlandés<sup>(8)</sup> y en el estudio STOP-NIDDM<sup>(16)</sup> emplearon los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1985<sup>(18)</sup>; y finalmente, solo en el Diabetes Prevention Program (DPP)<sup>(15)</sup> usaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes de 1997<sup>(19)</sup>. Puesto que el DPP<sup>(15)</sup> se inició en 1996, no queda claro que criterios se utilizaron hasta que se publicaron los nuevos criterios de la ADA. Debido a que los nuevos criterios para el diagnóstico de diabetes<sup>(19)</sup> reducen la cifra de glucemia en ayunas a 126 mg/dl para el diagnóstico de la diabetes, es posible que, con estos criterios, algunos de los pacientes incluidos en todos estos estudios ya fueran diabéticos al inicio de la intervención.

Dos estudios, el SOS<sup>(8)</sup> y el de orlistat<sup>(9)</sup>, se han hecho en sujetos con

TABLA I RELACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 REVISADOS

	Nº de sujetos	Año	País	Cita
Malmö Preventive Trial with Diet and Exercise	423	1991	Suecia	(6)
Da Qing IGT and Diabetes Study	530	1997	China	(7)
Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study	483	2000	Suecia	(8)
Weight Loss with Orlistat: Glucose tolerance and Progression to type 2 Diabetes	120	2000	Multicéntrico	(9)
TRIPOD (Troglitazone in the prevention of diabetes)	235	2001	Estados Unidos	(10,11)
The Finnish Diabetes Prevention Study	523	2001	Finlandia	(12)
Pravastatin and the development of diabetes. (WOSCOPS)	5974	2001	Gran Bretaña	(13)
Ramipril and the development of diabetes. (HOPE)	5720	2001	Multicéntrico	(14)
Diabetes Prevention Program. (DPP)	3234	2002	Estados Unidos	(15)
STOP-NIDDM Trial	1429	2002	Multicéntrico	(16, 17)

obesidad, un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de diabetes tipo 2<sup>(20,21)</sup>. En el ensayo con orlistat los obesos además, presentaban intolerancia glucídica de acuerdo con los criterios de la OMS de 1985<sup>(18)</sup>. El estudio TRIPOD<sup>(10)</sup> fue diseñado en mujeres con diabetes gestacional previa, situación que también incrementa el riesgo de progresión ulterior a diabetes tipo 2<sup>(22)</sup>.

El efecto de la pravastatina<sup>(13)</sup> y del ramipril<sup>(14)</sup> sobre el desarrollo de diabetes tipo 2 fue estudiado en el primer caso, en sujetos no diabéticos (glucemia basal < 126 mg/dl) y con hipercolesterolemia<sup>(13)</sup> y en el segundo caso en sujetos sin diabetes conocida, pero con enfermedad vascular<sup>(14)</sup>. En el estudio con pravastatina, no se cuenta con la glucemia tras la sobrecarga oral de glucosa, por lo que algunos de individuos incluidos como no diabéticos podrían haber sido diabéticos antes de la intervención. En cuanto al ramipril, puesto que la exclusión de diabetes se basaba en datos clínicos, no es posible conocer cuantas personas eran ya diabéticas al inicio del estudio.

#### b) Tipos de intervención

Básicamente podemos considerar que las intervenciones son de dos tipos, farmacológicas y no farmacológicas; aunque en el caso del estudio SOS<sup>(8)</sup> la intervención fue la cirugía bariátrica. (Tabla II).

En los sujetos obesos<sup>(8,9)</sup>, el objetivo de la intervención fue la pérdida de peso. La cirugía (en 251 obesos) en el estudio SOS<sup>(8)</sup>, consiguió una reducción media de 20 kg. y el tratamiento con orlistat (120 mg/ horas; 67 obesos)<sup>(9)</sup>, obtuvo una disminución media de 6,7 kg.

Las actuaciones no farmacológicas promovían cambios en el estilo de vida, referidos a la alimentación y a la realización de ejercicio físico de forma regular. En el estudio Malmö<sup>(6)</sup>, donde no hubo randomización, los sujetos con intolerancia glucídica eligieron libremente entre participar (288 individuos) o no (135 individuos) en un programa de dieta y ejercicio. En el estudio Da Qing<sup>(7)</sup>, la asignación se realizó por clínicas y hubo cuatro grupos: dieta (130 sujetos), ejercicio (141 sujetos), dieta y ejercicio (126 sujetos) y control (130

sujetos). En el Finnish Diabetes Prevention Study<sup>(12)</sup>, la intervención fue un programa de dieta y ejercicio (265 sujetos) frente al grupo control (257 sujetos) y la randomización se hizo estratificada para los valores de la glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa (140 a 169 mg/dl y 170 a 200 mg/dl). Este es el único trabajo que ha tenido en cuenta que la evaluación de la progresión a diabetes tipo 2 puede estar influida por el grado de intolerancia glucídica inicial. Finalmente el DPP<sup>(15)</sup>, combinó la intervención farmacológica y la no farmacológica y los individuos fueron randomizados al grupo de dieta y ejercicio (1.079 sujetos), metformina 850 mg/12 horas (1.073 sujetos) o placebo (1082).

En los ensayos con troglitazona (200 mg/12 horas)<sup>(10)</sup>, pravastatina (40 mg/día)<sup>(13)</sup>, ramipril (10 mg/día)<sup>(14)</sup> y acarbose (100 mg/8 horas)<sup>(16)</sup>, la asignación al fármaco o al placebo fue aleatoria y doble ciego. Sin embargo conviene recordar que el estudio HOPE<sup>(23)</sup> con ramipril ha sido cuestionado, precisamente por la randomización; debido a que en el grupo asignado a pla-

TABLA II RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 REVISADOS

Estudio	Duración	Criterios de selección	Criterios de diabetes	Intervención	Reducción del riesgo de diabetes	NNT
Malmö (6)	5 años	ITG (propios)	SOG (OMS 1985)	Dieta + Ejercicio	48 %	10
Da Qing (7)	6 años	ITG (OMS 1985)	SOG (OMS 1985)	Dieta	33 %	5
				Ejercicio	47 %	3
				Dieta + Ejercicio	38 %	4
SOS. (8)	8 años	Obesidad no DM	Informa el sujeto	Cirugía bariátrica	81 %	7
Weight Loss with Orlistat (9)	2 años	Obesidad + ITG (OMS 1985)	SOG (OMS 1985)	Orlistat	61 %	22
TRIPOD(10,11)	1 año	DG previa (NDDG)	SOG (OMS 1985)	Troglitazona	56 %	14
Finnish Diabetes Prevention (12)	4 años	ITG (OMS 1985)	SOG (OMS 1985)	Dieta + Ejercicio	58 %	4
WOSCOPS (13)	5,5 años	Hipercolesterolemia no DM	G. basal (ADA 1997)	Pravastatina	30 %	116
HOPE (14)	4,5 años	Riesgo cardiovascular no DM	Informa el sujeto	Ramipril	33 %	56
DPP (15)	2,8 años	IGT (ADA 1997)	SOG (ADA 1997)	Metformina	31 %	14
				Dieta + Ejercicio	58 %	7
STOP-NIDDM (16,17)	3 años	IGT (OMS 1985)	SOG (ADA 1997)	Acarbosa	25 %	11

*ITG: Intolerancia Glucídica; DM: Diabetes Mellitus; SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa; G. basal: Glucemia Basal; OMS: Organización Mundial de la Salud; ADA: Asociación Americana de Diabetes; NDDG: National Diabetes Data Group; NNT: Número que se Necesita Tratar*

cebo había un mayor número de pacientes con infarto agudo de miocardio previo, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular previo e hipertensión<sup>(24)</sup>.

### c) Resultado analizado

En todos los estudios el resultado que analizaremos es la incidencia de diabetes tipo 2. Existen variaciones tanto en la duración del estudio, como en la definición de diabetes. En la tabla 2 se refleja la duración de la intervención de cada estudio, que oscila entre 1 y 8 años. Hay que señalar que en el estudio SOS<sup>(8)</sup> un 30% de la de la cohorte inicial no completo los ocho años del estudio.

El diagnóstico de diabetes se realizó mediante sobrecarga oral de glucosa en la mayoría de los estudios<sup>(6,7,9,10,12,15,16)</sup>.

De nuevo, hay que tener en cuenta que los criterios diagnósticos de diabetes no han sido los mismos en todos ellos y solo los dos mas recientes, el DPP y el STOP-NIDDM<sup>(15,16)</sup> utilizaron los criterios actuales<sup>(19)</sup>.

El diagnóstico de diabetes en el estudio SOS<sup>(8)</sup>, se baso en los datos recogidos en cuestionarios cumplimentados por los propios pacientes.

En el estudio WOSCOPS<sup>(13)</sup>, la diabetes se definió como una glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl en dos determinaciones. Debido a que podía haber determinaciones no realizadas en ayunas, además se exigía un incremento en la glucemia respecto a la determinación inicial de 36 mg/dl. El método utilizado permite aumentar la seguridad de que los individuos identificados como diabéticos durante el seguimiento lo

eran, a pesar de no haber realizado una sobrecarga oral de glucosa. Sin embargo, en torno a un 8% de la cohorte inicial fue excluida del análisis por no disponer de los datos de glucemia durante el seguimiento.

En el estudio HOPE<sup>(14)</sup>, el criterio utilizado fue la comunicación por parte del paciente de haber sido diagnosticado de diabetes durante el seguimiento. Desconocemos el número de individuos con diabetes no conocida al inicio del estudio, pero es posible que en el grupo placebo la diabetes no diagnosticada fuera mayor que en el grupo tratado con ramipril, teniendo en cuenta que el grupo placebo mostraba en el análisis basal un exceso de factores de riesgo cardiovascular<sup>(24)</sup>, y la frecuencia con que estos se están presentes en la diabetes tipo 2 antes del diagnóstico<sup>(25)</sup>.

#### **d) Reducción en la incidencia de diabetes tipo 2**

La tabla 2 muestra la reducción del riesgo de diabetes obtenida con cada una de las intervenciones y el número de individuos que será necesario tratar para evitar un caso de diabetes tipo 2 (NNT).

En los individuos con intolerancia glucídica, la prevención tanto con cambios en el estilo de vida como con fármacos resulta eficaz. Sin embargo, queda patente que la intervención con medidas dietéticas acompañadas de ejercicio físico produce una reducción del riesgo de diabetes superior (38 - 58%) a las medidas farmacológicas (25- 31%), lo que se acompaña de un NNT menor. En definitiva, parece que la utilidad potencial de los cambios en el estilo de vida, para prevenir la diabetes tipo 2, es mayor que la de los fármacos. En el estudio Da Qing<sup>(6)</sup>, donde se analiza por separado la dieta y el ejercicio se observan un beneficio superior con el ejercicio físico y curiosamente no se objetiva un efecto aditivo en el grupo tratado con ambas medidas. Aunque la troglitazona redujo el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres con diabetes gestacional previa, el periodo corto de tiempo y la toxicidad del fármaco descartan su utilidad en la práctica.

En sujetos obesos, la reducción ponderal, mantenida durante dos años con orlistat<sup>(9)</sup> o a lo largo de 8 años con cirugía bariátrica<sup>(8)</sup>, se muestra muy útil para prevenir la diabetes tipo 2. La estrecha asociación epidemiológica entre la obesidad y este tipo de diabetes<sup>(20, 21)</sup> hacían previsible que las intervenciones dirigidas a la reducción de peso disminuyeran su incidencia. En el ca-

so de la obesidad, el problema fundamental sigue siendo conseguir una medida terapéutica capaz de mantener la pérdida ponderal a largo plazo<sup>(26)</sup>. Así, el estudio con orlistat<sup>(9)</sup> tiene una duración corta y, por otra parte, la eficacia prolongada de la cirugía bariátrica no esta suficientemente evaluada<sup>(27)</sup>.

Los estudios con ramipril y con pravastatina, que se han realizado en sujetos sin un riesgo bien definido para diabetes tipo 2, demuestran que el número necesario de sujetos a tratar para prevenir un caso de diabetes sería mucho mayor. En cualquier caso, ambos trabajos son el resultado de un análisis post hoc de los datos de investigaciones que no tenían como objetivo evaluar el papel de estos fármacos en la prevención de la diabetes tipo 2. Por tanto solo pueden considerarse como posibilidades a investigar, de hecho en ambos casos se han proyectado ensayos clínicos con este objetivo: Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone (DREAM)<sup>(14)</sup> y Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)<sup>(28)</sup>.

#### **e) Efectos adversos de las intervenciones**

Solo el DPP<sup>(15)</sup> y el STOP-NIDDM<sup>(17)</sup> dan una información completa sobre los efectos secundarios de las intervenciones. En el DPP, los síntomas gastrointestinales fueron mayores en el grupo de metformina (77,8 episodios/100 personas-año) que en el grupo placebo (30,7 episodios/100 personas-año) o en el de dieta y ejercicio (12,1 episodios/100 personas-año). Por el contrario los síntomas musculoesqueléticos, básicamente mialgias, artritis y artralgiás, fueron mas frecuen-

tes en el grupo de dieta y ejercicio (24,1 episodios/100 personas-año) que en el grupo de metformina (20 episodios/100 personas-año) o en el grupo placebo (21,1 episodios/100 personas-año). Los ingresos hospitalarios y la mortalidad fueron similares en los tres grupos.

En el STOP-NIDDM, los eventos adversos fueron frecuentes en el grupo de acarbosa (98%) y en el grupo placebo (95%) y las molestias gastrointestinales fueron el efecto secundario mas frecuente atribuido al fármaco. Es interesante señalar que los problemas cardiovasculares durante el estudio ocurrieron con menos frecuencia en el grupo tratado con acarbosa (31%) que en el grupo placebo (40%).

En los otros estudios sobre los cambios de estilo de vida, no se comunican específicamente los posibles efectos adversos. El estudio Da Qing hace referencia a una mortalidad similar en tres de los grupos (control, dieta y dieta y ejercicio) frente a una nula mortalidad en el grupo de ejercicio. Finalmente y en relación al estudio de Malmö, una publicación posterior<sup>(29)</sup> pone de manifiesto una menor tasa de mortalidad a 12 años en el grupo de dieta y ejercicio (6,5 por 1.000 personas año) frente al grupo control (14 por 1.000 personas año).

En los demás trabajos en que la intervención ha sido farmacológica (orlistat, pravastatina y ramipril), no se hace mención a los efectos adversos observados durante periodo de estudio. Es posible que esto sea debido a que los resultados comunicados en estos artículos son parte de estudios ya publicados, sin embargo seria relevante conocer la magnitud de los efectos adversos derivados del uso de estos fár-



macos en la prevención de la diabetes tipo 2. Si sabemos que la troglitazona fue retirada del mercado debido a casos fatales y no fatales de lesión hepática<sup>(30)</sup>.

El estudio SOS<sup>(8)</sup> tampoco menciona la tasa de complicaciones derivadas de la cirugía bariátrica. Una publicación previa de este estudio<sup>(31)</sup> da una somera información acerca del número de pacientes a los que se revertió el tratamiento quirúrgico (15 casos), y de los que precisaron otra intervención para mejorar la eficacia de la primera intervención (6 casos). Esto supone que al menos un 8% de los pacientes necesitaron una segunda intervención quirúrgica.

## CONCLUSIONES

Los estudios revisados demuestran que es posible prevenir la diabetes tipo 2. Promover cambios en el estilo de vida, dirigidos a incrementar la actividad física y a modificar los hábitos de alimentación, es sin duda la medida más útil. Desde el punto de vista práctico, este tipo de prevención dirigida a grupos de riesgo plantea la necesidad de establecer programas adecuados de prevención primaria, que, en primer lugar permitan identificar a los individuos de riesgo elevado y en segundo lugar, fomenten de forma sistemática estos cambios en el estilo de vida. La dificultad de realizar programas de ejercicio físico de forma estandarizada y la complejidad de mantener modificaciones en la dieta, son a priori los principales obstáculos para este tipo de intervenciones.

Además, serían necesarias actuaciones en el ámbito de la salud publi-

ca, dirigidas a difundir estos cambios en el estilo de vida a toda la población, como estrategia más eficiente para la prevención primaria de la diabetes tipo 2. La implantación de estos hábitos saludables en etapas precoces de la vida, requeriría la participación activa desde la educación escolar y la familia.

La utilización de fármacos en la prevención primaria de la diabetes tipo 2, no está justificada con los resultados de los estudios de intervención de que disponemos en la actualidad. Además de una eficacia menor, reflejada por que es necesario tratar a un número mayor de sujetos para prevenir un caso de diabetes tipo 2, la información acerca de los efectos adversos de algunos de los fármacos es escasa, y deberíamos conocer la relación riesgo beneficio de este tipo de intervenciones. Por otra parte, ignoramos si es factible prolongar la prevención farmacológica más allá de la duración de estos estudios.

La posibilidad de que las intervenciones dirigidas a prevenir la diabetes tipo 2, reduzcan la mortalidad<sup>(29)</sup> y el número de problemas cardiovasculares<sup>(17)</sup>, amplificaría la utilidad de incrementar los recursos sanitarios dedicados a la prevención de la diabetes tipo 2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;**21**:1414-1431.
2. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999;**42**:499-518.
3. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001;**414**:782-787.
4. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, Alberti KGMM, Knowler W. Primary prevention of diabetes mellitus. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo R, Keen H, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed, Chichester: Wiley, 1997;1799-1827.
5. Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**(suppl 2): S240-S249.
6. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical. The-6 year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;**34**:891-898.
7. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;**20**:537-544.
8. Sjöström C, Peltonen M, Weedel H, Sjöström L. Differentiate long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;**36**:20-25.
9. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JPH, Sjöström L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese subjects. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1321-1326.
10. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (troglitazone in the prevention of diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes. *Controlled Clin Trials* 1998;**19**:217-231.
11. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:989-993.

12. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343-1350.
13. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford Y, Isles C, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;**103**:357-362.
14. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BRH, Zinman B. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;**286**:1882-1885.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. reduction of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393-403.
16. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial. An international study on the efficacy of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998;**21**:1720-1725.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: results of a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;**359**:2072-2077.
18. World Health Organization: *Diabetes Mellitus*. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985. p. 10-11 (Tech. Rep. Ser. no. 727).
19. 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**:1183-1197.
20. Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Mason JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;**122**:481-486.
21. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer Mj, Willet WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;**17**:961-969.
22. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;**40**(suppl. 2):131-135.
23. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.
24. Taylor R. How large studies may mislead: the HOPE study. *Practical Diabetes Int* 2001;**18**:208-211.
25. Jones DB, Gill GV. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: an overview. In: Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. 2nd ed, Oxford: Blackwell Science, 1997;17.1-17.13.
26. Jeffery RW: Public health strategies for obesity treatment and prevention. *Am J Health Behav* 2001;**25**:252-259.
27. Gentileschi P, Kini S, Catarci M, Gagner M. Evidence based medicine: open and laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 2002;**16**:736-744.
28. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Ford Y, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane PW, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ. The design of a prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *Am J Cardiol* 1999;**84**:1192-1197.
29. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;**41**:1010-1016.
30. Petrie JR, Cleland, Small M. The metabolic syndrome: overeating, inactivity, poor compliance or 'dud' advice. *Diabet Med* 1998;**15**(suppl. 3):S29-s31.
31. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;**7**:477-484.

# Riesgo de infecciones habituales en Diabetes Mellitus tipo 2

M.C. Martín Muñoz, A. Gómez de la Cámara, F. Hawkins, R. Segura del Pozo, A. del Palacio Pérez Medel, S. Lorenzo Fernández

Centro de Salud Embajadores I y Hospital Universitario 12 de Octubre. Area 11. Madrid.

Correspondencia: Hospital Universitario 12 de Octubre. Area 11. Madrid.

**RESUMEN:** La asociación entre Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y la prevalencia de infecciones es una situación frecuente a considerar en la práctica clínica. Sin embargo, la evidencia de esta mayor susceptibilidad en los diabéticos para contraer infecciones es escasa. El objetivo de este estudio ha sido analizar el riesgo de infección en pacientes DM tipo 2 en comparación con pacientes no diabéticos con otras enfermedades crónicas.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes históricas sobre 210 pacientes. Se evaluaron las tasas de incidencia de episodios infecciosos en dos grupos de individuos durante un periodo de 10 años, desde Enero de 1991 hasta Diciembre de 2000.

**Resultados:** La media de seguimiento en los diabéticos fue de 5,27 años y 5,52 en los controles. Los primeros presentaron más riesgo de infección (39,71ep/100p-a; RR=1,4; IC 1,15-1,72; p=0,0009). La incidencia de infecciones respiratorias fue de 52,73% en los diabéticos con un riesgo mayor que los controles (20,94ep/100p-a; RR=1,47; IC 1,11-1,95; p=0,006). El riesgo de infecciones cutáneas también fue mayor en los diabéticos (7,22ep/100p-a; RR=2; IC 1,18-3,40; p=0,008). No se encontró correlación entre el grado de control glucémico y de HbA1c con la frecuencia de infecciones en los diabéticos estudiados.

**Conclusiones:** Existe un mayor riesgo de infección en el diabético tipo 2 que en el resto de la población. Estas infecciones se presentan con mayor frecuencia en los mayores de 65 años. Las más frecuentes han sido las respiratorias y cutáneas.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes Mellitus tipo 2; Infección; Riesgo; Estudio de cohorte; Prevalencia.

**ABSTRACT: Objective:** Although association between Diabetes Mellitus (DM) type 2 and prevalence of infections is a frequently considered issue there is few evidence of it. The objective of this study has been to analyze the infections risk in DM type 2 patients in comparison with other chronic diseases.

**Research desing and methods:** In this cohort-study of 210 patients, we evaluated the incidence rates of infectious episodes in two groups of individuals (DM type 2 and control) during a period of 10 years, from January, 1991 until December, 2000.

**Results:** The average period of follow-up in the diabetic group was 5,27 years and 5,52 years in the control group. The first ones presented higher risk of infection (39,71ep/100p-a; RR=1,4; IC 1,15-1,72; p=0,0009). The prevalence of respiratory infections was of 52,73 % in the diabetic group with a higher risk than the control group (20,94ep/100p-a; RR=1,47; IC 1,11-1,95; p=0,006). The risk of cutaneous infection was also higher among diabetics (7,22ep/100p-a; RR=2; IC 1,18-3,40; p=0,008). We did not found a significant correlation between the degree of glucemic control and HbA1c levels of patients and the frequency of infections in the studied diabetics.

**Conclusions:** A higher risk of infection exists among diabetic type 2 patients compared with the rest of the population. These infections are found more frequently among elderly people (more than 65). Respiratory and cutaneous are the more common infections found among diabetics.

**KEY WORDS:** Diabetes Mellitus type 2; Infections; Risk; Cohort-study; Prevalence.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre diabetes mellitus (DM) y el elevado riesgo de infecciones es una creencia mantenida en la práctica clínica habitual<sup>(1)</sup>. Sin embargo la evidencia para soportar dicha asociación es escasa<sup>(2)</sup>. Existen estudios que apoyan la idea de una mayor susceptibilidad y frecuencia para las infecciones bacterianas, mientras que otros hacen hincapié en la mayor se-

veridad para las infecciones cuando éstas tienen lugar, en particular las provocadas por organismos raros incluyendo los hongos<sup>(3-5)</sup>.

Se ha señalado que en los pacientes diabéticos con control metabólico aceptable, la frecuencia de infecciones es similar a la encontrada en la población general, pero la incidencia es alta si existe un mal control<sup>(3, 6)</sup>. Romano et al<sup>(7)</sup> observan que la frecuencia de in-

fecciones cutáneas es mayor en los diabéticos mal controlados (hemoglobina glicada (HbA1c) >7,2%). Otros autores no encuentran diferencias significativas en la presentación de infecciones en relación al control metabólico de los pacientes, incluso en los diabéticos sometidos a cirugía de alto riesgo<sup>(8)</sup>. Suzanne et al (2000) señalan que el buen o mal control de la DM no incrementa el riesgo de padecer infección urinaria (ITU) en su serie<sup>(9)</sup>. Entre los procesos por los que la hiperglucemia y mal control podrían aumentar el riesgo de infecciones en los diabéticos, se invocan alteraciones en la función de defensa de los leucocitos polimorfonucleares y a los linfocitos, con menor capacidad de quimiotaxis, fagocitosis, junto a unos menores niveles de inmunoglobulinas IgG y IgA y diversas alteraciones del complemento<sup>(10)</sup>. Con el control de la hiperglucemia, la eficiencia bactericida de los neutrófilos de los DM aumenta significativamente<sup>(11)</sup>.

Se ha señalado una mayor frecuencia de ITU en las mujeres diabéticas, pero algunos autores tan solo la encuentran en las diabéticas mayores de 50 años<sup>(12)</sup>. Existen dudas sobre si la DM es un factor de riesgo para la mayor frecuencia de infecciones respiratorias<sup>(13)</sup>, la mayoría de los autores parecen apoyar esta asociación, en particular con la incidencia de neumonía estafilococica postgripal<sup>(14, 15)</sup>.

El propósito de este trabajo ha sido evaluar el riesgo de infecciones que presentan los pacientes con DM tipo 2, comparándolos con un grupo de población no diabética con patología crónica. Para ello, se han determinado las tasas de incidencia de infecciones ha-

bituales y el riesgo relativo (RR), de padecer infecciones de forma global y por cada tipo de infección entre los dos grupos. Se ha evaluado también la influencia de la edad, sexo, tratamiento y años de evolución en los pacientes con DM tipo 2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Estudio de cohortes históricas realizado entre los años 1991 y 2000 en el Centro de Atención Primaria Sanitaria (APS) Embajadores de Madrid. Para determinar el tamaño muestral se utilizó:

$$N = \frac{(IE + I^{NE}) * F}{D^2}$$

Donde N = tamaño muestral de cada grupo; IE: tasa de incidencia de infecciones en la población expuesta (diabéticos); I<sup>NE</sup>: tasa de incidencia de infecciones en no expuestos (no diabéticos); D: diferencia entre las tasas de incidencia!, y F: es la función  $(Z\alpha + Z\beta)^2$  siendo  $Z\alpha$  el punto de la distribución estándar normal correspondiente a un nivel de significación  $\alpha$  de 0.05 y  $Z\beta$  el punto correspondiente para un poder  $(1 - \beta)$  del 80%, el valor de F es de 7.84 según las tablas. Se determinaron las tasas de incidencia de infecciones en dos muestras piloto de 20 enfermos diabéticos y 20 enfermos no diabéticos con algún tipo de patología crónica de una consulta elegida al azar entre las seleccionadas para el estudio, resultando éstas en 39.71/ 100 p-a y 28.3/ 100 p-a respectivamente. Utilizando la fórmula mostrada en el apartado anterior y aplicando una media por persona de 5 años de perma-

nencia en el periodo de observación (10 años) resultan  $533 / 5 = 107$  personas por grupo.

Características y criterios de selección de los pacientes. Se realizó un muestreo estratificado con el fin de recoger el mismo número de pacientes según su edad y sexo. Se dividieron en 2 subgrupos: mayores y menores de 65 años. En el grupo de los diabéticos se establecieron 3 tipos de pacientes según el tratamiento: los tratados exclusivamente con dieta, con antidiabéticos orales (ADO), o insulina. Correspondiendo el mayor porcentaje a los tratados con ADO (56,2%). La duración media de cada paciente en el estudio fue de 5,27 años para el grupo de diabéticos y de 5,52 años para el control. El grado de control metabólico se valoró de acuerdo con los valores de HbA1c (media de tres últimas determinaciones).

Los Criterios diagnósticos definidos para la infección fueron: a) Episodio de infección: cuadro infeccioso registrado como tal en la hoja de evolución de la historia clínica, donde aparecieron síntomas y diagnósticos de sospecha sin confirmación bacteriológica y/o cuando se prescribieron antibióticos o tratamientos específicos entre Enero de 1991 a Diciembre de 2000. b) Se excluyeron los catarros y gripes del grupo de episodios de infección respiratoria por posible sesgo de información debido a la ausencia de registros, sobre todo en épocas epidémicas.

Los Criterios de exclusión fueron: Neoplasias (desde el momento del diagnóstico). Tratamiento con esteroides e inmunosupresores. SIDA, infección por HIV y otros defectos inmunitarios. Enfermedades crónicas en situación ter-

minal (IR crónica en diálisis, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca refractaria, etc.). Alcoholismo y otras tóxicodependencias. Demencias y enfermedades psiquiátricas graves. Encamamiento crónico. Portadores de sonda vesical. Infecciones del postoperatorio o adquiridas tras ingreso hospitalario.

Se revisaron las historias clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 y de un grupo control de enfermos crónicos no diabéticos. Tanto el grupo de estudio como el de control estaban constituidos por 105 pacientes mayores de 35 años. Los datos se recogieron según protocolo estándar donde se incluyeron: el número de historia clínica, edad, sexo, personas-año de permanencia en el estudio, total de infecciones y clasificadas según tipo en el periodo de estudio y en el grupo de los diabéticos el tipo de tratamiento y los años de evolución de la enfermedad.

Métodos estadísticos. La estimación del riesgo de padecer infección se analizó mediante el cálculo de tasas de incidencia y riesgos relativos. Para el cálculo de parámetros en la población de referencia, se aplicó el intervalo de confianza del 95%. Como método de comparación de proporciones se utilizó el test de Chi-cuadrado.

## RESULTADOS

Las características de la población analizada se representan en la tabla I. En el estudio se incluyeron 210 sujetos seleccionados aleatoriamente del registro de morbilidad. La edad media fue de 71 años (rango 42-92) en los pacientes diabéticos y de 69 años (rango

TABLA I DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Variables	Diabéticos		No Diabéticos	
	Núm	%	Núm	%
Muestra	105		105	
Edad Media(años)	71	69		
Rango	42-92		35-96	
>=65 años	71	67,6	71	67,6
Hombres	57	54,3	57	54,3
Mujeres	48	45,7	48	45,7
Dieta	25	23,8		
ADO	59	56,2		
Insulina	21	20		
Duración media (años)	5,27		5,52	
Personas/años	554		583	

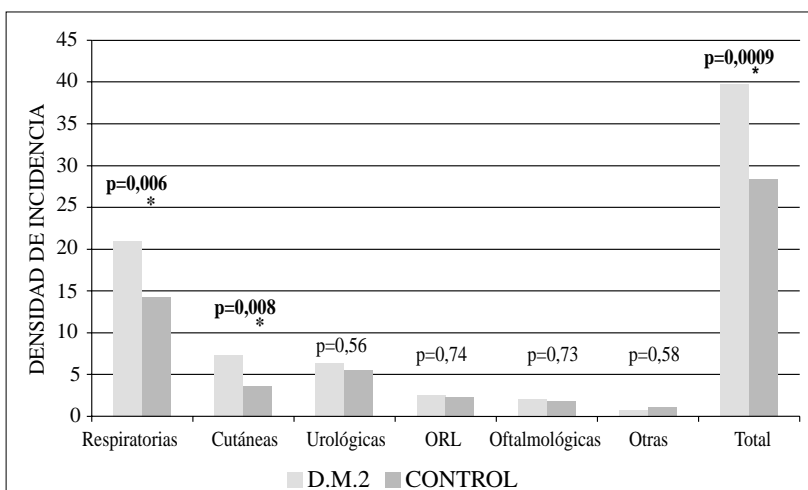


Figura 1. Tasa de incidencia de infecciones.

35-96) en el grupo control, siendo un 54,3% del sexo masculino en ambos grupos. El periodo medio de seguimiento fue de 5,27 año/persona en los diabéticos y de 5,52 año/persona en los controles.

Se observó (Tabla II. Fig. 1) un riesgo significativamente mayor de infección en el paciente con DM (39,71ep/100p-a; RR=1,4; IC 1,15-1,72; p=0,0009). Los episodios más incidentes fueron las infecciones respi-

ratorias: 116 episodios, 52,71%, en los pacientes con DM, con un riesgo significativamente mayor que los controles (20,94ep/100p-a; RR=1,47; IC 1,11-1,95; p=0,006). El riesgo de infecciones cutáneas también fue mayor en los pacientes con DM (7,22ep/100p-a; RR=2; IC 1,18-3,40; p=0,008). No se encontraron resultados significativos para el resto de infecciones estudiadas: ITU (6,32ep/100p-a; RR=1,15; IC 0,71-1,86; p=0,56), ORL (2,53ep/100p-a;

**TABLA II RIESGO DE INFECCIONES**

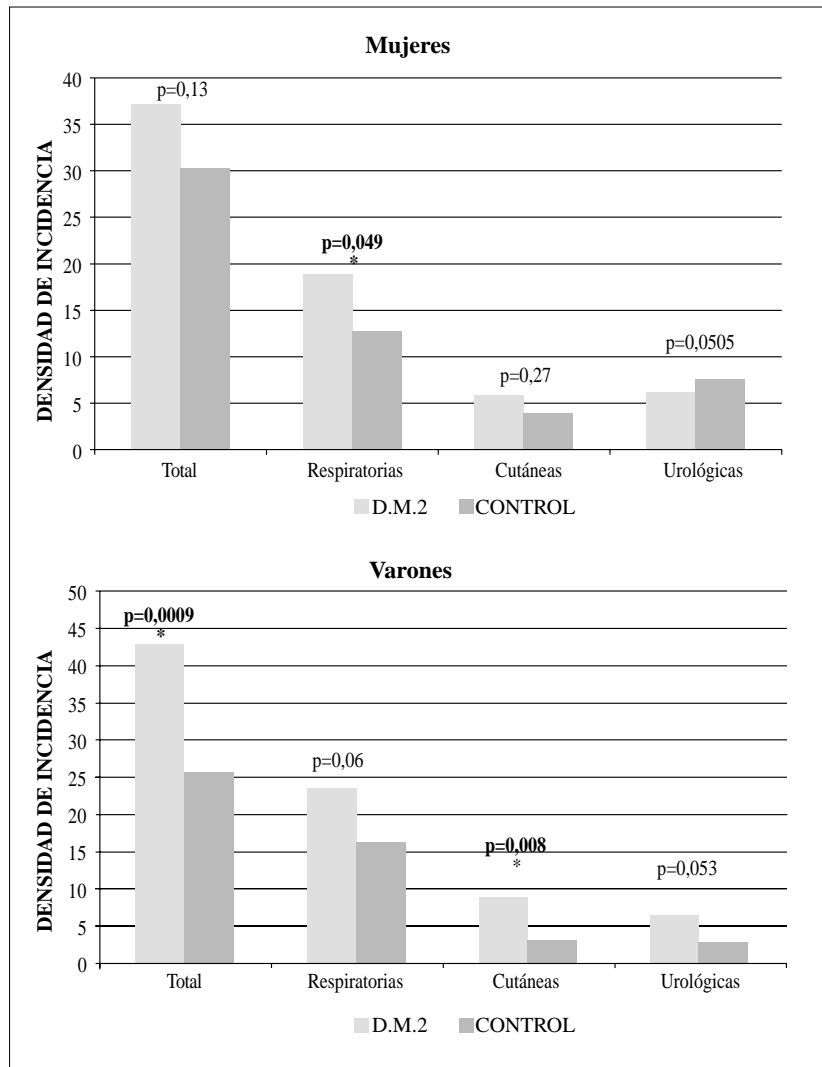
Infecciones	Episodios de Infección		Densidad Incidencia (Ep/100 p-a)		Riesgo Relativo		P (chi 2)
	D.M.2	CONTROL	D.M.2	CONTROL	IC 95 %		
Respiratorias	116	83	20,94	14,24	1,47	1.11-1.95	0,006
Cutáneas	40	21	7,22	3,6	2	1.18-3.40	0,008
Urológicas	35	32	6,32	5,49	1,15	0.71-1.86	0,56
ORL	14	13	2,53	2,23	1,13	0.53-2.41	0,74
Oftalmológicas	11	10	1,99	1,72	1,16	0.49-2.73	0,73
Otras	4	6	0,72	1,03	0,7	0.20-2.49	0,58
Total	220	165	39,71	28,3	1,4	1.15-1.72	0,0009

*Nota.-El número de Personas /año es de 554 para DM2 y 583 para Control*

RR=1,13; IC 0,53.2,41; p=0,74) y oftalmológicas (1,99ep/100p-a; RR=1,16; IC 0,49-2,73; p=0,73).

En cuanto al sexo (Fig. 2), en los hombres, los resultados indican diferencias significativas en los diabéticos de las infecciones cutáneas (8,91ep/100p-a; RR=2,82; IC 1,25-6,33; p=0,008) y totales (42,91ep/100p-a; RR=1,67; IC 1,23-2,27; p=0,0009). En las mujeres sólo resultan significativos los resultados referentes a infecciones respiratorias en las diabéticas (18,89ep/100p-a; RR=1,48; IC 1,00-2,21; p=0,049).

El análisis por edades (Fig. 3) fue significativo en los pacientes con DM para el global de infecciones (42,09ep/100p-a; RR=1,99; IC 1,40-2,84; p=0,0001) y las cutáneas en los mayores de 65 años (6,57ep/100p-a; RR=2,06; IC 1,06-4,00; p=0,02). En los menores de esta edad se encontró significación en las infecciones respiratorias (18,88ep/100p-a; RR=2,07; IC 1,11-3,83; p=0,01) y en el total (32,87ep/100p-a; RR=1,55; IC 1,01-2,39; p=0,04), no observándose diferencias significativas en las infecciones cutáneas en este grupo.



**Figura 2.** Análisis por sexo.

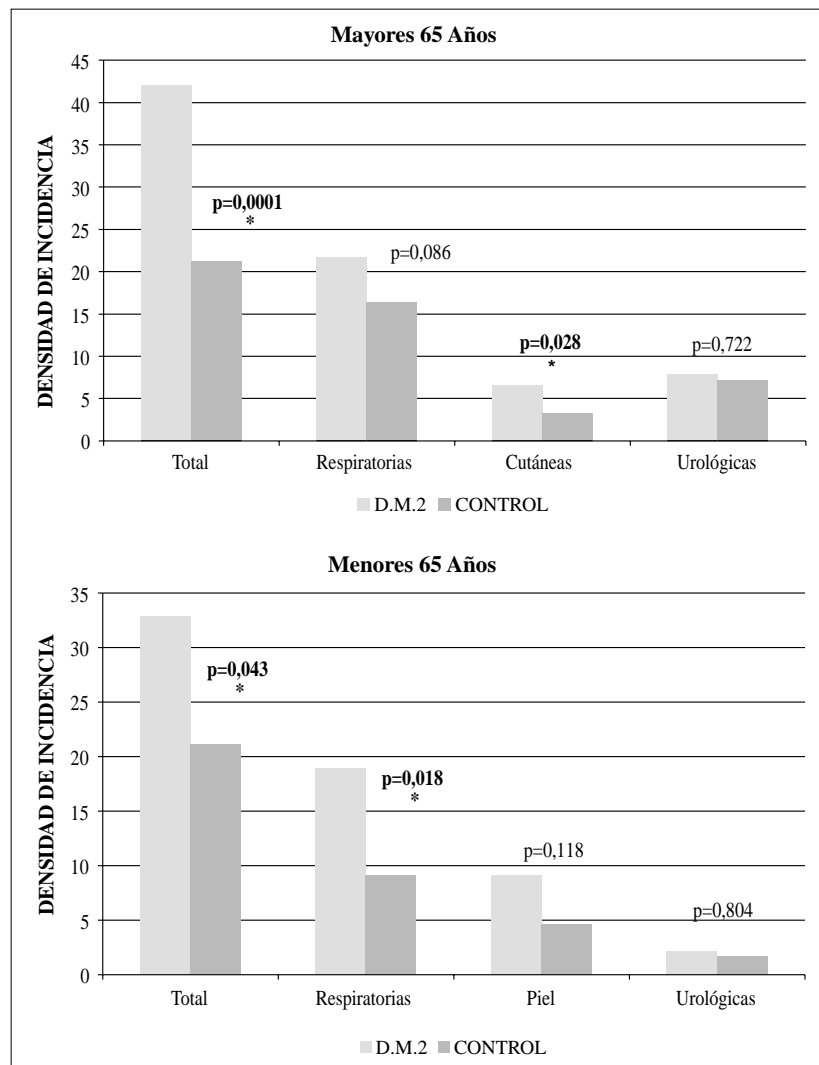


Figura 3. Análisis por edad.

Se calculó la tasa de incidencia de infecciones en diabéticos según los años de evolución de su enfermedad (Fig. 4), observando que el riesgo de infección por persona y año fue significativamente mayor en diabéticos con más de 5 años transcurridos desde su diagnóstico (RR=1,44; IC 1-2,09; p=0,05).

En nuestro estudio, la frecuencia de obesidad era del 36,1% en los DM tipo 2 frente al 19% del grupo control (p=0,005). El número de infecciones resultó significativamente mayor en los

obesos con DM tipo 2 que en los no diabéticos (p=0,0005). En relación al tipo de tratamiento (Fig. 5), el riesgo de padecer infección fue significativamente mayor (p=0,04) en los pacientes tratados exclusivamente con dieta respecto a los otros dos grupos de tratamiento (ADO e insulina). No se encontró correlación entre el grado de control glucémico (HbA1c mayor de 7,5% vs menor o igual a 7,5%) con el número de episodios infecciosos en los pacientes estudiados (p=0,49).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, realizado en un Centro de Salud de Atención Primaria, encontramos un mayor riesgo de presentar infección de forma global en los pacientes con DM tipo 2, comparados con el grupo control. Las infecciones más frecuentes registradas en los DM tipo 2 fueron las respiratorias y cutáneas. En el resto de infecciones estudiadas (oftalmológicas, ORL y urológicas) se observa una mayor frecuencia, pero sin significación estadística.

Se recogieron los datos de todos los DM tipo 2 que constaban en nuestro registro desde 1991 a 2000. Encontramos que los pacientes diabéticos participantes, en su mayoría eran ancianos (el 70% tenía más de 65 años). El tratamiento con insulina se sitúa en el 20%, similar a otros estudios<sup>(16)</sup>, lo que probablemente se deba a la introducción de programas de atención específica a esta enfermedad.

Aparece un mayor riesgo de infecciones respiratorias en menores de 65 años, mientras que el riesgo de las cutáneas aumenta en mayores de esta edad. Sabemos que la mayor edad, más años de evolución de la DM tipo 2 y complicaciones crónicas propias de esta enfermedad (microangiopatías) hacen que las infecciones cutáneas aparezcan con mayor frecuencia. Observamos que el riesgo de infección por persona y año en nuestros diabéticos, es significativamente mayor en los pacientes con más de 5 años transcurridos desde su diagnóstico, expresando una mayor fuerza de morbilidad. El riesgo de padecer infección fue mayor en los diabéticos tratados exclusivamente con dieta. La edad podría ser un

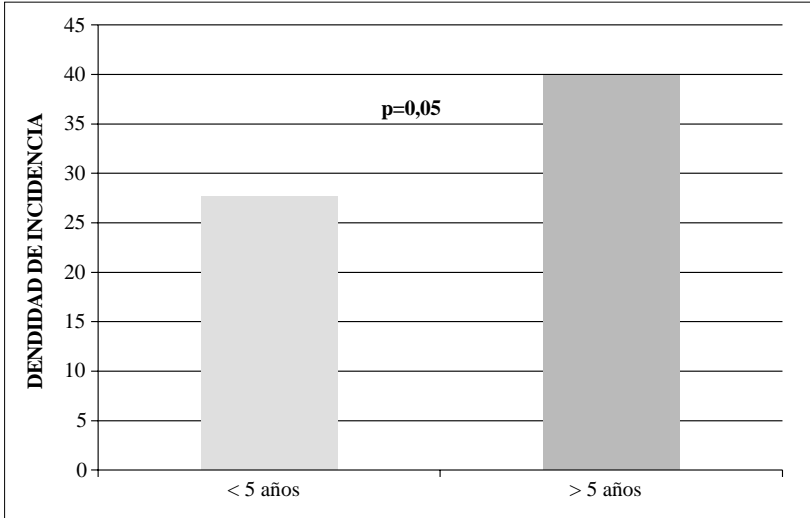


Figura 4. Tasa de incidencia de infecciones según años de evolución de la DM.

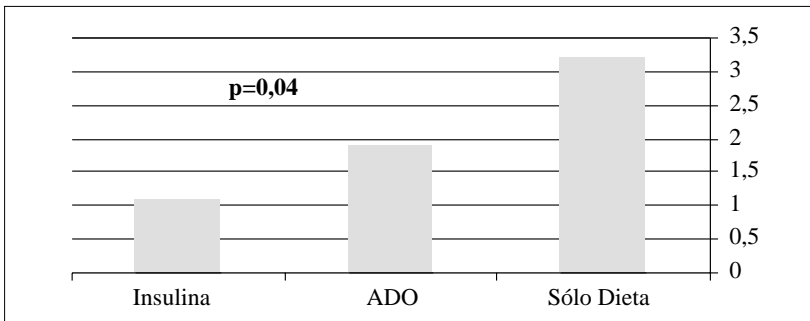


Figura 5. Análisis por tipo de tratamiento (media de episodios infecciosos por persona).

factor de confusión en este resultado, ya que en este grupo la mayoría eran ancianos (85% mayor de 65 años) que presentan un mayor riesgo de infección. Estos ancianos muchas veces no tienen el apoyo social y/o familiar que necesitan para poder cumplir correctamente el tratamiento, por lo que el médico tiende a aplicar pautas menos intervencionistas ante el riesgo de efectos secundarios de los ADO y/o insulina y el escaso beneficio que supondría un mal cumplimiento. Otros factores como la malnutrición proteica asociada al anciano puede haber influido en los resultados.

Se refleja la tendencia hacia un mayor riesgo de infecciones cutáneas y urológicas en hombres. Aunque otros autores sí han señalado una mayor frecuencia de ITU en mujeres diabéticas<sup>(9)</sup>, en nuestro estudio no se objetivan diferencias significativas.

El incremento global de incidencia de infección en nuestra población de diabéticos fue significativo, en contra de lo referido por algunos autores que sugieren que las infecciones no son más frecuentes, pero sí más graves en el diabético<sup>(5)</sup>. Puede que la inmunidad alterada en estos pacientes influya en el aumento de dicha incidencia. La función

bactericida de los neutrófilos está asociada al control glucémico, por lo que se debe hacer un seguimiento especial de las glucemias en los pacientes diabéticos con infección<sup>(17)</sup>. Aunque no queda demostrado que con mejor control glucémico se reduzca la infección bacteriana clínica<sup>(5)</sup>. Nuestros resultados no han encontrado diferencias entre el estado glucémico y la frecuencia de infección.

Sólo hemos encontrado un estudio similar al nuestro sobre 193 pacientes con DM tipo 2, que detecta una frecuencia de infecciones respiratorias del 29%, las más frecuentes en su series, frente al 52,73% en la nuestra<sup>(5)</sup>. También en este trabajo se observó un 28% de infecciones cutáneas y un 15% de ITU, frente a un 18% y 14,5% respectivamente en el nuestro.

Recientes estudios epidemiológicos comunitarios, sugieren que la frecuencia global de neumonías, puede no estar incrementada en los diabéticos<sup>(14)</sup>. Aunque, no hemos encontrado un aumento del riesgo de presentar ITU en nuestros pacientes, se debe recomendar el tratamiento de estas infecciones dado el alto riesgo de afectación del parénquima renal, incluso con bacteriuria asintomática, en los diabéticos<sup>(18)</sup>.

En nuestro estudio, la frecuencia de obesidad (IMC>30) era del 36,1% en los DM tipo 2 frente al 19% del grupo control ( $p=0,005$ ) y el número de infecciones fue significativamente mayor en los obesos con DM tipo 2 ( $p=0,0005$ ). La obesidad es un factor de riesgo modificable, fundamental en el desarrollo de la DM, sobre el que tendríamos que actuar específicamente si queremos llevar un buen control de la enfermedad.



En conclusión, hemos revisado retrospectivamente, la asociación de DM tipo 2 con diversas infecciones, y aunque la DM se considera un factor de riesgo independiente para desarrollar éstas, creemos que no existen en la actualidad, datos definitivos sobre la incidencia de infecciones para el paciente diabético<sup>(2)</sup>. Son necesarios más estudios para establecer la relación entre el proceso metabólico y el riesgo relativo de infección con el fin de evitar una práctica clínica inadecuada con uso excesivo de antibióticos, aparición de resistencias, reacciones adversas medicamentosas y un gasto farmacéutico elevado.

#### BIBLIOGRAFÍA

- McMahon MM, Bistran BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;**9**:1-9.
- Nirmal J, Caputo GM, Weitkamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999;**341**:1906-1912.
- Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 1979;**41**:588-93.
- Ascaso JF, Arbona C, Alcacer F, Serrano S, Hernandez A, Martinez Valls J. Infeccion en la diabetes: relacion con el grado de control y la malnutrición proteica. *Med Clin (Barc)* 1990;**95**:721-724.
- Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**40**: 15-19.
- Pozzilli P, Signore A, Leslie RDG. Infections, Immunity and Diabetes. En: *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd Ed, Alberti KGMM et al, editors, John Wiley & Sons, England 1997 vol II, pag.1231.
- Romano G, Moretti G, Di Benedetto A. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**39**:101-106.
- Crock PA, Ley CJ, Martin IK, Alford FP, Best JD. Hormonal and metabolic changes during hypothermic coronary artery bypass surgery in diabetic and non diabetic subjects. *Diabet Med* 1988;**5**:47-52.
- Suzanne E, Ronald P, Marielle JL. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1737-1741.
- Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metabolisme* 1992;**18**:187-201.
- Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmel CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;**12**: 916-20.
- Pallarés J, López A, Cano A, Fábrega J, Mendive J. La infección urinaria en el diabético. *Aten Primaria* 1998;**21**:630-637.
- White R, Blainey A, Harrison K. Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981;**36**:566.
- Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. *Infectious disease Clin North Am* 1995;**9**:65-96
- Woodhead M, Mac Farlane J, McCracken J. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;**1**:671-4.
- Mundet Tuduri X, Carmona Jimenez F, Gussinyer Canabal P. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Evolución tras 5 años de seguimiento. *Aten Primaria* 2000;**25**:405-411.
- Morais D, Guerra A, Alonso J. La mucormicosis rino-órbito-cerebral. Revisión, actualización y aportación de un nuevo caso. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997;**48**:309-313.
- Evans Patterson J, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin Nor Am* 1997;**11**:735-750.

# Características clínicas y grado de control metabólico de pacientes hospitalizados con diabetes

F. Carral San Laureano<sup>1</sup>, M. Aguilar Diosdado<sup>1</sup>, G. Oliveira Fuster<sup>2</sup>, I. Doménech Cienfuegos<sup>1</sup>, J. Ortego Rojo<sup>1</sup>, I. Gavián Villarejo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Sección de endocrinología y nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. <sup>2</sup>Servicio de endocrinología y nutrición del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

Correspondencia: Dr. F. Carral San Laureano, Hospital Puerta del Mar, Sección de Endocrinología, Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz.  
E-mail: florencarral@hotmail.com

**RESUMEN:** El objetivo del estudio fue describir las principales características clínicas, epidemiológicas y el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus que ingresan en nuestro hospital. Se diseñó un estudio descriptivo transversal que incluyese a toda la población diabética ingresada durante el período de una semana. A partir de encuestas individuales se evaluaron los antecedentes médicos, tratamientos realizados y diversos aspectos sobre los hábitos de vida y autocuidados de la enfermedad. El nivel de control metabólico se evaluó a partir de la medición del nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se estudiaron 158 pacientes con diabetes conocida (54% mujeres) con edad media de  $65 \pm 13,7$  años y tiempo medio de evolución de  $13,5 \pm 10$  años. El 65,8% presentaba hipertensión arterial (HTA), el 41,7% dislipemia y el 9,5% era fumador. El 34,1% y el 15,8% referían antecedentes de vasculopatía coronaria y cerebral, respectivamente. El 23,4% de los pacientes habían presentado úlcera o amputación distal y el 24,6% habían recibido láserterapia retiniana. La HbA1c media fue de  $7,5 \pm 2,7\%$ , no existiendo diferencias significativas entre los pacientes en seguimiento por atención primaria o especializada. En conclusión, los pacientes con diabetes mellitus ingresados en nuestro hospital presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de complicaciones crónicas de la diabetes. Sin embargo, los porcentajes obtenidos probablemente infravaloran la prevalencia real entre la población hospitalizada con diabetes.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus; Hospital; Epidemiología; Complicaciones.

**ABSTRACT:** The objective of our study was to describe the clinical and epidemiological characteristics and metabolic control in diabetic patients admitted in our hospital. We designed a cross-sectional study that involved all diabetic patients admitted in our hospital in a week period. We used an individual questionnaire to evaluate the medical illness and therapy and some features related to style of life and diabetes selfcare. Metabolic control was evaluated by determining level of glycated haemoglobin (HbA1c). Age of 158 diabetic patients studied was  $65 \pm 13.7$  years (54% women) and diabetes evolution was  $13.5 \pm 10$  years. In patients, 65% presented hypertension, 41.7% dislipemia and 9.5% were smoker. 34.1% and 15.8% of patients presented coronary and cerebral vasculopathy, respectively. 23.4% had presented a distal ulceration or amputation and 24.6% had received ocular lasertherapy. In evaluated patients, the mean HbA1c level was  $7.5 \pm 2.7\%$  and there was not statistical difference between HbA1c level in diabetic patients attended by primary care or endocrinology. We concluded that diabetic patients admitted in our hospital present a great prevalence of cardiovascular risk factors and chronic diabetes complications. However, our results probably underestimate the real prevalence in diabetic hospitalized patients.

**KEY WORDS:** Diabetes mellitus; Hospital; Epidemiology; Complications.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es el prototipo de enfermedad crónica que, por su elevada prevalencia, su imparable crecimiento y su relación con la aparición y progresión de múltiples complicaciones agudas y crónicas, genera una elevada demanda asistencial y un importante nivel de consumo de recursos sanitarios. En la actualidad se estima que la población con diabetes conocida (4-8%) es responsable del 10-14% del gasto sanitario global en los países

occidentales<sup>(1,2)</sup> y que el paciente con diabetes consume entre un 3 y un 6% más de recursos directos (consultas, fármacos, autoanálisis y hospitalización) que otros pacientes similares en edad y sexo con otras enfermedades crónicas<sup>(2)</sup>.

En los EE.UU. se estima que las personas con diabetes ocasionan un total de 2,3 millones de ingresos hospitalarios al año<sup>(1)</sup> y que entre el 17 y el 22% pasan al menos 1 día al año hospitalizado<sup>(3)</sup>. La proporción de ingresos parece ser superior en aquellas per-

sonas con tratamiento insulínico (22-33%), comparado con el 15-18% de los pacientes diabéticos no tratados con insulina<sup>(3)</sup>. Aproximadamente el 50% de los ingresos de las personas con diabetes no tiene una relación aparente con la enfermedad<sup>(1)</sup>.

En España disponemos de diversos estudios que evalúan las características y el grado de control metabólico de pacientes con diabetes mellitus en seguimiento por consultas de atención primaria<sup>(4-8)</sup> o especializada<sup>(9-12)</sup>. Sin embargo, es escasa la información publicada sobre la prevalencia de complicaciones o el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes que permanecen ingresados en nuestros hospitales<sup>(13-15)</sup>. En este caso, la mayor parte de la información disponible procede de los datos clínicos codificados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), obtenidos a partir de los informes de alta hospitalaria. Basándose en estos datos, el INE comunicó que el número de pacientes dados de alta con el diagnóstico definitivo de diabetes en los hospitales españoles en 1996 fue de 28.695 (0,65% de las altas), ocasionando un total de 356.523 estancias hospitalarias (0,86% de las estancias totales). Sin embargo, los datos proporcionados por el CMBD sólo hacen referencia a los pacientes diabéticos hospitalizados por causa directa de su enfermedad (fundamentalmente por complicaciones agudas) y no aportan información adicional sobre las características demográficas de estos pacientes o sobre su grado de control metabólico. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar tales características y el grado de control me-

tabólico de las personas con diabetes ingresadas en nuestro hospital.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo de una semana de duración que incluyese a toda la población ingresada en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Este hospital dispone de 750 camas funcionantes y presenta aproximadamente 22.000 hospitalizaciones al año (población de referencia: 228.000 habitantes).

### Pacientes

Se consideraron susceptibles de inclusión en el estudio todos los pacientes con diabetes mellitus conocida que permanecieron ingresados durante el período de estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que permanecieron ingresados menos de 24 horas (hospital de día, cirugía mayor ambulatoria y pruebas diagnósticas) y aquellos diagnosticados de diabetes durante el ingreso hospitalario.

La identificación de los pacientes con diabetes se realizó mediante el acceso al historial clínico de todos los pacientes ingresados durante la semana de estudio. Se consideraron pacientes con diabetes conocida aquellos en los que existía constancia documentada de padecer diabetes y/o que realizaban tratamiento previo al ingreso con insulina o antidiabéticos orales.

### Cuestionario de variables clínicas y epidemiológicas

Se estableció contacto directo con los pacientes con diabetes conocida (y

en su defecto con el familiar más cercano) para completar un cuestionario de variables clínico-epidemiológicas. Entre otras características clínicas generales, se registraron edad, sexo, tipo de diabetes, años de evolución de la enfermedad, asistencia médica, tratamientos realizados, presencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia y tabaquismo) y de complicaciones crónicas (en especial, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), úlceras o amputaciones, claudicación intermitente, antecedente de láserterapia ocular o insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis). También se evaluó el grado de seguimiento de recomendaciones higiénico-dietéticas para el control de la diabetes y el nivel de realización de autoanálisis en sangre capilar, la frecuencia de su realización y la utilización o no de reflectómetros.

### Determinación de HbA1c

El grado de control metabólico se evaluó mediante la determinación de HbA1c en aquellos pacientes con diabetes conocida en los que fue posible la extracción de sangre. Los niveles de HbA1c se determinaron en un autoanalizador BM/Hitachi 904, mediante ensayo de inhibición inmunoturbidimétrico (TINIA) para sangre completa hemolizada. El intervalo de referencia para personas sanas se halla comprendido entre 2,9 y 4,6%. La sensibilidad analítica del test (límite de detección) es 0,2 g/dl.

### Análisis estadístico

La tabulación y el análisis de los datos se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 6.0 para Win-

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS ESTUDIADOS

Tipo de diabetes (%)	
Tipo 1	10 (6,3)
Tipo 2	148 (93,7)
Sexo (%)	
Varones	73 (46,2)
Mujeres	85 (53,8)
Edad (media $\pm$ DE)	65 $\pm$ 13,7
Tiempo evolución de diabetes (años)	13,5 $\pm$ 10,1
HTA (%)	104 (65,8)
Dislipemia (%)	66 (41,7)
Tabaco (%)	
Activo	15 (9,5)
Exfumador	50 (31,6)
Eventos coronarios (%)	54 (34,1)
Angina	23 (14,5)
IAM	31 (19,6)
Accidente cerebrovascular (%)	25 (15,8)
Úlcera o amputación distal (%)	37 (23,4)
Claudicación intermitente (%)	69 (43,6)
Fotocoagulación láser de retina (%)	39 (24,6)
Insuficiencia renal en diálisis (%)	13 (8,2)

*DE: Desviación estándar; HTA: Hipertensión arterial*

TABLA II MOTIVO DE INGRESO DE LOS PACIENTES CON DIABETES

Motivo de ingreso	n	%
Descompensación metabólica aguda	5	3
Arteriopatía periférica e infecciones del pie	29	18
Arteriopatía coronaria	24	15
Arteriopatía cerebral	4	3
Cataratas	7	4
Insuficiencia renal	6	4
Otros diagnósticos	83	53
Total	158	100

dows. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), utilizándose para las

comparaciones entre grupos la prueba de la t de Student. Las variables cualitativas se expresaron mediante

sus frecuencias (absoluta y relativa). La significación estadística se estableció en todos los casos para una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 158 pacientes con diabetes mellitus conocida que permanecieron ingresados en el Hospital Puerta del Mar de Cádiz durante el período de estudio. La edad media fue de 65  $\pm$  13,7 años (rango de 2 a 89 años) y el tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 13,5  $\pm$  10 años (Tabla I). El 53,8% (85 pacientes) eran mujeres. El 93,7% (148 pacientes) fueron clasificados como pacientes con diabetes tipo 2 y el 6,3% (10 pacientes) como pacientes con diabetes tipo 1. Los motivos más importantes de ingreso fueron las descompensaciones metabólicas agudas y la enfermedad macrovascular en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla II).

En la muestra evaluada, una elevada proporción de pacientes presentaba factores de riesgo cardiovascular. Ciento cuatro pacientes (65,8%) presentaban antecedentes de HTA (tensiones arteriales superiores a 140/90), el 41,7% dislipemia y el 41% tabaquismo (9,5% activo). Los antihipertensivos más utilizados eran los IECAS (45,7% de los pacientes tratados), calcioantagonistas y diuréticos (35,8% de los pacientes tratados en ambos casos) y betabloqueantes (14,8%). El 20,4% de los pacientes hipertensos (32 pacientes) no tomaba medicación para el control de su tensión arterial. El 54,5% de los pacientes con dislipemia (36 pacientes) reconocía no realizar trata-

TABLA III SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIABETES

	Total (%)
<b>Seguimiento médico de la diabetes</b>	
Atención primaria	101 (64,5)
Endocrinología	21 (13,4)
Otros especialistas	8 (5,0)
Ningún médico	28 (17,1)
<b>Glucemia capilares ambulatorias</b>	
Ninguna	42 (26,6)
< 1 mes	21 (13,3)
≥ 1-30 mes	42 (26,6)
≥ 30 mes	53 (33,5)
<b>Seguimiento subjetivo de dieta recomendada</b>	
No	31 (19,6)
Sí	92 (58,2)
A veces	35 (22,2)
<b>Tratamiento de diabetes domiciliario</b>	
Dieta	24 (15,2)
Antidiabéticos orales	61 (38,6)
Insulina	71 (44,9)
Tratamiento combinado (insulina y antidiabéticos orales)	2 (1,3)

TABLA IV DISTRIBUCIÓN DE LA HbA1c POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

Grupo de edad	Mujeres	Varones	Significación
< 45 años	6,7 ± 6,7	8,7 ± 3,5	NS
45-64 años	7,6 ± 2,9	7,6 ± 2,9	NS
65-79 años	8,2 ± 3,2	8,2 ± 3,2	NS
> 80 años	7,9 ± 4,0	7,9 ± 4,0	NS

NS: no significativo

miento con fármacos hipolipemiantes. El fármaco hipolipemiante más utilizado fue la simvastatina (41,4% de los pacientes tratados), seguido de atorvastatina (27,6%) y pravastatina (13,8%).

La prevalencia de complicaciones macro y microvasculares en los pacientes estudiados era también muy elevada. El 34,1% de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica (19,6% infarto de miocardio

y 14,5% angina de pecho) y el 15,8% tenían antecedentes de accidente cerebrovascular (25 pacientes). El 23,4% habían presentado previamente o durante el ingreso algún episodio de ulceración y/o amputación de miembros inferiores y el 43,6% refería claudicación intermitente. Finalmente, 39 pacientes (24,6%) habían recibido foto-coagulación retiniana en al menos una ocasión y el 8,2% presentaba insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento con diálisis.

En la tabla III se reflejan algunas de las variables del cuestionario con respecto al seguimiento médico y autocuidados de la diabetes. La mayoría de los pacientes (64,5%) acudía a la consulta de atención primaria para control, siendo una minoría el grupo de pacientes que acudía al endocrinólogo (13,4%) u otros especialistas (5%). Con respecto al tratamiento, el 53,8% de los pacientes recibía tratamiento con dieta y /o antidiabéticos orales, mientras que el 46,2% se administraba insulina. El 80% de los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales tomaba glibenclamida (sola o asociada a otro fármaco) y tan sólo 2 pacientes (3,1%) tomaban metformina. Los que se hallaban en tratamiento insulínico utilizaban dos dosis en el 90,4% de los casos y tres dosis en el 9,6%. Finalmente, se determinaron los niveles de HbA1c en 112 pacientes con diabetes ingresados durante el período de estudio. El nivel medio de HbA1c fue de  $7,5 \pm 2,7\%$  (rango de 4,0 a 19,5%), no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y sexo considerados (Tabla IV) ni entre los pacientes en seguimiento por atención primaria o especializada.

## DISCUSIÓN

Se han analizado las causas de ingreso, características, comorbilidades y el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus ingresados en nuestro hospital durante el período de una semana. El 47% de los pacientes evaluados fueron ingresados por descompensaciones metabólicas agudas o complicaciones crónicas de la diabetes, siendo este dato muy similar al comunicado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para los hospitales estadounidenses en el año 1997 (50%)<sup>(1)</sup> y al observado en los Hospitales Públicos de Andalucía en el año 1999 (45% de los pacientes)<sup>(16)</sup>. El restante 53% de los pacientes con diabetes fueron ingresados por enfermedades médicas y quirúrgicas generales, condiciones donde la diabetes tiene efectos clínicos menos obvios, pero que pudieran ser significativos en términos de incrementar la severidad de los casos, repercutiendo en un mayor número de días de estancia hospitalaria o una aumentada probabilidad de ingresos hospitalarios. En este sentido, nuestro grupo ha comunicado que los pacientes con diabetes ingresados por enfermedades generales presentan un exceso medio de 2 días de estancia en comparación con los pacientes sin diabetes, asociándose este exceso de estancias con un incremento en los costes de hospitalización de aproximadamente 560 Euros/paciente con diabetes/día de hospitalización<sup>(17)</sup>. Este dato apoya la hipótesis planteada por otros autores de que la presencia de diabetes, como condición comórbida, resulta en un incremento de los gastos de hospitalización al au-

mentar de 1 a 2 días las estancias hospitalarias<sup>(18)</sup>.

En nuestro estudio, la presencia de factores de riesgo vascular es similar a la comunicada por otros autores en pacientes con diabetes mellitus de similar edad y tiempo de evolución de la enfermedad, a excepción de la prevalencia de HTA donde se comunica una prevalencia entre el 31 y el 59,8%<sup>(5-11)</sup>, dato inferior al hallado en nuestro estudio. A pesar de la elevada presencia de factores de riesgo, es de destacar que el 20,4% de los pacientes hipertensos (32 pacientes) y el 54,5% de los pacientes con dislipemia (36 pacientes) reconocían no tomar medicación antihipertensiva o hipolipemian-te, respectivamente. Con respecto a la prevalencia de complicaciones, es destacable el elevado grado de cardiopatía isquémica clínica (34%), ACV (15,8%), úlceras y amputaciones distales (23,4%) y claudicación intermitente (43,6%). Aunque las diferencias metodológicas con otros estudios nacionales no nos permiten establecer comparaciones fiables, es obvio que la presencia de complicaciones en los pacientes evaluados es marcadamente superior a las descritas por otros autores. Así, se ha comunicado para cardiopatía isquémica clínica un 9-21%<sup>(5-9, 11)</sup>; para ACV un 6,6-12%<sup>(5-11, 15)</sup> y para vasculopatía periférica un 10-39,5%<sup>(5-9, 11, 15)</sup>. Este dato pudiera estar en parte justificado por el hecho de que los pacientes con diabetes en régimen de hospitalización presentan un mayor número de comorbilidades y complicaciones que la población ambulatoria. No obstante, la prevalencia de comorbilidades y complicaciones probablemente sería superior si se hubiera di-

señado una estrategia dirigida para la detección de los factores de riesgo y complicaciones establecidas. Por otra parte, en nuestro estudio no se han evaluado los pacientes con diabetes no conocida y que, según varios estudios, representan aproximadamente el 50% en la población general<sup>(19)</sup> y el 11-30% en la hospitalizada<sup>(20, 21)</sup>.

Los resultados obtenidos muestran substanciales deficiencias asistenciales. El grado de autoanálisis fue claramente insuficiente, tanto en la frecuencia de realización como en la utilización o no de reflectómetros, siendo nuestros resultados similares a los comunicados por otros autores<sup>(9, 22-23)</sup>. En nuestro estudio, el 40% de los pacientes presentaba una frecuencia de autoanálisis inferior a 1 vez al mes. En el subgrupo de pacientes en tratamiento insulínico, el 17,6% reconocía no utilizar el reflectómetro, ni de manera autónoma ni en su Centro de Salud, resultando este dato similar al descrito por otros autores en nuestra provincia<sup>(6)</sup> y muy superior al comunicado en otras regiones de nuestro país<sup>(9)</sup>. El 67% de los pacientes en tratamiento con insulina realizaban al menos 1 autoanálisis al día, siendo la media de 1,34 autoanálisis/día. De forma global, estos resultados muestran un deficiente grado de autoanálisis, siendo destacables los resultados entre los pacientes en tratamiento insulínico, en los cuales el Grupo Europeo de Política sobre Diabetes recomienda realizar de 1 a 4 controles al día<sup>(24)</sup>. Por último, el 19,6% de los pacientes reconocía no seguir ninguna recomendación higiénico-dietética para el control de la diabetes y el 17,1% no acudía al médico para el control de su enfermedad.

Con respecto al grado de control metabólico, según los valores de HbA1c, el 39,3% de los pacientes presentaban niveles de HbA1c superiores al 7,5%. Estos resultados pudieran estar sesgados por la influencia de las enfermedades concomitantes en pacientes ingresados sobre el control metabólico. Sin embargo, en una muestra representativa de la población diabética atendida en nuestra área sanitaria, Ballesta et al<sup>(12)</sup> comunicaron en el mismo año de nuestro estudio, un porcentaje de pacientes con control glucémico deficiente (HbA1c  $\geq$  7,5%) muy similar (33,3%). No obstante, nuestros resultados son semejantes, e incluso mejores, que los comunicados por otros autores en población diabética no hospitalizada y que mostraban porcentajes de pacientes con HbA1c superior al 7,5% entre el 35,6 y el 81,2% de los pacientes<sup>(5,6,9)</sup>.

Al igual que otros autores<sup>(6,12,23)</sup> hemos observado que, en nuestra área, las personas con diabetes presentan una elevada prevalencia de comorbilidades y complicaciones y que el grado de cumplimiento de algunas recomendaciones básicas para el cuidado y control de la enfermedad<sup>(24,25)</sup> es deficiente. En la actualidad sabemos que las enfermedades crónicas, como la diabetes, ocasionan un elevado coste en años de vida perdida y, por consiguiente, puede que hasta dentro de muchos años los recursos que ahora se inviertan en actuaciones no obtengan resultados tangibles. Por ello, y considerando la magnitud del problema y la limitación de los recursos sanitarios existentes en la actualidad, los clínicos deberíamos redoblar nuestros esfuerzos, ampliar nuestros conocimientos y

los de nuestra Sociedad y coordinar actuaciones con objeto de mejorar en lo posible la atención personal, social y sanitaria de los pacientes con diabetes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the United States in 1997. *Diabetes Care* 1998;**21**:296-309.
2. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:809A-809F.
3. Engelgau MM, Geiss LS, Manninen DDL, Orinas CCE, Wagner EH. Use of Services by diabetes patients in managed care organizations. *Diabetes Care* 1998;**21**:2062-2068.
4. Rourá P, Berengue M. Control y autocuidado en la diabetes tipo II. *Atención primaria* 1995;**16**(supl. 1):68.
5. Fernández de Mendiola J, Iza A, Lasa I, Ibáñez F, Aguirrezabala JR, Aizpuru. Evaluación de la población diabética tipo II atendida en un equipo de atención primaria. *Atención Primaria* 1996;**17**:435-438.
6. Zafra JA, Méndez JC, Novalbos JP. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. *Atención Primaria* 2000;**25**:29-43.
7. Mundet X, Carmona F, Gussinyer P, Tapia I, García I, Farrús M. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Evolución tras 5 años de seguimiento. *Atención Primaria* 2000;**25**:405-411.
8. Mur T, Franch J, Morato J, Mena A, Vilarrubias M, Llovera A. Macroangiopatía en la diabetes tipo II. El estudio Raval Sud. *Atención Primaria* 1995;**16**:67-72.
9. González-Clemente JM. Diabetes mellitus no insulino dependiente: Cuidados en un área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1997;**108**:91-97.
10. Villar G, Goicolea I, García Y, Vicente M, Vázquez JA. Evolución de la calidad de la asistencia especializada en diabetes. *Endocrinología y Nutrición* 1999;**46**:3-9.
11. Goicolea I, Mancha A, Pérez B, Villar G, Ugarte E, Vázquez JA. Prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes en un área sanitaria de Vizcaya. *Endocrinología* 1996;**43**:337-341.
12. Ballesta M, Torres I, Carral F, y Grupo de diabetes de la SAEN. Evaluación de la calidad de la asistencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del área sanitaria Cádiz-San Fernando. *Avances en Diabetología* 2002;**18** (supl. 1):22.
13. Carral F, Oliveira G, Salas J, García L, Sillero A, Aguilar M. Estimate of care resource utilization incurred by diabetic patients in a Spanish Hospital. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002;**56**:27-34.
14. Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta de morbilidad hospitalaria 1996*. Madrid, 1999.
15. Hinojosa MC, Fernández I, González E, Ergueta P, Zurro J. Estudio de la prevalencia de las complicaciones diabéticas como motivo de ingreso en un hospital. *Av Diabetol* 1998;**14** (supl. 1):70.
16. Oliveira G, Olvera P, Carral F, Soriguer F, Miquelez MA, Aguilar M, González-Romero S. Costes directos por hospitalización de personas con diabetes en la comunidad autónoma andaluza. *Avances en Diabetología* 2002;**18** (supl. 1):20.
17. Carral F, Oliveira G, Torres I, Mangas A, Salas J, Aguilar M. Impacto de la diabetes mellitus sobre la actividad asistencial y los costes de hospitalización. *Endocrinología y Nutrición* 2000;**47**:233.
18. Ray N, Thamer M, Taylor T, Fehrenbach A, Ratner R. Hospitalization and expenditures for the treatment of general medical conditions among the U.S. diabetic population in 1991. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:3671-3679.
19. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and

- public health issues. *Diabetes Care* 1993;  
**16**:642–652.
20. Carral F, Oliveira G, Sillero A, Doménech I, Gavilán I, Aguilar M. Codificación de la diabetes mellitus en las bases de datos de hospitalización. *Endocrinología y Nutrición* 2001;**48** (supl. 2):31.
21. Leventan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;**21**:246-249.
22. Harris MI, Cowie CC, Howie LJ. Self-monitoring of blood glucose by adults with diabetes in the United States Population. *Diabetes Care* 1993;**16**:1116-1123.
23. Zafra JA, Méndez JC, Failde I. Nivel de conocimientos y autocuidados de los pacientes diabéticos atendidos en un Centro de Salud de El Puerto de Santa María (Cádiz). *Endocrinología y Nutrición* 2001;**48**:187-192.
24. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;**16**:716-730.
25. American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;**25**(supl1):S33-S49.



# Variabilidad biológica de la lipoproteína(a) en la población diabética

G. Francisco<sup>1</sup>, P. Chacon<sup>2</sup>, J. Mesa<sup>1</sup>, R. Simó<sup>1</sup>, C. Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Correspondencia: Dra. G. Francisco i Expósito, S. Endocrinología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. E-mail: gemma@hg.vhebron.es

**RESUMEN:** La lipoproteína(a) es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Varios estudios realizados en población general han demostrado que los niveles séricos de Lp(a) vienen condicionados por el genotipo *LPA* heredado, por lo que no se ha considerado necesaria su determinación periódica. No obstante, existen factores distintos al gen *LPA* que influyen en las concentraciones de Lp(a) y que determinan su variabilidad biológica. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la variabilidad biológica de la Lp(a) en la población diabética.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 54 pacientes diabéticos. Se obtuvieron 3 muestras de suero en 6 meses a intervalos de 3 meses entre cada determinación. La concentración sérica de Lp(a) se determinó mediante ELISA (Macra Terumo). El coeficiente de variabilidad biológica (CVb) se cuantificó según la fórmula:  $CVb = (CVt^2 - CVa^2)^{1/2}$ , donde CVt es el coeficiente de variabilidad total y CVa es el coeficiente de variación analítico. El CVa fue de 8,41% para concentraciones de Lp(a) <20mg/dl y de 7,34% para concentraciones  $\geq 21$ mg/dl. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según la concentración sérica inicial de Lp(a): <10mg/dl, n=17; 10-20mg/dl, n=13; >20mg/dl, n=24. Análisis estadístico: t de Student.

**Resultados:** El coeficiente de variabilidad biológica fue del 31,4%. En función de la concentración inicial de Lp(a) fue: 42,8% (<10mg/dl); 35,2% (10-20-mg/dl) y 21,2% (>20mg/dl).

**Conclusiones:** La elevada variabilidad biológica de la Lp(a) en la población diabética sugiere que una sola determinación no es suficiente para valorar de forma precisa el riesgo cardiovascular atribuible a esta lipoproteína.

**PALABRAS CLAVE:** Lipoproteína(a); Variabilidad biológica; Diabetes.

**ABSTRACT:** Lipoprotein (a) [Lp(a)] is an independent cardiovascular risk factor. Several studies made of the general population have shown that serum levels of Lp(a) are strongly influenced by the inherited LPA genotype and, in consequence, it has been claimed that it is unnecessary to make a periodic evaluation. However, apart from LPA gen, there are other factors that influence Lp(a) concentrations and contribute to its biological variability. The aim of the present study was to evaluate the Lp(a) biological variability in the diabetic population.

**Material and Methods:** We included 54 diabetic patients in whom three serum specimens were collected during six months with three monthly intervals between each sample. Lp(a) was assessed by ELISA (Marca Terumo). The coefficient of biological variability (CVb) was calculated using the equation:  $CVb = (CVt^2 - CVa^2)^{1/2}$  where CVt was the total within subject variance and CVa the analytical variance. The CVa was 8,41% for Lp(a) levels >20mg/dl and 7,34% for Lp(a) levels  $\geq 20$ mg/dl. The patients were grouped according to the initial Lp(a) serum concentration: <10mg/dl, n=17; 10-20mg/dl, n=13; >20mg/dl, n=24. Statistics: Student's t test.

**Results:** The total CVb was 31,4%. According the initial Lp(a) concentration the CVb were: 42,8% (<10mg/dl); 35,2% (10-20 mg/dl) and 21,2% (>20 mg/dl).

**Conclusions:** The higher biological variability of Lp(a) observed in diabetic patients suggests that a single determination is not enough to accurately assess the cardiovascular risk associated with this lipoprotein.

**KEY WORDS:** Lipoprotein(a); Biological variability; Diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La lipoproteína(a) [Lp(a)] fue identificada por Berg en 1963<sup>(1)</sup> al estudiar las variaciones antigénicas individuales de las LDL. La relación entre la Lp(a) y la enfermedad cardiovascular ya se había comunicado a principios de los años 70<sup>(2)</sup>, pero no fue hasta 1987

cuando empezaron a proliferar los estudios sobre esta lipoproteína al descubrirse su similitud estructural con el plasminógeno<sup>(3)</sup>, una proteína clave en el sistema de la fibrinólisis.

En líneas generales, la Lp(a) es una partícula de LDL, con su consiguiente núcleo lipídico y su componente pro-

teico de apolipoproteína B-100, a la que se ha unido una segunda apolipoproteína específica, la apolipoproteína (a). Los niveles de Lp(a) son muy variables en la población y oscilan entre menos de 1 mg/dl y los 200 mg/dl. Se han identificado 34 isoformas distintas de apolipoproteína (a), determinadas genéticamente (gen *LPA*), y la concentración sérica de Lp(a) es inversamente proporcional al tamaño de la isoforma heredada<sup>(4)</sup>.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la Lp(a) es un factor independiente de riesgo cardiovascular a concentraciones superiores a 20 mg/dl, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos<sup>(5,6)</sup>. Dado que los niveles séricos de Lp(a) vienen determinados en gran medida por el genotipo de la apolipoproteína (a) heredado<sup>(4)</sup>, se consideran poco influenciados por cambios fisiológicos o ambientales. Es precisamente por esta razón por la que se asume que no es necesario repetir de forma periódica su determinación. Sin embargo, existen muy pocos estudios en los que se haya evaluado la variabilidad biológica de la Lp(a)<sup>(7-10)</sup> y además, ninguno ha sido realizado en población diabética. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la variabilidad biológica de la Lp(a) en los pacientes diabéticos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado prospectivamente 54 pacientes diabéticos (19 tipo 1 y 35 tipo 2) que acudieron de forma consecutiva a la consulta monográfica de diabetes de nuestro hospital. Las caracte-

**TABLA I PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

	<b>Total n=54</b>	<b>Tipo I n=19</b>	<b>TipoII n=35</b>
Edad (años)	52,6±17,3	35±12,6	62,5±9,7
Sexo(V/M)	31/23	10/9	21/14
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,4±6,8	25,3±3,4	30,3±7,7
HbA1c(%)	8,3±1,2	8,2±1,4	8,4±1,3
Lp(a) (mg/dl)	14,5[1-80]	10[1-80]	18[1-68]
Dislipemia (%)	40,7	21,1	51,4
EUA>20µg/min (%)	44,4	36,8	48,5
Retinopatía (%)	42,6	47,3	31,4
Neuropatía(%)	20,4	26,3	17,1
Macroangiopatía(%)	9,3	5,3	8,6

*IMC: índice de masa corporal; EUA: excreción urinaria de albúmina. Los datos se expresan como media (DE) o como mediana [rango].*

rísticas clínicas más relevantes de los sujetos analizados y las concentraciones séricas iniciales de Lp(a), de forma global y por tipo de diabetes se detallan en la tabla I. A todos los pacientes se les realizaron 3 determinaciones de Lp(a) con un intervalo de 3 meses entre cada medición coincidiendo con una visita de control rutinario. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni con antecedentes de otra enfermedad crónica aparte de la diabetes. Durante el periodo de estudio no hubieron cambios significativos en el tratamiento farmacológico administrado ni el índice de masa corporal y se excluyeron los pacientes en los que se produjo alguna enfermedad intercurrente o descompensación aguda de su diabetes.

Los pacientes diabéticos se clasificaron en tipo 1 o tipo 2 siguiendo los criterios de la OMS<sup>(11)</sup>. El índice de masa corporal se calculó como peso (Kg)/talla (m<sup>2</sup>). Se definió como HTA la presencia de una TA sistólica mayor o igual

al 40 mmHg, una TA diastólica mayor o igual a 90 mmHg, o bien, estar en tratamiento antihipertensivo. Las hiperlipoproteinemias se catalogaron según la clasificación de la OMS<sup>(12)</sup>. La presencia de retinopatía se objetivó mediante biomicroscopía y oftalmoscopia con dilatación pupilar previa. El diagnóstico de neuropatía se efectuó ante la evidencia de síntomas o signos compatibles, junto con la demostración objetiva de afectación neurológica periférica no atribuible a otra etiología distinta a la diabetes. Se definió como normoalbuminuria una excreción urinaria de albúmina inferior a 20 µg/min insuficiencia renal unacreatinina plasmática mayor de 1,4 mg/dl. La macroangiopatía se evaluó de acuerdo con el protocolo de la OMS que incluye en cuestionario para la cardiopatía isquémica y la claudicación intermitente, así como la práctica de un electrocardiograma<sup>(13)</sup>.

Las muestras de sangre se recogieron siempre por el mismo extractor, de

forma estandarizada entre las 8-9 a.m., con el paciente sentado, después de 1-5 minutos de reposo y tras un ayuno de 12-14 horas. La sangre venosa se recogió en tubos Vacutainer® (Becton Dickinson). Después de la retracción del coágulo, a temperatura ambiente, se centrifugaron las muestras durante 15 minutos a 3600 g. y se separó rápidamente el suero. El suero se congeló a -20°C hasta su procesamiento, que en todos los casos se efectuó antes de 3 semanas.

La Lp(a) se determinó mediante ELISA (Marca Lp(a). Terumo Medical Corporation, Newark, DE, EE.UU.). Esta técnica no presenta reacciones cruzadas con el plasminógeno ni con las lipoproteínas LDL, HDL y VLDL. Además ofrece una elevada sensibilidad con un límite de detección de 0,5 mg/dl y linealidad que llega a los 80 mg/dl. Todas las determinaciones se efectuaron por duplicado. El coeficiente de variabilidad biológica (CVb) se calculó considerando el coeficiente de variación total (CVt) y el analítico (CVa) con la fórmula:  $CVb=(CVt^2-CVa^2)^{1/2}$ . El CVa fue de 8,41% para concentraciones de Lp(a)<20 mg/dl y de 7,34% para niveles  $\geq 20$ mg/dl.

Para el análisis de los resultados, se realizaron 3 grupos en función de la concentración sérica de Lp(a) obtenida en la primera determinación (<10 mg/dl, n=17; 10-20 mg/dl, n=13; >20 mg/dl, n=24). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de t de Student.

## RESULTADOS

La variabilidad biológica de la Lp(a) fue del 31,4(19,5) con un míni-

**TABLA II COEFICIENTE DE VARIABILIDAD BIOLÓGICA DE LA LP(A)**

	CV biológica (%) Media (DE)	Rango
Total pacientes (n=54)	31,4 (19,5)	0-103
Diabetes tipo 1 (n=19)	35,7 (19)	3-75
Diabetes 2 (n=35)	29,0	0-103
Lp(a)<10 mg/dl (n=17)	42,8 (23,1)	0-103
Lp(a): 10-20 mg/dl (n=13)	35,2 (14,6)	14-75
Lp(a)>20 mg/dl (n=24)	21,2 (10,8)	3-41

mo del 0% y un máximo del 103%. No detectamos diferencias en relación con el tipo de diabetes (diabetes tipo 1:35,7(19) y diabetes tipo 2: 29,0(19); p=n.s.). En la tabla II se muestra la variabilidad biológica de la Lp(a) en función de su concentración, y como puede observarse, la variabilidad detectada fue inversamente proporcional a los niveles séricos de Lp(a). Teniendo en cuenta que el punto de corte de la concentración de Lp(a) asociado a riesgo cardiovascular es 20 mg/dl, ocho pacientes (14,2%) cambiaron su categoría de riesgo a lo largo del estudio. Tres pacientes tenían una concentración inicial de Lp(a) menor a 20 mg/dl pero en las siguientes determinaciones se obtuvieron valores superiores a 20 mg/dl y por el contrario, cinco pacientes tenían niveles de Lp(a) superiores a 20 mg/dl en el examen inicial, pero se obtuvieron concentraciones inferiores a 20 mg/dl en las posteriores determinaciones.

## DISCUSIÓN

Las lipoproteína, al igual que ocurre con la mayoría de las magnitudes biológicas, están sujetas al fenómeno

de la variabilidad; es decir, están influenciadas por una serie de factores fisiológicos y ambientales que determinan cambios significativos en sus concentraciones séricas y que no dependen del proceso de medida<sup>(14)</sup>. Dada la gran influencia del gen *LPA* heredado en las concentraciones séricas, el análisis de la variabilidad biológica de la Lp(a) no ha suscitado mucho interés. No obstante, los estudios efectuados en población general han detectado una variabilidad biológica que oscila entre al 11% y el 22%<sup>(7-10)</sup>. La variabilidad biológica de la Lp(a) observada en la población diabética en el presente estudio (31,4%) es superior a la descrita en la población general.

Este hecho se produce principalmente a expensas de los pacientes que presentan niveles séricos de Lp(a)<10 mg/dl. Así el coeficiente de variabilidad biológica priviamente comunicado en población sana resulta inferior al 27%<sup>(7,8,10)</sup>, mientras que en los pacientes diabéticos de nuestro estudio observamos un coeficiente de variabilidad biológica del 42,8%. Sin embargo, esta diferencia no es tan marcada para concentraciones altas de Lp(a) (>20 mg/dl), ya que en población general se ha comunicado un coeficiente de va-

riabilidad biológica del 18% como máximo<sup>(9)</sup>, mientras que en la población diabética estudiada observamos una variabilidad de 21,2%.

Cabe destacar que la variabilidad biológica hizo cambiar el criterio de riesgo cardiovascular atribuible a la Lp(a) en un 14,2% de los pacientes. Esta cifra no es despreciable y puede conducir a error en la valoración de los pacientes, tanto desde el punto de vista clínico como en la vertiente de los análisis epidemiológicos.

En estudios previos, hemos observado que el colesterol LDL y la excreción urinaria de albúmina son factores que influyen directamente y de forma independiente en la concentración sérica de Lp(a) en la población diabética. Por el contrario, existe una correlación inversa entre los niveles de triglicéridos y de Lp(a)<sup>(15,16)</sup>. Por tanto, sería atractivo proponer que la mayor variabilidad biológica de la Lp(a) observada en los sujetos diabéticos estudiados, es debida, en parte, a las mayores oscilaciones tanto en el perfil lipídico como la excreción urinaria de albúmina que presentan estos pacientes en relación con la población general. Sin embargo, aunque el número de pacientes incluidos es suficiente para el objetivo del estudio, no lo es para analizar la contribución de cada uno de estos factores en la variabilidad biológica de la Lp(a).

En definitiva, la variabilidad de la Lp(a) es muy elevada en la población diabética y, por tanto, debería tener-

se en cuenta en los estudios epidemiológicos diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular asociado a la misma. Además, en la práctica clínica, una única determinación de Lp(a) en los pacientes diabéticos no parece suficiente para caracterizar, de forma precisa, el riesgo cardiovascular atribuible a dicha lipoproteína, especialmente en los sujetos con concentraciones cercanas a las consideradas de riesgo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Berg K. A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;**59**:369-382.
2. Dahlen GH, Ericson C, Furbeg C, Lundvist L, Svaarsudd K. Angina of effort and extra pre-beta lipoprotein fraction. *Act Med Scand* 1972;**531**:11-24.
3. McLean JW, Timlison JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;**300**:132-137.
3. White AL, Lanford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995;**6**:75-80.
5. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;**6**:229-235.
6. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Sugimoto T, Ohashi Y et al. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1995;**18**:241-244.
7. Marcovina SM, Gaur VP, Albers JJ. Biological variability of cholesterol, triglyceride low-and high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and apolipoproteins A-I and B. *Clin Chem* 1994;**40**:574-578.
8. Glueck CJ, Tracy T, Sieve-Smith L, Ping W. Whether, to what degree, and why lipoprotein(a) levels change over time. *Clin Chim Acta* 1995;**238**:11-19.
9. Garnotel R, Monier Frédérique, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentration in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med* 1998;**36**:317-321.
10. Pagani F, Panteghini M. Pre-analytical and biological sources of variation of lipoprotein(a). *Eur J Chem Clin Biochem* 1993;**31**:23-28.
11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetess Care* 1997;**20**:1183-97.
12. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO* 1970;**43**:891-908.
13. Jarrett RS, Keen H, Grabauskas V. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes I. General description. *Diabetes Care* 1979;**2**:175-86.
14. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical Chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;**27**:409-437.
15. Hernández C, Chacón P, García-Pascual L, Simó R. Differential influence of LDL cholesterol and triglycerides on lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;**24**(2):352-355.
16. Hernández C, Chacón P, Martín R, García-Pascual L, Mesa J, Simó R. Relationship between lipoprotein(a) and its Phenotypes with albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis. *Nephron* 2000;**85**:27-33.

**VI CONGRESO CUBANO DE DIABETES  
II SIMPOSIO CUBANO “INMUNOLOGIA DE LA DIABETES”**

La Habana, Cuba (Hotel Neptuno-Tritón)  
31 de octubre-2 de Noviembre de 2002

El objetivo fundamental de este evento será el intercambio de experiencias y resultados científicos, así como la actualización de la esfera de la diabetes mellitus, como plataforma para la evaluación de las ya existentes líneas de investigación y el establecimiento de nuevas. El congreso incluye conferencias magistrales, presentación de trabajos de los asistentes en forma de carteles, mesas redondas, debates y sesiones espontáneas de grupos de expositores. Conjuntamente se celebrará el II Simposio Cubano sobre Inmunología de la Diabetes.

**IDIOMA DE TRABAJO:** Español

**CUOTAS DE INSCRIPCIÓN**

Delegados nacionales: \$ 150 MN  
Delegados nacionales: \$ 160 MN

El pago de la inscripción se realizará en el Consejo de Sociedades Científicas. Las agencias de viajes representantes de CUBANACAN en el extranjero ofrecen cuotas de inscripción promocionales. Para más información, contactar a : Sr. Eduardo González Valdés. Departamento comercial. E-mail: [comercial@nep-tri.gca.cma.net](mailto:comercial@nep-tri.gca.cma.net) Tel. 537 241606. Fax: 537 240042.

**CORRESPONDENCIA**

DR. ROLANDO SUÁREZ PÉREZ  
*Presidente del Comité Científico*  
Instituto Nacional de Endocrinología  
Zapata y D, Vedado, Ciudad de la Habana. 10400 Cuba  
Tel: 537 327275, Fax: 537 333417  
E-mail: [diabetes@infomed.sld.cu](mailto:diabetes@infomed.sld.cu)  
[inen@infomed.sld.cu](mailto:inen@infomed.sld.cu)



**SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN**

*Nombre:* ..... *Apellidos:* .....

*Profesión:* ..... *Especialidad:* .....

*Dirección:* ..... *Ciudad/País:* .....

*Tel:* ..... *Fax:* ..... *E-mail:* .....

*Presentación de trabajo en carteles:* SÍ  NO

# Boletín de suscripción

**Dirección de envío**

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

D.P.

Provincia

NIF

**Canarias**

Suscribame a:

**Avances en Diabetología** (4 números/año)

25,24 €

29,44 €

4.200 Ptas.

4.900 Ptas.

Impuestos y gastos de envío incluidos.



Mediante talón nº  
que adjunto

A través de mi cuenta  
bancaria (cumplimento  
autorización adjunta)

**Orden de pago por domiciliación bancaria**

Banco/Caja de Ahorros

Entidad

Nº Sucursal

D.C.

Calle

Población

D.P.

Provincia

C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

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

**Ergon Creación, S.A.**

Les saluda atentamente  
(Firma)

Remitir a:

**ERGON CREACIÓN, S.A.**

C/ Arboleda, 1

28220 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 ..... , ..... de ..... de 2002

\*Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2002\*