

S U M A R I O



REVISIÓN

Efectos de la hiperglucemia y su corrección sobre la célula beta trasplantada

J.C. Ferrer, J.F. Merino, A. Herrera, F. Piñón (pág. 137)

ORIGINALES

Efectividad y tolerabilidad de miglitol en el control de la diabetes tipo 2

M. Puig-Domingo, J. Mesa, L.F. Pallardo, E. Faure, P. Benito, R. García-Mayor en nombre del grupo investigador MIDIA (pág. 153)

Prescripción de antidiabéticos orales y uso racional de glibenclamida: Posibilidades de mejora

F.J. Arrieta, M.J. Calvo, R. Regal, F.J. Cordobes, E. Rodríguez, J.J. Arrieta (pág. 161)

Detección de diabetes gestacional en población general: rentabilidad diagnóstica de la aplicación de los criterios de la ADA en una zona sanitaria de Madrid

M.A. Gargallo Fernández, A. Zugasti Murillo, M. Garberí Navarro, Cristina Oliver Barrechegusen (pág. 168)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 3

Julio-Septiembre 2004

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

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

Ramon Gomis de Borbara, 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

Ramon Gomis de Barbara

Vicepresidente 1º

Miretxu Oyarzabal Irigoyen

Vicepresidente 2º

Adela Rovira Loscos

Secretaria

Sharona Azriel Mira

Vicesecretario

Juan Emilio Feliú Albiñana

Tesorero

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Vocales

Francisco Merino Torres

Alfonso López Alba

José Antonio Mato Mato

Anna Chico

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

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

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

Copyright 2004
Sociedad Española de Diabetes
Ergon S.A.

Impreso en papel libre de ácido

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 3

Julio-Septiembre 2004

SUMARIO

REVISIÓN

- Efectos de la hiperglucemia y su corrección sobre la célula beta trasplantada
J.C. Ferrer, J.F. Merino, A. Herrera, F. Piñón 137

ORIGINALES

- Efectividad y tolerabilidad de miglitol en el control de la diabetes tipo 2
M. Puig-Domingo, J. Mesa, L.F. Pallardo, E. Faure, P. Benito, R. García-Mayor en nombre del grupo investigador MIDIA 153
- Prescripción de antidiabéticos orales y uso racional de glibenclamida: Posibilidades de mejora
F.J. Arrieta, M.J. Calvo, R. Regal, F.J. Cordobes, E. Rodríguez, J.J. Arrieta 161
- Detección de diabetes gestacional en población general: rentabilidad diagnóstica de la aplicación de los criterios de la ADA en una zona sanitaria de Madrid
M.A. Gargallo Fernández, A. Zugasti Murillo, M. Garberí Navarro, Cristina Oliver Barrechegusen 168

Efectos de la hiperglucemia y su corrección sobre la célula beta trasplantada

J.C. Ferrer¹, J.F. Merino², A. Herrera¹, F. Piñón²

¹Unidad de Diabetes, Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia. ²Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Correspondencia: Juan Francisco Merino Torres, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Fe, Av. Campanar 21, 46009 Valencia. E-mail: merino_jfr@gva.es

Aceptado: Marzo 2004

INTRODUCCIÓN

El trasplante de islotes de páncreas se ha convertido en una alternativa terapéutica para algunos casos de diabetes mellitus tipo 1. Se trata de una técnica poco invasiva y con baja morbilidad, sin embargo, hasta el año 2000 los resultados obtenidos en términos de insulín-independencia eran pobres. Según los datos del Registro Internacional de Trasplante de Islotes de 1999, sólo un 10% de los pacientes trasplantados estaba libre de insulina al año del trasplante aunque en un 37% se demostró producción insulínica mediante determinación de péptido C⁽¹⁾. En el año 2000, Shapiro y cols. dan a conocer su trabajo con trasplante de islotes utilizando un nuevo protocolo de inmunosupresión⁽²⁾. Los resultados terapéuticos obtenidos han modificado positivamente las estadísticas del trasplante al conseguir un 85% de independencia de la insulina 1 año después del trasplante⁽³⁾. Estas nuevas perspectivas de desarrollo han llevado a reproducir la técnica mediante un ensayo multicéntrico en el que participan centros de Norteamérica y Europa con experiencia en la técnica de aislamiento y trasplante de islotes.

En un momento en el que el trasplante de islotes está de plena actualidad, todavía se desconocen numerosos aspectos básicos sobre la funcionalidad de los islotes, su regulación, la evolución de la masa trasplantada, etc. Uno de los puntos en el que se lleva trabajando varios años es el efecto del control glucémico sobre la masa beta trasplantada y su implicación pronóstica. Esta revisión trata de aclarar el efecto de la hiperglucemia y del tratamiento

con insulina corrector de la misma sobre la célula beta aislada y más concretamente sobre la célula beta trasplantada, así como el efecto sobre la vascularización, innervación y funcionalidad del injerto. Los datos se refieren sobre todo a diferentes modelos animales, singénicos y alogénicos. A este respecto, no existen estudios en humanos y los resultados conocidos forman parte de protocolos más complejos a los que se hará referencia.

EFFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA SOBRE LA CÉLULA BETA Y EL TRASPLANTE DE ISLOTES

Efecto de la hiperglucemia sobre la célula beta

La hiperglucemia mantenida produce un deterioro de la función de la célula beta⁽⁴⁾. En humanos, el aumento del umbral glucémico modifica la respuesta normal de la célula beta. La hiperglucemia aguda condiciona un defecto en el sensor de la glucosa y una respuesta insulínica defectuosa en sujetos sanos⁽⁵⁾. Primero se inhibe la primera fase de la secreción insulínica, lo que se ha demostrado incluso con hiperglucemias moderadas. La segunda fase de la secreción de insulina aumenta de modo lineal con la hiperglucemia⁽⁶⁾. Este fenómeno se había descrito previamente en sujetos diabéticos, donde la hiperglucemia se acompañaba además una insulín-resistencia⁽⁷⁾.

La hiperplasia e hipertrofia de la célula beta bajo determinadas circunstancias ha sido ampliamente demostrada. Los ratones *ob/ob* son obesos y presentan hiperglucemia e hiperinsuli-

nemia. En estos animales la masa beta alcanza un volumen hasta 10 veces mayor del de otros roedores de su misma familia⁽⁸⁾. Si un ratón *ob/ob* recibe un trasplante de islotes de un animal singénico delgado, la situación de hiperglucemia conlleva un incremento de 5 veces el diámetro de los islotes trasplantados, con hipertrofia e hiperplasia de la célula beta trasplantada⁽⁹⁾.

En roedores diabéticos, un trasplante de islotes incapaz de conseguir la normoglucemia por masa beta insuficiente supone que la hiperglucemia inicial estimule la replicación celular del injerto. Este aumento de la replicación puede mantenerse durante varios días como respuesta a una situación de aumento de demanda metabólica. Sin embargo, la hiperglucemia mantenida acaba afectando la funcionalidad del islote y limita de forma progresiva la replicación de la célula beta. La consecuencia final es una disminución global de la masa beta trasplantada⁽¹⁰⁾.

Efecto de la hiperglucemia sobre la evolución metabólica del trasplante

El término *fallo primario del trasplante* no ha sido bien definido pero hace referencia a un deterioro precoz de la función del injerto, medido con la desaparición del péptido C circulante. En su forma más severa conduce a la destrucción completa del islote trasplantado. Este fenómeno no puede explicarse únicamente por el efecto de rechazo o la recurrencia del proceso autoinmune⁽¹¹⁾. La presencia de hiperglucemia durante el peritransplante produce un deterioro de la función del injerto que puede contribuir al fallo primario del trasplante de islotes. Los mecanismos que lo originan parecen

ser múltiples. La hiperglucemia inhibe la replicación de la célula beta y reduce la masa beta total⁽¹⁰⁾ pero afecta también a la irrigación del injerto trasplantado, reduciendo el flujo sanguíneo y retrasando la vascularización⁽¹²⁾. Así, en ratas diabéticas con hiperglucemia se ha demostrado un descenso en la presión de oxígeno del islote trasplantado⁽¹³⁾. Del mismo modo, se ha descrito un efecto de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso vegetativo, que afecta la respuesta normal de la célula beta a la glucosa⁽¹⁴⁾.

Los animales trasplantados que permanecen hiperglucémicos durante los días previos y/o posteriores al trasplante, presentan una peor evolución si los comparamos con animales normoglucémicos. Este hecho se ha demostrado tanto en modelos singénicos⁽¹⁵⁾ como alogénicos de trasplante^(16, 17).

Existen diferentes estudios que demuestran la necesidad de menores requerimientos de masa beta para mantener la situación de normoglucemia que para corregir la hiperglucemia ya existente. Así, en modelos experimentales con trasplantes singénicos se obtienen mejores resultados al trasplantar un determinado número de islotes y realizar a los 14 días una pancreatometomía casi total que si se realiza en primer lugar la pancreatometomía para trasplantar el mismo número de islotes a los 14 días de la misma (normoglucemia al final del estudio de 100% vs 83%)⁽¹⁸⁾.

Efecto de la hiperglucemia sobre la revascularización de los islotes trasplantados

Los islotes trasplantados carecen de vascularización en los días que

siguen al trasplante y este proceso no comienza hasta el 2º-4º día post-trasplante, completándose sobre el día 10^(19, 20). Numerosos trabajos demuestran que la hiperglucemia reduce el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno a los islotes^(21, 22). Las necesidades de oxígeno del islote aumentan en un ambiente hiperglucémico y no pueden completarse por la falta de vascularización. La presión parcial de oxígeno en los islotes trasplantados es menor que en el páncreas incluso hasta el día 30 post-trasplante, pero aún se reduce más si los islotes permanecen en un ambiente hiperglucémico⁽²³⁾. Sin embargo, también se han realizado algunos estudios con trasplantes de islotes en músculo estriado y bajo cápsula renal que no han logrado demostrar el efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre la revascularización^(12, 20).

Los estudios sobre angiogénesis y perfusión de la masa beta trasplantada se han realizado en general sobre modelos singénicos^(12, 24). En el trasplante alogénico se ha demostrado que la microcirculación del órgano trasplantado es la primera localización donde se inicia el proceso de rechazo⁽²⁵⁾. La posibilidad de que la reacción inmune modifique el tiempo de revascularización del injerto se desconoce.

Cuantificar el papel del control metabólico sobre la vascularización del trasplante no es sencillo, puesto que existen otros factores que también pueden modificarla. Por ejemplo, la contaminación de los islotes con tejido exocrino, por una mala técnica de aislamiento, conduce a una menor densidad de capilares funcionantes⁽²⁶⁾. Por otro lado, existen factores protectores de la revascularización, como nuevos inmu-

nosupresores (RS-61443) o antioxidantes (vitamina E)⁽²⁰⁾.

La microcirculación de los islotes trasplantados juega un importante papel en la restauración de la homeostasis de la glucosa⁽²⁷⁾. La regulación de la secreción insulínica pasa por una irrigación adecuada de los islotes que garantice su normal oxigenación.

La relación del proceso de revascularización con los niveles de glucemia todavía está discutida. Utilizando un modelo de microesferas para analizar el flujo sanguíneo, se observó que en animales que habían recibido un trasplante de masa beta insuficiente para conseguir la normogluceemia, se producía una menor captación. Esto indicaba un menor grado de revascularización y demostraba el efecto perjudicial de la hipergluceemia sobre la normal vascularización del islote trasplantado⁽¹⁹⁾. En el trasplante realizado bajo cápsula renal en roedores las conclusiones fueron similares. Manteniendo la normogluceemia los islotes trasplantados alcanzaron un flujo sanguíneo comparable al de los islotes de un páncreas sano. Los animales trasplantados con una masa beta insuficiente permanecieron hiperglucémicos y el flujo sanguíneo del injerto se demostró reducido a las cuatro semanas del trasplante. Si estos animales recibían tratamiento con insulina y normalizaban las cifras de glucemia, también el flujo sanguíneo del islote trasplantado se normalizaba. Con esto parecía demostrado el papel de los niveles glucémicos en la revascularización y en la regulación del flujo sanguíneo de los islotes trasplantados^(21, 22). Si la hipergluceemia acontece meses después del trasplante, cuando la revas-

cularización es completa, el flujo sanguíneo no se modifica⁽²⁸⁾. Esto orienta a que la elevación glucémica podría influir en la regulación del flujo sanguíneo de los vasos sanguíneos inmaduros. La corrección de la hipergluceemia mediante el tratamiento con insulina conseguiría mejorar la revascularización del injerto evitando las pérdidas de islotes trasplantados secundarias a la necrosis por hipoxia. La masa beta trasplantada y ya revascularizada es capaz de responder adecuadamente a las oscilaciones glucémicas.

Efecto de la hipergluceemia sobre la reinervación de los islotes trasplantados

La inervación normal del islote permite modular la influencia de otros secretagogos sobre la liberación de insulina. Al igual que ocurre con la vascularización, el trasplante de islotes supone la pérdida de la conexión entre el islote y las fibras nerviosas. El proceso de reinervación del injerto de islotes singénicos bajo cápsula renal ha sido estudiado por Korsgren y cols. Se ha demostrado la existencia de fibras nerviosas a las seis semanas del trasplante y la diferenciación de fibras simpáticas y parasimpáticas a las 14 semanas. La glucemia también parece modificar el proceso de reinervación, retrasándose el mismo si se mantiene una situación de hipergluceemia⁽²⁹⁾.

En cuanto a funcionalidad, la hipergluceemia altera la regulación del sistema vegetativo, estimulando el tono parasimpático e inhibiendo el simpático. Como consecuencia de ello se producen modificaciones en la secreción normal de insulina⁽³⁰⁾.

Efecto sobre la funcionalidad de los islotes trasplantados

La hipergluceemia afecta a la célula beta trasplantada y este efecto se ha demostrado sobre islotes trasplantados en diversos modelos experimentales^(31, 32). La función secretora de insulina en el trasplante singénico de islotes bajo cápsula renal ha sido estudiada por Korsgren y cols. Para ello utilizó un efluente de una perfusión en el conjunto de injerto y riñón⁽³¹⁾. La extracción del riñón que contenía el injerto se siguió de la perfusión del mismo utilizando una solución con diferentes concentraciones de glucosa y arginina. Cuando el trasplante era efectivo se demostró una respuesta de insulina normal al estímulo con glucosa bifásica a las cuatro semanas del trasplante. La hipergluceemia mantenida alteraba la secreción insulínica. En estudios a largo plazo también se demostró que la hipergluceemia mantenida durante 10 semanas producía una disminución de la funcionalidad del injerto para producir insulina⁽³³⁾. La recuperación de la normogluceemia se seguía del restablecimiento de la secreción de insulina por los islotes trasplantados. Pueden existir, sin embargo, factores genéticos implicados en la respuesta de la célula beta al estímulo con glucosa. El efecto deletéreo de la hipergluceemia sobre islotes humanos fue demostrado por Jansson y cols en 1995⁽⁴⁾.

Más recientemente y sobre modelos alogénicos de ratón (NOD y BALB/c), se ha demostrado el deterioro de la función del injerto en condiciones de hipergluceemia. La prevención de la respuesta inmune, utilizando bloqueadores de CD28:B7 y CD40L:CD40 no fue suficiente para revertir la

diabetes en condiciones de hiperglucemia severa⁽¹⁷⁾.

EFFECTO DE LA NORMOGLUCEMIA OBTENIDA MEDIANTE INSULINA EXÓGENA SOBRE LA CÉLULA BETA TRASPLANTADA

Efecto sobre la masa beta

El efecto beneficioso de la normoglucemia obtenida con insulina exógena sobre la masa beta trasplantada se ha demostrado en un modelo de ratón C57BL/6 singénico. En este estudio, se demostró que la masa celular beta de los islotes trasplantados, insuficiente para conseguir la normoglucemia, se incrementaba en aquellos animales que mantuvieron la normoglucemia en el peritrasplante mediante insulina exógena a partir del momento en el que se retiraba la misma. La masa beta posee la capacidad de modificarse, según las necesidades metabólicas, para mantener la normoglucemia. Este efecto se ha demostrado en roedores sanos tras la infusión de glucosa, en animales sometidos a pancreatectomía parcial y en islotes trasplantados^(15, 18, 34). Además, la hiperglucemia produce una reducción de la masa beta trasplantada que puede recuperarse tras un nuevo trasplante que incremente el número de islotes y mantenga la normoglucemia o una discreta hiperglucemia⁽³⁵⁾.

En otro estudio con un modelo singénico de trasplante sobre ratones diabéticos se ha demostrado que, incluso realizando el trasplante en condiciones óptimas, más de la mitad de la masa beta trasplantada se pierde en los primeros días post-trasplante. Esta muerte de células beta se produce por fenó-

menos de necrosis y apoptosis. La muerte celular por apoptosis en los días iniciales post-trasplante fue independiente de la normoglucemia conseguida mediante tratamiento con insulina, de tal modo que no hubo diferencias entre los animales tratados y los no tratados. En el día 30 post-trasplante se demostró que los animales que permanecieron hiperglucémicos mantenían un índice de apoptosis elevado, mientras que en los ratones tratados con insulina que permanecieron normoglucémicos se había normalizado esta muerte celular por apoptosis. Estos resultados parecen aclarar el papel de los niveles glucémicos sobre la masa beta, dejando de lado el posible efecto per se del tratamiento con insulina. La toxicidad de la hiperglucemia se ha comprobado en fases tan precoces como el tercer día post-trasplante, generándose pérdidas de hasta el 60% de la masa trasplantada, por necrosis y apoptosis. El aumento de los fenómenos de apoptosis y la reducción de la masa beta trasplantada también se presenta con la exposición de los islotes a una hiperglucemia crónica⁽³⁶⁾.

La corrección de la hiperglucemia mediante insulina exógena aumenta la sensibilidad a la insulina⁽³⁷⁾ y reduce la pérdida por apoptosis de la célula beta trasplantada⁽³⁶⁾, mejorando la evolución del trasplante de islotes. El efecto de la hiperglucemia sobre la apoptosis se ha demostrado también en varios modelos de Diabetes tipo 2, si bien el efecto de la insulina exógena no ha sido bien esclarecido⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

El tratamiento con insulina, consiguiendo la normoglucemia, produce cierta recuperación de la masa beta endógena en roedores diabéticos que

recibieron un trasplante de islotes pancreáticos⁽⁴¹⁾. No obstante, esta recuperación es mínima e insuficiente para mantener a los animales normoglucémicos una vez se retira el tratamiento insulínico.

Efectos del tratamiento con insulina sobre la evolución metabólica

En trabajos previos se ha demostrado que la normoglucemia, obtenida mediante tratamiento con insulina exógena, condiciona una mejor evolución del trasplante singénico de islotes pancreáticos. Este efecto beneficioso depende en gran medida del momento en que comienza el tratamiento insulínico y de la duración del mismo. Así por ejemplo, en ratones que fueron tratados de forma exclusiva antes del trasplante sólo se demostró una cierta protección mientras que en aquellos tratados durante 6 días post-trasplante no se objetivaron beneficios en la evolución al compararlos con un grupo de animales trasplantados y no tratados con insulina. Si el tratamiento con insulina se iniciaba el día 10 post-trasplante y se mantenía durante 14 días, los animales permanecían normoglucémicos al final del estudio si bien presentaban una tolerancia anormal a la glucosa. Los mejores resultados se consiguieron cuando el tratamiento con insulina comenzaba antes del trasplante, manteniendo la normoglucemia durante 7 días pre-trasplante y hasta 14 días después del mismo, es decir, incluyendo el período de revascularización del injerto⁽¹⁵⁾ (Fig. 1).

En un modelo alogénico de trasplante en ratones Swiss se ha demostrado una mejor evolución de los animales que fueron trasplantados y se

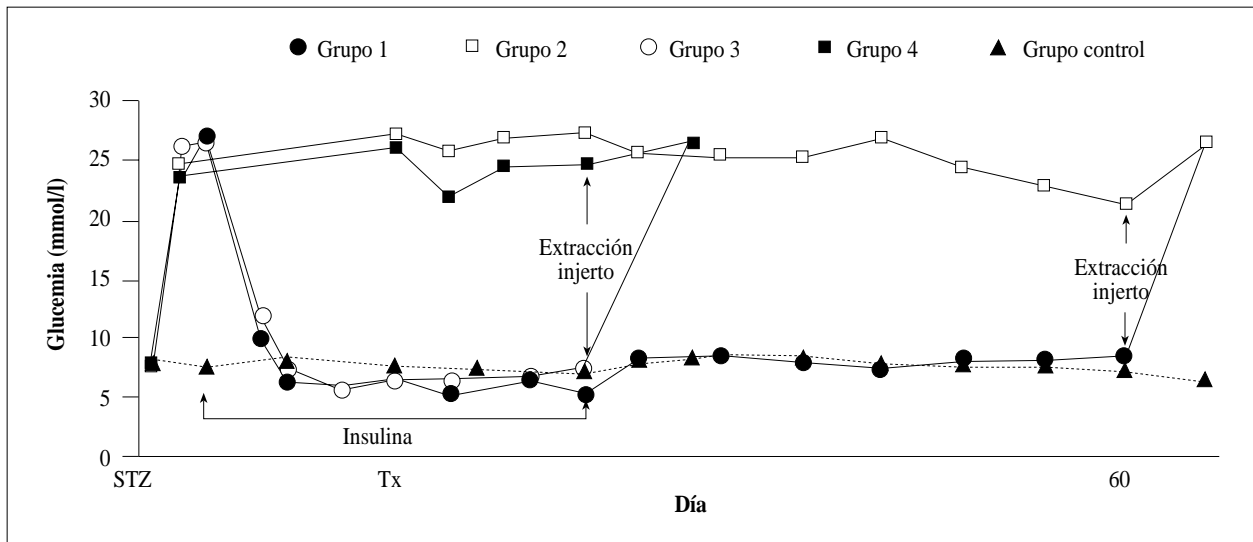


Figure 1. Evolución metabólica de ratones C57BL/6 diabéticos tras STZ que reciben un trasplante singénico de 100 islotes de páncreas. Los animales tratados con insulina desde el día -12 a +14 (Grupos 1 y 3) permanecieron normoglucémicos al final del estudio, a diferencia de los que fueron trasplantados en situación de hiperglucemia. Los grupos 1 y 2 se siguieron durante 60 días y los grupos 3 y 4 durante 14 días post-trasplante. STZ: estreptozotocina. TX: trasplante. (Modificado de Merino JF y cols, Diabetologia 1997).

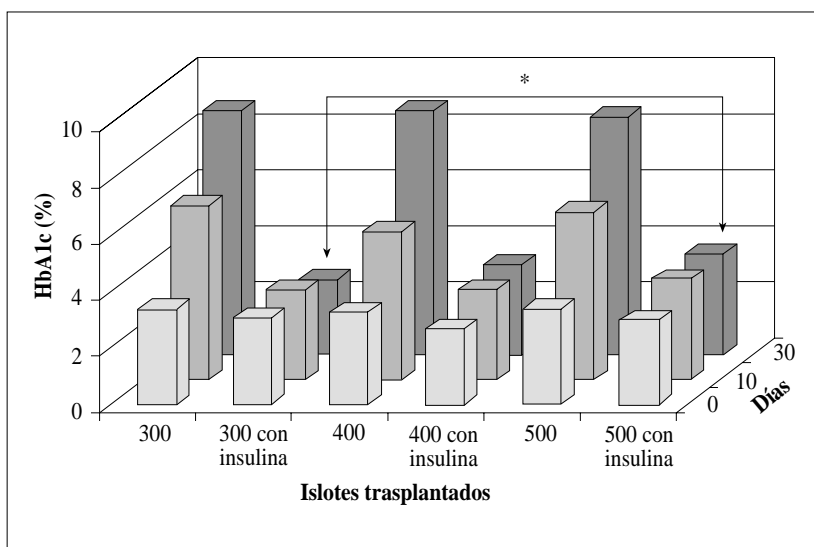


Figure 1. Evolución de la HbA1c en ratones Swiss diabéticos tras STZ que reciben un trasplante alogénico de 300, 400 y 500 islotes y ciclosporina como tratamiento inmunosupresor. La mitad de cada grupo se trasplantó manteniendo la normoglucemia mediante tratamiento con insulina en el peritrasplante. La HbA1c se determinó antes de iniciar el estudio y a los 10 y 30 días post-trasplante. Los animales tratados con insulina y normoglucémicos al final del estudio muestran valores de HbA1c comparables con los normales. * $p < 0,05$ entre la HbA1c del día 30 después del trasplante en los grupos tratados con insulina y trasplantados con 300 y 500 islotes. STZ: estreptozotocina. (Modificado de Ferrer-García JC y cols, Cell Transplant 2003).

mantuvieron normoglucémicos, recibiendo tratamiento con insulina duran-

te los días previos y hasta el día 10 post-trasplante, al compararlos con ratones

diabéticos trasplantados en condiciones de hiperglucemia. La normoglucemia, obtenida con insulina, permitió reducir el número de islotes necesarios para que el trasplante finalizara con éxito a los 30 días. El 50% de los animales trasplantados con 300 islotes permanecían normoglucémicos al final del estudio. De los animales que se mantuvieron en hiperglucemia, ninguno de los trasplantados con 300 islotes y sólo el 12,5% de los trasplantados con 500 islotes mantuvieron la normoglucemia⁽¹⁶⁾. Estos resultados, traducidos en cifras de HbA1c se reproducen en la figura 2.

El tiempo de tratamiento con insulina y el grado de control metabólico son importantes. En grupos de roedores sometidos a trasplante alogénico, el tratamiento con insulina desde el día -1 al día +5 del trasplante sin llegar a normalizar la glucemia (manteniendo cifras de 200 a 400 mg/dL) no mejoró el pronóstico del trasplante⁽¹⁷⁾.

EFFECTOS DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL TRASPLANTE DE ISLOTES EN HUMANOS

La importancia real del control metabólico durante el trasplante de islotes en seres humanos es difícil de cuantificar. Existen pocos datos puesto que es imposible realizar ensayos dirigidos específicamente a este aspecto sin abordar otros factores que también tienen importancia pronóstica, tales como el grado de pureza de los islotes, el tratamiento inmunosupresor, la reacción inflamatoria, etc. Sin embargo, el efecto beneficioso del estricto control glucémico en el peritrasplante se ha comprobado en sujetos diabéticos que recibieron un trasplante de islotes pancreáticos. Estos pacientes, trasplantados de riñón previamente o de forma simultánea al trasplante de islotes, se incluyeron en un protocolo para mejorar la viabilidad del injerto. Una de las principales características del mismo era el control estricto de la glucemia en el momento del trasplante. Se confirmó la mayor supervivencia del injerto en estos pacientes, si bien el resto de factores incluidos en este protocolo (cultivo previo de los islotes durante 72 horas, uso de nicotinamida, inmunosupresión con anticuerpos frente a la célula T desde el día -3, pentoxifilina como inhibidor de TNF) dificulta definir exactamente el papel del control glucémico en el resultado obtenido⁽⁴²⁾.

Uno de los mayores problemas con los que se encuentra actualmente el trasplante de islotes es la escasez de donantes. Los trasplantes del grupo de Edmonton se realizaron con 2-4 donantes por receptor⁽⁴³⁾. Se hace imprescindible reducir la masa beta trasplantada

TABLA I CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL LLAMADO PROTOCOLO DE LA UNIVERSIDAD DE MINNESOTA PARA EL TRASPLANTE DE ISLOTES DE PÁNCREAS

- Selección cuidadosa de donante y receptor.
- Adecuada preservación del páncreas.
- Adecuado procesamiento de los islotes pancreáticos.
- Cultivo de islotes durante 48 h para inactivar/deplecionar las células T antes del trasplante.
- Profilaxis anticoagulante.
- Potente inducción de la inmunosupresión pre y peritrasplante.
- Tratamiento antiinflamatorio pre y peritrasplante.
- **Estricto control glucémico en el peritrasplante.**
- Tratamiento de mantenimiento sin esteroides ni inhibidores de la calcineurina (tacrolimus).

si se pretende desarrollar la técnica del trasplante. En este sentido, el grupo de Minnesota, liderado por Hering, ha elaborado un ajustado protocolo con el que ha conseguido esperanzadores resultados (Tabla I) (Hering BJ. *Am J Transpl*, en prensa).

El objetivo primordial era reducir al máximo el fallo primario del injerto. Utilizando dicho protocolo, ha sido posible la insulina-independencia en el 85% de los sujetos trasplantados al primer año utilizando un único páncreas donante⁽⁴⁴⁾.

Uno de los aspectos en los que incide el protocolo de la Universidad de Minnesota es el estricto control glucémico en el período peritrasplante. El tratamiento con insulina intravenosa se realiza desde el día previo al trasplante hasta los primeros 4 días post-trasplante. Posteriormente se administra insulina subcutánea hasta el día 28 (Hering BJ. *Transplantation*, en prensa).

Sin dejar de lado otros aspectos, no cabe duda que son varios los datos científicos que apoyan la necesidad de mantener un adecuado control glucémico en los sujetos trasplantados con islotes. Este sería uno de los aspectos a considerar para reducir el número de islotes trasplantados necesarios para con-

seguir la independencia de la insulina en la práctica clínica.

El control estricto de la glucemia conlleva un mayor riesgo de hipoglucemias. La menor respuesta contrarreguladora que parecen presentar los sujetos diabéticos sometidos a un trasplante de islotes mediante el protocolo de Edmonton obliga a un seguimiento más estrecho, si cabe, de aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento insulínico, por el riesgo de hipoglucemias inadvertidas. La presencia de hipoglucemias no se ha asociado con el fallo primario del injerto⁽⁴⁵⁾.

En resumen, la hiperglucemia durante el peritrasplante deteriora la función del islote trasplantado y modifica el proceso de revascularización, condicionando un peor pronóstico del trasplante de islotes. La corrección de la misma, utilizando tratamiento con insulina, mejora la evolución del trasplante. El control estricto de la glucemia conlleva además la reducción del número de islotes necesarios para conseguir un trasplante exitoso no sólo en modelos animales sino también en humanos, y apoya su inclusión en los protocolos de trasplante de islotes en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brendel M, Hering B, Schulz A, Bretzel R. *International Islet Transplant Registry report*. Giessen, Germany: University of Giessen, 1999: 1-20.
2. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;**343**(4):230-8.
3. Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO, Bretzel RG (eds). *International Islet Transplant Registry 2001*. Newsletter 9, vol 8 (1).
4. Jansson L, Eizirik DL, Pipeleers DG, Borg LA, Hellerström C, Anderson A. Impairment of glucose-induced insulin secretion in human pancreatic islets transplanted to diabetic nude mice. *J Clin Invest* 1995; **96**: 721-6.
5. Meyer J, Sturis J, Katschinski M, Arnold R, Goke B, Byrne MM. Acute hyperglycemia alters the ability of the normal beta-cell to sense and respond to glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;**282**(4):E917-22.
6. Toschi E, Camastra S, Sironi AM, Masoni A, Gastaldelli A, Mari A, Ferrannini E, Natali A. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans. *Diabetes* 2002;**51** (suppl 1): S130-3.
7. Vuorinen-Markola H, Koivisto VA, Yki-Järvinen H. Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type 1 diabetic patients. *Diabetes* 1992;**41**:571-80.
8. Andersson A, Jansson L, Sandler K, Korsgren O, Sundler F. Cell biology of the transplanted pancreatic islet: impact of hyperglycemia. En Flatt PR and Lenzen S (eds). *Insulin secretion and pancreatic b-cell research*. Ed. Smith-Gordon. UK 1994: 605-11.
9. Andersson A, Eriksson U, Petersson B, Reibring L, Swenne I. Failure of successful intraesplenic transplantation of islets from lean mice to cure obese-hyperglycemic mice, despite islet growth. *Diabetologia* 1981;**20**: 237-41.
10. Montana E, Bonner-Weir S, Weir GC. Beta cell mass and growth after syngeneic islet cell transplantation in normal and streptozocin diabetic C57Bl/6 mice. *J Clin Invest* 1993;**91**: 780-7.
11. Ukitsu T, Bartlett ST, Hadley GP, et al. Recurrent autoimmunity accelerates destruction in NOD mice. *Am J Transplant* 2001;**1**(2):138-45.
12. Menger MD, Vajkoczy P, Leiderer R, Jager S, Messmer K. Influence of experimental hyperglycemia on microvascular blood perfusion of pancreatic islets isografts. *J Clin Invest* 1992, **90**:1361-9.
13. Carlsson PO, Palm F, Andersson A, Liss P. Chronically decreased oxygen tension in rat pancreatic islets transplanted under the kidney capsule. *Transplantation* 2000;**69**(5): 761-6.
14. Gardemann A, Jungerman K, Grobe V, Cossel L, Wohlrab F, Hahn HJ et al. Intraportal transplantation of pancreatic islets into livers of diabetic rats. Reinnervation of islets and regulation of insulin secretion by the hepatic sympathetic nerves. *Diabetes* 1994;**43**:1345-52.
15. Merino JF, Nacher V, Raurell M, Biarnés M, Soler J, Montanya E. Optimal insulin treatment in syngeneic islet transplantation. *Cell Transplant* 2000; **9**:11-18.
16. Ferrer-García JC, Merino-Torres FJ, Bermejo GP, Herrera-Vela C, Ponce-Marco JL, Piñón-Selles F. Insulin induced normoglycemia reduces islet number needed to achieve normoglycemia after allogeneic islet transplantation in diabetic mice. *Cell Transplant* 2003;**12**(8):849-57.
17. Makhlof L, Duvivier-Kali VF, Bonner-Weir S, Dieperink H, Weir GC, Sayegh MH. Importance of hyperglycemia on the primary function of allogeneic islet transplants. *Transplantation* 2003;**76**(4):657-74.
18. Montana E, Bonner-Weir S, Weir GC. Transplanted beta cell response to increased metabolic demand: Changes in beta cell replication and mass. *J Clin Invest* 1994;**93**: 1577-82.
19. Andersson A, Korsgren O, Jansson L. Intraportally transplanted pancreatic islets revascularized from hepatic arterial system. *Diabetes* 1989;**38**(suppl 1):192-5S.
20. Menger MD, Yamauchi J, Vollmar B. Revascularization and microcirculation of freely grafted islets of Langerhans. *World J Surg* 2001;**25**(4):509-15.
21. Jansson S, Sandler S. Influence of hyperglycemia on blood perfusion of autotransplanted pancreatic islets in diabetic rats. *Diabetes* 1989;**38**(suppl 1): 196-8.
22. Sandler S, Jansson L. Blood flow measurements in autotransplanted pancreatic islets on the rat: Impairment of the blood perfusion of the graft during hyperglycemia. *J Clin Invest* 1987; **80**:17-21.
23. Carlsson PO, Liss P, Andersson A, Jansson L. Measurements of oxygen tension in native and transplanted rat pancreatic islets. *Diabetes* 1998;**47**:1027-32.
24. Vajkoczy P, Menger MD, Simpson E, Messmer K. Angiogenesis and vascularization of murine pancreatic isograft. *Transplantation* 1995;**60**: 1232-37.0
25. Heemann UW, Tullius SG, Kupiec-Weglinsky JW, Tilney NL. Early events in acute allograft rejection: leukocyte/endothelial cell interactions. *Clin transplant* 1993;**7**:82.
26. Heuser M, Wolf B, Vollmar B, Menger MD. Exocrine contamination of isolated islets of Langerhans deteriorates the process of revascularization after free transplantation. *Transplantation* 2000;**69**(5):756-61.
27. Dionea KE, Colton CK, Yarmush ML. Effect of hypoxia on insulin secretion by isolated rat and canine islets of Langerhans. *Diabetes* 1993; **42**:12-21.
28. Jansson L, Sandler S. The blood perfusion of transplanted pancreatic islets. Evidence of a maturation of the blood-flow response to D-

- Glucose with time after implantation. *Transplantation* 1992;**53**:1368-9.
29. Korsgren O, Andersson A, Jansson L, Sundler AF. Reinnervation of syngeneic mouse pancreatic islets transplanted into renal subcapsular space. *Diabetes* 1992;**41**:130-5.
 30. N'Guyen JM, Magnan C, Laury MC, Thibault C, Levetau J, Gilbert M, et al. Involvement of the autonomic nervous system in the in vivo memory to glucose of pancreatic b cells in rats. *J Clin Invest* 1994;**94**:1456-62.
 31. Korsgren O, Jansson L, Andersson A. Effects of hyperglycemia on function of isolated mouse pancreatic islet transplanted under kidney capsule. *Diabetes* 1989;**38**:510-15.
 32. Gray DW, Crenston D, McShane P, Sutton R, Morris PJ. The effect of hyperglycemia on pancreatic islets transplanted into rats beneath the kidney capsule. *Diabetologia* 1989;**32**(9): 663-7.
 33. Korsgren O, Jansson L, Sandler S, Andersson A. Hyperglycemia-induced B-cell exhaustion. The fate of pancreatic islet transplanted into diabetic mice is dependent on their genetic background. *J Clin Invest* 1990;**86**:2161-8.
 34. Merino JF, Nácher V, Raurell M, Aranda O, Soler J, Montanya E. Improved outcome of islet transplantation in insulin treated diabetic mice: effects on beta-cell mass and function. *Diabetologia* 1997;**40**:1004-10.
 35. Nácher V, Merino JF, Raurell M, Soler J, Montanya E. Normoglycemia restores b-cell replicative response to glucose in transplanted islets exposed to chronic hyperglycemia. *Diabetes* 1998;**47**:192-6.
 36. Biarnés M, Montolio M, Nácher V, Raurell M, Soler J, Montanya E. b-cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short and long-term hyperglycemia. *Diabetes* 2002;**51**:66-72.
 37. Rossetti L, Laughlin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate but not with phlorizin, normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989;**84**:892-9.
 38. Federici M, Hribal M, Perego L, Ranalli M, Caradonna Z, Perego C, Usellini L, Nano R, Bonini P, Bertuzzi F, Marlier LN, Davalli AM, Carandente O, Pontiroli AE, Melino G, Marchetti P, Lauro R, Sesti G, Folli F. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans. A potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 2001;**50**:1290-301.
 39. Laybutt DR, Kaneto H, Hasenkamp W, Grey S, Jones JC, Sgroi DC, Groff A, Ferran C, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to beta cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 2002;**51**:413-23.
 40. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Giatgen A, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced b cell production of IL-1b contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002, **110**:851-60.
 41. Hamamoto Y, Tsuura Y, Fujimoto S, Nagata M, et al. Recovery of function of endogenous beta-cells in streptozocin-induced diabetic rats treated with islet transplantation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;**14**(287[1]): 104-9.
 42. Bretzel RG, Brandhorst D, Brandhorst H, Eckhard M, Ernst W, Friemann S, Rau W, Weimar B, Rauber K, Hering BJ, Brendel MD. Improved survival of intraportal pancreatic islet cell allografts in patients with type-1 diabetes mellitus by refined peritransplant management. *J Mol Med* 1999; **77**:140-3.
 43. Soria B. Trasplante de islotes pancreáticos y de células diferenciadas a partir de células madre. *Av Diabetol* 2001;**17**(3):121-8.
 44. Hering BJ. *4th Human Islet Isolation and Transplantation Training Workshop*. November 13-16, 2003. Miami, Florida (USA).
 45. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DE, Robertson RP. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001;**72**: 1103-7.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

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

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

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

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

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

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

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

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page 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 concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that they can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

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

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

LITERATURE CITED

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

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl*

Acad Sci USA 1987; **84**: 3344-3348.

2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, glycylin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. Glucagon. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

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.

Efectividad y tolerabilidad de miglitol en el control de la diabetes tipo 2*

M. Puig-Domingo¹, J. Mesa², L.F. Pallardo³, E. Faure⁴, P. Benito⁵, R. García-Mayor⁶ en nombre del grupo investigador MIDIA.

¹Hospital de Mataró (Mataró). ²Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona). ³Hospital Universitario La Paz (Madrid). ⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). ⁵Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba). ⁶Hospital Xeral-Cies (Vigo).

Correspondencia: Dr. M. Puig-Domingo, Servei Endocrinologia. H. Clinic de Barcelona. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. E-mail: mpuig@clinic.ub.es

*Este estudio ha sido financiado con una beca de Sanofi-Synthelabo.

Este estudio fue presentado en el EASD Annual Meeting en Glasgow, Septiembre 2001.

Aceptado: Marzo 2004

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad en condiciones asistenciales reales de miglitol en el control de la diabetes tipo 2 (DM2) y los factores predictores de buena respuesta al tratamiento. **Diseño:** Estudio observacional, prospectivo, abierto, no aleatorizado, multicéntrico de 12 meses de duración. **Emplazamiento:** Atención primaria a nivel nacional. **Participantes:** 5.395 pacientes con DM2 que presentaban control no óptimo según los criterios de la «European Diabetes Policy Group 1998-99». **Intervenciones:** Se añadió miglitol al tratamiento antidiabético orales hasta una dosis de 300 mg/día. Mediciones principales: Perfil glucémico (glucemia en ayunas, glucemia preprandial, glucemia postprandial -1 h después- y glucemia postprandial prolongada- 4h después-) y analíticas de seguimiento. **Resultados:** El porcentaje de pacientes con un control deficiente pasó del 91,5% al inicio a un 48% tras 12 meses de tratamiento con miglitol. Tanto el perfil lipídico y glucémico como la HbA1c mejoraron de forma estadísticamente significativa. La mejor respuesta al tratamiento se observó entre los pacientes que presentaban cifras basales de HbA1c y glucemia en ayunas más altas, habían sido diagnosticados recientemente y eran tratados con monoterapia. **Conclusiones:** El tratamiento del componente postprandial de la hiperglicemia mediante miglitol consigue una mejoría consistente del control glucémico lo cual, junto a la facilidad de la implementación de dicho tratamiento y su baja tasa de efectos adversos, lo confirman como un fármaco conveniente para la terapéutica de los pacientes con DM2 y debe considerarse de primera línea en los pacientes cuya alteración metabólica fundamental sea la hiperglucemia postprandial.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; Miglitol; Efectividad.

ABSTRACT: Objective: To evaluate the efficacy of miglitol in the control of type 2 diabetes (DM2) and its safety in real health care conditions as well as to assess the predictive factors of good response to the treatment. **Design:** multicenter, open, non-randomized, prospective and observational study lasting 12 months. **Setting:** National Primary Health Care centers. **Participants:** 5395 patients with DM2 presenting non-optimal control according to the "European Diabetes Policy Group 1998-99" criteria. **Interventions:** Miglitol was added to the oral antidiabetic treatment up to a dose of 300 mg per day. **Main measurements:** glycemic profile (fasting glycemia, preprandial glycemia, postprandial glycemia -1h afterwards- and prolonged postprandial glycemia -4 h afterwards-) and monitoring analytics. **Results:** The percentage of patients with a deficient control decreased from a 91.5% at the beginning of the treatment to a 48% after 12 months of treatment with miglitol. A statistically significant improvement was observed in the lipid and glycemic profile as well as the HbA1. The best response to the treatment was detected among patients presenting higher basal rates of HbA1 and fasting glycemia who had been diagnosed recently and were treated with monotherapy. **Conclusions:** The treatment of the postprandial component of the hyperglycemia with miglitol improves consistently the glycemic control, which, together with the easiness of the implementation of such treatment and its low rate of adverse effects, confirms it as a convenient drug for treating patients suffering DM2. It should be considered as a front line drug in patients whose main metabolic alteration is postprandial hyperglycemia.

KEY WORDS: Type 2 diabetes; Miglitol; Effectiveness.

INTRODUCCIÓN

Los estudios llevados a cabo en las últimas dos décadas han demostrado la importancia de la necesidad de un diagnóstico precoz de la diabetes mellitus tipo 2 dada la considerable prevalencia de complicaciones micro y macrovas-

culares que se detectan en el momento del diagnóstico de estos pacientes^(1, 2).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la hiperglucemia postprandial es un fenómeno que antecede a la hiperglucemia basal⁽³⁾, y que acompaña siempre a la diabetes tipo 2 en sus diversas fases evolutivas. El manejo

moderno de la enfermedad requiere, por tanto, la consideración del tratamiento específico de dicho fenómeno si se busca conseguir los objetivos terapéuticos aceptados por las recomendaciones nacionales, internacionales y los diversos consensos de las sociedades científicas⁽⁴⁻⁷⁾.

La diabetes tipo 2 es sobretodo, si su diagnóstico es lo suficientemente precoz, responsabilidad de cuidado y tratamiento por parte de los equipos de Atención Primaria. Dado el elevado número de pacientes que son tratados en dicho nivel asistencial, la realización de estudios observacionales de efectividad y tolerabilidad de los fármacos reflejan la realidad y las particularidades de la atención de la mayoría de estos pacientes.

Miglitol pertenece al grupo de fármacos inhibidores de las alfa-glucosidasas, cuyo mecanismo de acción es bloquear el catabolismo de los oligosacáridos, retrasando su digestión y absorción, disminuyendo así los picos hiperglucémicos postprandiales^(8,9).

El objetivo del presente estudio era evaluar la eficacia y seguridad en condiciones asistenciales reales de miglitol en el control de la diabetes tipo 2 y analizar los factores predictores de buena respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, abierto, no aleatorizado, multicéntrico, de un seguimiento de 12 meses de duración sobre una amplia muestra de pacientes con diabetes tipo 2 tratados por equipos de Atención Primaria y que presentaba

situación de control no optimizado a pesar de recibir tratamiento con sulfonilureas (65%), biguanidas (5%) u otros tratamientos combinados (30%) (Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) > 6,5%, glucemia en ayunas > 110 mg/dl o glucemia postprandial > 144 mg/dl) según los criterios de la «European NIDDM Policy Group»⁽⁶⁾. Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios: edad inferior a 40 años, embarazo o lactancia, diabetes tipo 1 o diabetes secundaria causada por enfermedades pancreáticas, Índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m² con clínica de descompensación (pérdida reciente de peso de 4 kg/m²; glucemia basal superior a 250 mg/dl, cetosis), creatinina sérica > 150 mmol/l, patología gastrointestinal o dificultades de comprensión que pudieran impedir la cooperación. A todos los sujetos en situación de control no optimizado y que no fueron excluidos, se les añadió tratamiento con Miglitol (Diastabol®) y se realizaron 3 visitas de seguimiento.

Se registraron las características antropométricas y demográficas del paciente, se recogieron los antecedentes patológicos, medicaciones concomitantes y hábitos tóxicos en cada sujeto. Se recogieron asimismo: fecha de diagnóstico, cifra media de glucemias, tratamientos mantenidos con anterioridad, anotándose el resultado de una analítica reciente (\pm 1 semana de la visita) o solicitando una de nueva. Se registró el tipo de medidor de glucemia del paciente, facilitándose un medidor (Glucocard®/Glucocard Memory 2®, Menarini) a los pacientes que no disponían de glucómetro o bien que el que disponían no era de los aceptados en el

protocolo de estudio. Se solicitó al paciente que realizase una medición de cuatro puntos de su perfil glucémico (glucemia en ayunas, glucemia preprandial, glucemia postprandial -1 h después- y glucemia postprandial prolongada -4 h después-) en el mismo día o en días próximos al día en que se realizaba la extracción para las analíticas de seguimiento.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con la finalidad de caracterizar la muestra estudiada. Se estudió la efectividad del tratamiento en función del grado de control de la HbA_{1c}, la glucemia en ayunas y la glucemia postprandial. Se estimó también el porcentaje de pacientes controlados en función de cada criterio de control independientemente entre sí, con un intervalo de confianza del 95%. Se realizaron análisis de regresión logística con la finalidad de identificar los principales factores relacionados con la efectividad del tratamiento. Se estimó el porcentaje de pacientes que habían presentado algún efecto indeseable, así como los abandonos del estudio debido a mala tolerabilidad del tratamiento.

Para el análisis de regresión múltiple de la efectividad del tratamiento se consideraron válidos aquellos pacientes que iniciaban tratamiento con Miglitol, disponían de valores de HbA_{1c}, glucemia en ayunas y glucemia postprandial tanto en la visita de inclusión como a los 12 meses de seguimiento y habían seguido la dieta y tratamiento de forma adecuada. Para el análisis de la tolerancia y seguridad del tratamiento se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con miglitol y acudieron a alguna de las visitas de seguimiento.

Descripción de la muestra

Fueron evaluados inicialmente un total de 5.395 pacientes con DM tipo 2 controlada ambulatoriamente, de los cuales fueron incluidos 4.250 para el estudio de tolerabilidad y finalizaron el estudio 3.350 pacientes. Un 45% de la muestra eran hombres y la edad media fue de 63 ± 10 años. El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue de $28,9 \text{ kg/m}^2$, siendo el porcentaje de pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) del 34%. Únicamente un 11% se manifestaron fumadores habituales con una media de 18 ± 9 cigarrillos/día consumidos. Respecto al hábito enólico, fue nulo en un 76% de pacientes. Entre los que referían consumir alcohol, la media de alcohol consumido fue de $25,7 \pm 27,1 \text{ g/día}$. El tipo de bebida más frecuentemente consumida era el vino (72%) seguido de la cerveza (45%) y licores (13%). Se recogieron los antecedentes patológicos relativos a hipercolesterolemia e hipertensión. El primero se registró en un 42% de enfermos y el segundo en un 44%.

Caracterización de la Diabetes

En un 18% de pacientes, la diabetes mellitus fue considerada de reciente diagnóstico, incluyéndose en este grupo a aquellos pacientes con diagnóstico de DM durante el año previo a la inclusión en el estudio. La media de las cifras de glucemia en este grupo en el momento de la inclusión fue de 175 mg/dl (DE 44) con una edad media de 59,5 años (DE 10,8). El resto de pacientes (82%) presentaban una historia conocida de DM2, con una media de 6,7 años de evolución de la misma, 63,4 años (DE 10,3) de edad media en el momento del diagnóstico y 188 mg/dl

TABLA I PORCENTAJE DE PACIENTES CONTROLADOS AL INICIO Y AL CABO DE 12 MESES DE TRATAMIENTO, EN FUNCIÓN DE LA HbA_{1c}, LA GLUCEMIA EN AYUNAS Y LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL

	Buen control	Control aceptable	Control deficiente
HbA _{1c}	$\leq 6,5\%$	6,5-7,5%	$> 7,5\%$
Visita inicial	16,5%	33,2%	50,3%
Seguimiento 12 meses	54,4%	29,6%	16,0%
Glucemia en ayunas	$< 110 \text{ mg/dl}$	110-140 mg/dl	$> 140 \text{ mg/dl}$
Visita inicial	2,76%	17,52%	79,72%
Seguimiento 12 meses	17,52%	46,68%	35,81%
Glucemia postprandial	$< 144 \text{ mg/dl}$	144-180 mg/dl	$> 180 \text{ mg/dl}$
Visita inicial	6,82%	20,53%	72,65%
Seguimiento 12 meses	30,46%	39,95%	29,59%

(DE 45) de glucemia media en el momento de la inclusión en el estudio. La prevalencia de obesidad era mayor en los pacientes con diagnóstico previo de diabetes (36%) en comparación con los pacientes de diagnóstico reciente (27%), ($p < 0,001$). Igualmente, entre los pacientes previamente diagnosticados de DM2 la prevalencia de hipercolesterolemia era mayor (44%) que entre los pacientes de diagnóstico reciente (29%), ($p < 0,001$) y había más pacientes hipertensos en el grupo con diagnóstico previo de DM2 (47%) que entre los pacientes diagnosticados recientemente (30%), ($p < 0,001$).

A todos los pacientes se les añadió miglitol (Diastabol®) hasta una dosis habitual de 100 mg antes de las comidas principales (desayuno, comida y cena).

RESULTADOS

El 91,5% de los pacientes presentaban un grado de control deficiente de la diabetes de acuerdo con los criterios

de la European Diabetes Policy Group 1998-99. Al finalizar el periodo de seguimiento de 12 meses de tratamiento con miglitol este porcentaje descendió hasta un 48%.

Si atendemos a los distintos parámetros de control metabólico por separado (Tabla I), observamos que el porcentaje de pacientes que alcanzaron un buen control difiere según el parámetro considerado (HbA_{1c}, glucemia en ayunas, glucemia postprandial) pero en todos los casos la mejoría experimentada fue significativa y clínicamente muy substancial.

Entre los factores que aparecen relacionados de forma bivariada con un control metabólico deficiente se encuentra la edad superior a 65 años, la obesidad y el diagnóstico previo de hipercolesterolemia. Entre los pacientes que alcanzaron un grado de control bueno o aceptable se encontraba un mayor porcentaje de tratamientos con monoterapia y pacientes de nuevo diagnóstico (Tabla II).

Tanto el perfil lipídico y glucémico como los parámetros de control

TABLA II FACTORES RELACIONADOS CON EL CONTROL METABÓLICO (ANÁLISIS BIVARIADO)

	Control bueno /aceptable (N= 597)	Control deficiente (N= 542)
Edad (≤ 65 años)	58%	52%
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	30%	37%
Diagnóstico hipercolesterolemia	40%	46%
Monoterapia	37%	21%
Diagnóstico reciente	12%	5%

TABLA III EVOLUCIÓN DE LOS DATOS ANALÍTICOS Y PERFIL DE GLUCEMIA TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO CON MIGLITOL

	Visita inicial (media \pm DE)	12 meses (media \pm DE)	p
Colesterol (mg/dl)	223,5 (39,2)	209,4 (33,2)	< 0,001
HDL (mg/dl)	52,8 (20,5)	53,2 (19,9)	NS
LDL (mg/dl)	145,6 (34,8)	134,4 (28,1)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	168,9 (81,8)	150,6 (56,4)	< 0,001
HbA _{1c} (%)	7,75 (1,5)	6,57(1,3)	< 0,001
Glucemia basal(mg/dl)	187,4 (42)	143,8 (34,6)	< 0,001
Glucemia en ayunas	173,9 (38,3)	136,6 (30,5)	< 0,001
Glucemia preprandial	168,0 (46,6)	138,1 (36,0)	< 0,001
Glucemia postprandial	212,4 (52,3)	165,9 (38,2)	< 0,001
Glucemia postprandial prolongada	173,7 (45,9)	139,8 (31,7)	< 0,001

TABLA IV FACTORES RELACIONADOS CON EL CONTROL METABÓLICO (ANÁLISIS MULTIVARIADO)

	OR	IC (95%)
Monoterapia	1,61	1,19 a 2,17
Nuevo diagnóstico	1,91	1,12 a 3,25
HbA _{1c} basal	0,76	0,69 a 0,83
Glucemia en ayunas basal	0,989	0,985 a 0,992

mejoraron de forma estadísticamente significativa tras los 12 meses de tratamiento (Tabla III).

El análisis de regresión logística multivariante mostró que las variables relacionadas con el control metabólico definido conjuntamente por la HbA_{1c}, la glucosa en ayunas y la glucosa postprandial eran el tratamiento en mono-

terapia, el diagnóstico reciente y las cifras basales de HbA_{1c} y de la glucemia en ayunas. La mejor respuesta al tratamiento se observó entre los pacientes que presentaban cifras basales de HbA_{1c} y glucemia en ayunas más altas, habían sido diagnosticados recientemente y eran tratados con monoterapia (Tabla IV).

Entre los pacientes tratados con miglitol en monoterapia, un 91,4% alcanzaron cifras de HbA_{1c} $< 7,5\%$ tras 12 meses de tratamiento. Los valores al inicio del estudio se relacionan también con el grado de control así como el hecho de presentar normopeso (OR 3,59; IC 95% 1,38 a 9,31).

Entre los pacientes tratados con terapia combinada (819 pacientes), un 81% alcanzaron cifras de HbA_{1c} aceptables. En este caso, sólo las cifras basales de HbA_{1c} resultaron ser predictoras de la buena respuesta al tratamiento (OR 0,49; IC 95% 0,42 a 0,57).

Por lo que respecta a la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con miglitol, 346 pacientes de un total de 4.250 (8,14%) refieren haber sufrido algún tipo de efecto adverso, de los cuales más de la mitad, un 57%, ocurrieron en pacientes que seguían terapia combinada. De todos los efectos secundarios reportados por los pacientes, únicamente 144 (3,4%) fueron notificados por el médico investigador como sospechas de reacciones adversas. Las más frecuentes fueron de tipo digestivo (diarrea, meteorismo, dolor abdominal, flatulencia).

La valoración global de la efectividad y seguridad del tratamiento por parte del investigador fue buena o muy buena en el 85% y 90%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de los inhibidores de las alfa-glucosidasas⁽¹⁰⁻¹²⁾ y en particular de miglitol en el tratamiento de la diabetes tipo 2,

tanto en monoterapia⁽¹³⁻¹⁵⁾, como en combinación con sulfonilureas⁽¹⁶⁾ y con metformina⁽¹⁷⁾. En los últimos 5 años estos fármacos han sido ampliamente utilizados por los médicos españoles sobre todo en el ámbito de la Atención Primaria de salud.

El presente estudio, de tipo observacional, demuestra que en la realidad asistencial española, la acción de miglitol a pacientes previamente tratados con otros fármacos hipoglucemiantes, o solo con dieta, pero que no alcanzaban un grado de control optimizado según los criterios del European Policy Group, consigue una mejoría muy substancial del control glucémico. Esta mejoría se ve reflejada en todos los parámetros de control glucémico y no únicamente en la glucemia postprandial; el descenso de la HbA_{1c} es de 0,8 puntos, similar al obtenido en ensayos controlados anteriores⁽¹²⁾. La mejoría de la glucemia basal al añadir un fármaco como miglitol que actúa exclusivamente sobre la glucemia postprandial, se debe probablemente a una reducción en la glucotoxicidad gracias a la disminución de la hiperglucemia postprandial y a un hipotético efecto beneficioso del incremento de la secreción de glucagon-like peptide -1 (GLP-1) reduciendo la glucosa plasmática en ayunas. Se refuerza, así, el concepto que la mejora de uno de los componentes del perfil glucémico conlleva una mejoría del control global como ya se había indicado en diversos ensayos clínicos⁽¹⁸⁻²⁰⁾ y en un estudio observacional español de 6 meses⁽²¹⁾ llevado a cabo a nivel extra hospitalario. En nuestro estudio, uno de los que mayor número de pacientes ha publicado en la literatu-

ra médica internacional utilizando inhibidores de las alfa glucosidasas en monoterapia o combinación, se consigue una disminución promedio de la glucemia postprandial de 47 mg/dl que se acompaña de una reducción paralela de la glucemia en ayunas de 37 mg/dl, similares en la mayor parte de estudios realizados con acarbosa⁽²¹⁻²⁶⁾. Tras 12 meses de tratamiento un porcentaje superior al 80% de los pacientes presentó unos niveles de control glucémico aceptable (HbA_{1c} < 7,5%) de los que el 55% incluía a la muestra con niveles glucémicos óptimos (HbA_{1c} < 6,5%). Adicionalmente se observó una mejoría considerable del perfil lipídico esencialmente con una reducción de los niveles de triglicéridos y colesterol LDL.

En relación a la tolerabilidad del miglitol, ésta puede considerarse muy buena, reportándose efectos adversos en alrededor de un 8% de los pacientes, en contraste con los estudios llevados a cabo con acarbosa que suelen referir entre un 20 y un 30% de los mismos^(11, 12, 22-25). De entre estos efectos, al igual que con acarbosa, la mayoría se relacionaron con síntomas gastrointestinales. No se apreció un incremento de los episodios de hipoglucemia al añadir miglitol a tratamientos previos con otros hipoglucemiantes. Los efectos adversos de tipo gastrointestinal se concentraron en las primeras semanas de la inclusión de miglitol en la pauta terapéutica.

En conclusión, el tratamiento del componente postprandial de la hiperglucemia en el paciente diabético tipo 2 mediante miglitol en el ámbito de la Atención Primaria, consigue una mejoría consistente del control glucémico,

lo cual junto a la facilidad de la implementación de dicho tratamiento y su baja tasa de efectos adversos, lo confirman como un fármaco adecuado para terapéutica de dichos pacientes y debe considerarse de primera línea en los pacientes cuya alteración metabólica fundamental sea la hiperglucemia postprandial.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento Médico de Sano-fi-Synthelabo por su contribución con una beca para la realización del estudio MIDIA y, en especial a Ramón Ravella por su especial dedicación.

A Juan Salvador López y Maite Artés, de Pharma Consult Services por su apoyo en la monitorización y análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulfonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-852.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;**124**:90-6.
3. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;**18**:258-268.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2000;**23**(Supl.1):s32-42.
5. Canadian Diabetes Association: 1998 clinical

- guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;**159**(Supl 8):s1-s29.
6. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 1999;**16**:716-730.
 7. Grupo de estudio de la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). *Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria*. 3ª ed. Madrid: Editorial Harcourt Brace, 2000.
 8. Bischoff H. Pharmacology of α -glucosidase inhibition. *Eur J Clin Invest* 1994;**24** (Suppl 3): 3-10.
 9. Lebovitz HE, α -glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diab Res* 1998;**6**:132-145.
 10. Coniff R, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton T, Beisswenger P, McGill JB. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995;**18**:817-824.
 11. Hoffman J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;**17**:561-566.
 12. Holman RR, Turner RC, Cull CA on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of Acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;**22**:960-964.
 13. Segal P, Feig PU, Scherthaner G, Ratzmann KP, Rybka K, Petzina D, Berlin C. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;**20**:687-691.
 14. Pagano G, Marena S, Corgiat L, Cravero F, Gioada C, Bozza M, Rossi CM. Comparison of miglitol and glibenclamide in diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabete Metab* 1995;**21**:162-167.
 15. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;**17**:20-29.
 16. Chiasson J, Naditch L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:989-994.
 17. Escobar-Jiménez F, Barajas C, De Leiva A, Cano FJ, Masoliver R, Herrera-Pombo JL, Hernández-Mijares A, Pinon F, de la Calle H, Tebar J, Soler J, Cobos A, Guardiola E and the Miglitol Collaborative Group: Efficacy and tolerability of miglitol in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Ther Res* 1995;**56**:258-268.
 18. De Leiva A, Piñón F, Tébar J, Escobar-Jiménez F, de la Calle H, Herrera-Pombo JL, et al. Eficacia clínica y tolerancia de la acarbose en el tratamiento de pacientes diabéticos no dependientes de la insulina (tipo II). *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:368-371.
 19. Escobar-Jimenez F, de Leiva A, Piñón F, Soler J, Tebar J, Sancho MA, et al. Eficacia clínica y tolerancia de la acarbose en el tratamiento de pacientes dependientes de la insulina (tipo II). *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:488-491.
 20. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1988;**35**:214-243.
 21. Levi I, Piñol C, Guardiola E et al. La utilización de acarbose en atención primaria. Evaluación de la tolerancia y seguridad a largo plazo en 2799 pacientes diabéticos tipo 2. *Av Diabetol* 2000;**16**:139-144.
 22. Spengler M, Cagatay M. The use of acarbose in the primary-care setting: evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance study. *Clin Invest Med* 1995;**18**: 325-331.
 23. Mertes G. Efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 2-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**40**:63-70.
 24. Buse J, Hart K, Minasi L, PROTECT Study Group. The PROTECT study: final results of a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 1998;**20**:257-269.
 25. Rubio Pérez MD, Hernández Vázquez A, Pintor Toro J, Pelaez Vega C, Sastre JA, Escobar Fernández M, Blanco Aparicio J, Gómez Gómez M, et al. El papel de los inhibidores de la alfa glucosidasa (IAG) en el control metabólico de los pacientes diabéticos. Estudio multicéntrico en el medio rural. *Av Diabetol* 1995;**11**:35-42.
 26. Chan JCN, Chan KWA, Ho LLT, Fuh MMC, Hom LC, Sheaves R, et al. An Asian multicenter trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998;**21**:1058-1061.

Prescripción de antidiabéticos orales y uso racional de glibenclamida: Posibilidades de mejora

F.J. Arrieta¹, M.J. Calvo³, R. Regal¹, F.J. Cordobes², E. Rodríguez⁴, J.J. Arrieta⁴

¹C.S Avda Guadalajara. Área 4. IMSALUD.

²R-3. Unidad Docente. Área 4. ³S. Farmacia. Área 4. ⁴Fundación Jiménéz Díaz. UAM. Madrid.

Correspondencia: F. Arrieta, Fernan González 79, 3C, 28009 Madrid.

Aceptado: Marzo 2004

RESUMEN: Objetivo: Conocer la prescripción de antidiabéticos orales y el uso de la prescripción específica de las especialidades farmacológicas de glibenclamida con el fin de mejorar nuestra eficiencia. **Diseño:** Descriptivo, transversal durante años 2001-2002. **Emplazamiento:** Comunidad de Madrid, área 4. **Mediciones:** Determinamos las dosis diarias definidas (DDD) y las dosis definidas por 1000 habitantes (DHD) de los antidiabéticos orales a nivel de área durante el periodo 2001-2002, así como de cada prescripción específica de las especialidades farmacológicas de glibenclamida. Calculamos el índice de buena prescripción en los equipos de glibenclamida (Norglicem/Euglucon+Daonil); así como el ahorro potencial de glibenclamida si se realizara con la especialidad de menor coste. **Resultados:** La prescripción de antidiabéticos orales 2001 *versus* 2002 aumentó de 22,19 a 24,69 DHD. La glibenclamida continua siendo el antidiabético oral más prescrito con 7,49 DHD, con una tendencia a disminuir su prescripción. La metformina es el segundo antidiabético más prescrito con un incremento en su prescripción del 44.84. Existe una tendencia a la prescripción de antidiabéticos de reciente comercialización. La prescripción específica de las especialidades farmacológicas de glibenclamida son las de mayor coste, existiendo una tendencia a la valoración el coste en los equipos. El ahorro potencial de glibenclamida en los equipos de atención primaria, de prescribir la especialidad de menor coste sería de 39.395 euros. **Conclusión:** El aumento de la población mayor, la prescripción de especialidades farmacológicas de mayor coste y la aparición de nueva medicación, son factores que influyen en el coste del tratamiento oral de la diabetes.

PALABRAS CLAVE: Prescripción; Antidiabéticos orales; Coste.

ABSTRACT: Aims. The objective of the study is determine the use of oral antidiabetic and the prescription of specific glibenclamide in primary health. **Design.** Across over, observational study during 2001-2002. **Localization.** Primary health area 4 of Madrid. **Measurement.** We determinate the DDD, DHD and cost of oral drugs in diabetic patients type 2. The prescription was taken from the data-base of the area We valorized the ratio of good prescription for glibenclamida (Norglicem/Daonil+Euglucon-5), and the possible reduction of the cost on oral antidiabetic drugs in glibenclamide by the equipments of primary health care **Results.** The prescription of oral drugs increase during the period 2001 versus 2002 increase from 22.19 to 24.69 DHD. Glibenclamida was the oral drug more use in 2002 with 7.49 DHD, with a decrease of 0.75% versus 2001. Metformin is the second drug use and increase versus 2001 in 44.84%. There is high increase in the prescription of new drugs. The use of specific glibenclamida were those of more cost. The potential decrease of cost in glibenclamide by primary health is about 39.395 euros. A better prescription by the ratio (Norglicem/Daonil+Euglucom) is possible, only 3 of the 28 group study have level high of 1. **Conclusion.** The increase of the population, the high cost of the prescription drugs and the increase of new drugs are factor that influence in the cost of oral treatment in diabetic patients type 2.

KEY WORDS: Oral antidiabetic; Prescription; Cost.

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades crónicas cada día toman más importancia los estudios de coste-efectividad, tanto con el fin de la prevención como en el campo del tratamiento de la enfermedad, para conseguir la optimización de los recursos. En la prescripción de un fármaco para la diabetes tradicionalmente se ha valorado la alteración patogénica principal,

así como su eficacia conocida para el control de la hiperglucemia, teniendo en cuenta su posible repercusión sobre los factores riesgos cardiovasculares, hipertensión arterial, alteración en coagulación, metabolismo lipídico⁽¹⁾. Hoy además debemos tener en cuenta el coste^(2,3).

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica con importante repercusión pluripatológica, y por tanto ele-

vada polimedición asociada a terapia antihipertensiva y de prevención de riesgo cardiovascular, con el fin de disminuir la mortalidad de los diabéticos tipo 2 que es del doble que la población general, y una disminución de las expectativas de vida de entre 5 y 10 años^(4,5). Si a esto añadimos que su prevalencia va en aumento por el envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida con disminución de la actividad física y elevado consumo de grasa, así como un diagnóstico más precoz de la enfermedad y el aumento de la supervivencia de la población diabética, no es de extrañar que al hablar de la diabetes mellitus, se refieran a la diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad epidemiológica del siglo XXI^(5,6). Los estudios de farmacoeconomía son muy importantes no sólo para la administración sanitaria en la toma de decisiones (elaboración de planes, reparto de recursos, etc.) sino también para el clínico en la toma de las decisiones asistenciales diarias⁽⁷⁾.

En el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 destaca la prescripción de sulfonilureas⁽⁸⁾, y dentro del grupo de sulfonilureas la glibenclamida es el antidiabético oral más prescrito en la actualidad⁽⁹⁾.

En este estudio hemos valorado el uso actual de antidiabéticos orales y hemos analizado la prescripción específica de las especialidades farmacéuticas de glibenclamida en los equipos de Atención Primaria de un área sanitaria de Madrid, puesto que existen cuatro marcas comerciales con diferente coste según envase (ver la Tabla I)⁽¹⁰⁾. Todo ello nos permitirá conocer nuestra toma de decisiones, y analizar si maximizamos el bienestar de los ciu-

TABLA I COSTE DE LAS ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS DE GLIBENCLAMIDA EN EUROS

Comprimidos (5 mg)	Euglucon 5	Daonil	Glucolom	Norglicem 5
Envase 100	4,66	4,66	3,24	2,38
Envase 30	2,27	1,91	1,97	-

dadanos con el mínimo coste en el uso de los antidiabéticos orales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudiamos el uso de antidiabéticos orales en todo el área 4 del Imsalud, durante los años 2001 y 2002, así como la prescripción detallada de glibenclamida en los Equipos de Atención Primaria del Área 4 de Madrid. En 28 Equipos de Atención Primaria del Área 4 de Madrid (Imsalud) analizamos el uso y el coste de la glibenclamida; según la prescripción de la diferentes marcas comerciales existentes en nuestro medio, durante el año 2002. La población atendida por los Equipos de Atención Primaria del área sanitaria, se obtuvo a partir del registro de tarjeta sanitaria (TSI). Determinamos las dosis definida día (DDD) según la Drugs Utilization Research Group tanto de los antidiabéticos orales como de las distintas glibenclámidas utilizadas por los Equipos de Atención Primaria. Calculamos las DHD del área y de cada Equipo de Atención primaria, según la siguiente fórmula: $DHD = DDD / 1.000$ habitantes/día. Analizamos el coste/DDD de cada antidiabético oral prescrito en el área y el coste total de cada glibenclamida prescrita, según los Equipos de Atención Primaria. También hemos calculado el índice Norgli-

cem/Euglucon+Daonil, cómo un índice de buena prescripción desde el punto de vista farmacoeconómico. Por último se cuantificó el posible ahorro (ahorro potencial en glibenclamida) si la prescripción realizada de glibenclamida se realizara con la especialidad farmacéutica de menor coste existente en el mercado.

Los datos se obtuvieron a partir de la facturación recibida en el Servicio de Farmacia del área 4, procedente de la Subdirección Provincial de Atención primaria de la Comunidad de Madrid, y se procedió a su valoración conjuntamente con el Servicio de Farmacia del Área 4 de Madrid.

RESULTADOS

La población atendida por todo el área 4 en el año 2002 *versus* 2001 aumentó en 12.056 habitantes, siendo la población del área 4 atendida por Equipos de Atención Primaria de 409.851 habitantes. La prescripción total de antidiabéticos orales continua incrementándose; en el estudio vemos que las DHD de antidiabéticos orales prescritas en el año 2002 son de 24,69 frente a las 22,19 en el año 2001, como podemos observar en la tabla II. La glibenclamida continúa siendo el antidiabético oral más utilizado con 7,49 DHD, con un discreto descenso res-

TABLA II PRESCRIPCIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ORALES

	2001			2002			Increm/decrem
	DDD	Nº Hab	DHD	DDD	Nº Hab.	DHD	
Acarbosa	473258	528555	2,45309809	458288	540611	2,32252685	-5,32%
Migliol	67275	528555	0,34871502	70930	540611	0,35946136	3,08%
Buformina	13450	528555	0,06971709	15200	540611	0,07703105	10,49%
Metformina	565994	528555	2,93378833	838461	540611	4,24917996	44,84%
Glibenclamida	1457340	528555	7,55401487	1479445	540611	7,49757954	-0,75%
Glicazida	705660	528555	3,65773679	797950	540611	4,04387699	10,56%
Glimepiride	529470	528555	2,74446886	688950	540611	3,49148324	27,22%
Glipizide	361150	528555	1,8719945	363060	540611	1,83992729	-1,71%
Gliquidona	18870	528555	0,09781126	17340	540611	0,08787622	-10,16%
Glisentida	30435	528555	0,15775759	28325	540611	0,14354636	-9,01%
Nateglinida				10206	540611	0,0517223	
Repaglidina	52095	528555	0,27003061	85665	540611	0,43413588	60,77%
Pioglitazona				4242	540611	0,02149775	
Rosiglitazona	3920	528555	0,02031903	15512	540611	0,07861222	286,89%
Tolbutamida	2933	528555	0,01520299	73	540611	0,00036995	-97,57
Clorpropamida	23360	528555	0,12108484	20500	540611	0,10389057	-14,20%

pecto al año anterior de 0,75%. La metformina es el segundo antidiabético oral más empleado, 4,24 DHD, con un incremento del 44,84% respecto el año anterior. Destaca en el estudio, el uso extendido de antidiabéticos de reciente comercialización como son los insulino secretagogos y las tiazoglitazonas (ver tabla II).

Cuando analizamos la prescripción de glibenclamida en los Equipos de Atención Primaria la marca comercial más utilizada por los equipos es el Euglucon 5 envase de 100 comprimidos con 3,54 DHD, luego es el Daonil de 100 comprimidos con 2,16 DHD y en tercer lugar el Norglicem 0,91. Prácticamente no existe prescripción de Glucolon, siendo sólo utilizado en

tres de los veintiocho Equipos de Atención Primaria analizados. La prescripción del envase pequeño de glibenclamida; 30 comprimidos, es similar a la del envase grande siendo por tanto la más prescrita el Euglucon 5 con 0.04 DHD seguido de Daonil 0.02 DHD y una ausencia de prescripción de Glucolon (ver tabla III).

Cuando calculamos el índice de calidad de prescripción de glibenclamida, podemos ver en la tabla III, que sólo tres de los veintiocho Equipos tienen un valor discretamente por encima de 1.

El ahorro potencial de los equipos de atención primaria en la prescripción de glibenclamida de haberse utilizado la de menor coste; este sería de 39.395

euros en los envases de 100. En la prescripción del envase pequeño 30 comprimidos de prescribir el envase de Daonil versus Euglucon el ahorro potencial sería de 144 euros.

DISCUSIÓN

En los años 70 la Administración Sanitaria señala que las enfermedades conllevan un coste y que los recursos son limitados. Estos son fijados en los presupuestos generales del Estado, situándose en torno al 6% de los recursos totales del Estado⁽¹¹⁾. Sin embargo la demanda sanitaria puede ser ilimitada con un crecimiento exponencial debiéndose por lo tanto optimizar los

TABLA III PRESCRIPCIÓN DE GLIBENCLAMIDA POR LOS EAP SEGÚN ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

Equipos		Daonil		Euglucon 5 mg		Norglicen	Gluconol	
		100	30	100	30	100	100	30
1	DDD	12.550	120	19.150	195	33.850		
	DHD	2,31	0,02	3,52	0,04	6,23		
	Importe	116.966	1.528	178.478	2.951	161.803		
2	DDD	7.000	135	36.500	1.155	4.500		
	DHD	1,22	0,02	6,38	0,2	0,79		
	Importe	65.240	1.719	340.180	17.479	21.510		
3	DDD	13.300	105	12.400	30	3.050		
	DHD	2,73	0,02	2,54	0,01	0,63		
	Importe	123.956	1.337	115.568	454	14.579		
4	DDD	12.500	60	12.400	165	5.900	1.300	
	DHD	3,95	0,02	3,92	0,05	1,87	0,41	
	Importe	116.500	764	115.568	2.497	28.202	8.424	
5	DDD	13.800	330	24.950	150	3.600		
	DHD	2,94	0,07	5,31	0,03	0,077		
	Importe	128.616	4.202	232.534	2.270	17.208		
6	DDD	11.850	75	28.050	450	1.800		
	DHD	1,49	0,01	3,53	0,06	0,23		
	Importe	110.424	955	261.426	6.810	8.604		
7	DDD	16.350	150	26.400	290	5.800		
	DHD	2,7	0,02	4,37	0,06	0,96		
	Importe	152.382	1.910	246.048	5.902	27.724		
8	DDD	7.050	45	9.000	60	0		
	DHD	3,28	0,02	4,19	0,03	0		
	Importe	65.706	573	83.880	908	0		
9	DDD	11.000	60	17.350	75	950		
	DHD	2,95	0,02	4,66	0,02	0,25		
	Importe	102.520	764	161.702	1.135	4.541		
10	DDD	20.600	165	24.950	180	500		
	DHD	3,62	0,03	4,38	0,03	0,09		
	Importe	191.992	2.101	232.534	2724	2.390		
11	DDD	15.900	105	33.800	285	7.850		
	DHD	2,71	0,02	5,76	0,05	1,34		
	Importe	148.188	1.337	315.016	4.313	37.523		
12	DDD	21.850	120	23.350	195	17.300	100	
	DHD	1,85	0,01	1,98	0,02	1,47	0,01	
	Importe	203.642	1.528	217.622	2.951	82.694	648	
13	DDD	17.050	30	13.700	30	1.650		
	DHD	3,45	0,01	2,77	0,01	0,33		
	Importe	158.906	382	127.684	454	7.887		
14	DDD	26.850	705	15.750	165	6.850		
	DHD	3,66	0,1	2,14	0,02	0,93		
	Importe	250.242	8.977	146.790	2.497	32.743		
15	DDD	4.400	60	4.450	120	11.900		
	DHD	1,49	0,02	1,5	0,04	4,02		
	Importe	41.008	764	41.474	1.816	56.882		
16	DDD	3.800	60	9.000	60	4.550		
	DHD	0,55	0,01	1,31	0,01	0,66		
	Importe	35.416	764	83.880	908	21.749		
17	DDD	3.900	150	9.600	195	0		
	DHD	1,15	0,04	2,83	0,06	0		
	Importe	36.348	1.910	89.472	2.951	0		
18	DDD	2.100	15	5.250	195	100		
	DHD	0,4	0	1	0,04	0,02		
	Importe	19.572	191	48.930	2.951	478		
19	DDD	14.250	60	30.850	405	120		
	DHD	2,66	0,01	5,77	0,08	0,22		
	Importe	132.810	764	287.522	6.129	5.736		

TABLA III PRESCRIPCIÓN DE GLIBENCLAMIDA POR LOS EAP SEGÚN ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

Equipos		Daonil		Euglucon 5 mg		Norglicen	Gluconol	
		100	30	100	30	100	100	30
20	DDD	10.900	120	16.750	120	12.350		
	DHD	3,46	0,04	5,32	0,04	3,92		
	Importe	101.588	1.528	156.110	1.816	59.033		
21	DDD	7.100	45	25.000	75	400	50	
	DHD	1,35	0,01	4,74	0,01	0,08	0,01	
	Importe	66.172	573	233.000	1.135	1.912	324	
22	DDD	2.850	90	3.450	60	50		
	DHD	0,84	0,03	1,01	0,02	0,01		
	Importe	26.562	1.146	32.154	908	239		
23	DDD	6.150	135	12.050	105	0		
	DHD	1,26	0,03	2,48	0,02	0		
	Importe	57.318	1.719	112.306	1.589	0		
24	DDD	14.550	120	32.300	525	850		
	DHD	2,38	0,02	5,28	0,09	0,14		
	Importe	135.606	1.528	301.036	7.945	4.063		
25	DDD	19.250	330	48.000	405	4.600	150	
	DHD	1,62	0,03	4,05	0,03	0,39	0,01	
	Importe	179.410	4.202	447.360	6.129	21.988	972	
26	DDD	14.600	285	21.300	120	2.000		
	DHD	2,93	0,06	4,27	0,02	0,4		
	Importe	136.072	3.629	198.516	1.816	9.560		
27	DDD	8.550	135	17.950	105	1.200		
	DHD	1,28	0,02	2,68	0,02	0,19		
	Importe	79.686	1.719	167.294	1.589	5.975		
28	DDD	950	15	3.850	0	800		
	DHD	0,38	0,01	1,53	0	0,32		
	Importe	8.854	191	35.882	0	3824		
Totales	DDD	321.000	3.825	537.550	5.915	132.520	1.600	0
	DHD	60,61	0,72	99,22	1,11	25,57	0,44	0,00
	Importe	2.991.702	48.705	5.009.966	91.027	638.847	103.68	0
Medias	DDD	11.464	137	19.198	211	4.733	57	0
	DHD	2,1646	0,026	3,5436	0,04	0,91	0,02	0,00
	Importe	106.847	1.739	178.927	3251	22.816	370	0

recursos. Son pocos los estudios que valoran una enfermedad específica y por tanto es difícil que se puedan extraer conclusiones sobre patrones de prescripción, para valorar desviaciones, analizarlas y poder mejorar la calidad asistencial global de los que padecen dicha enfermedad, máxime en el caso de la diabetes. En nuestro trabajo analizamos una enfermedad específica; la diabetes mellitus ya que la diabetes mellitus constituye uno de los primeros problemas de salud con una importante repercusión socioeconómica^(12, 13). Si bien existen múltiples estudios de incidencia y prevalencia de la enfer-

medad⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, pocos estudian los costes y por tanto, no es posible la elaboración de planes de actuación que hagan que el tratamiento del diabético sea lo más eficiente posible. En los últimos seis años venimos estudiando la tendencia de utilización tanto de antidiabéticos orales como de insulina en el área 4 y la Comunidad de Madrid⁽¹⁷⁾. En nuestro trabajo se continúa observando una tendencia a la elevación del coste de antidiabéticos orales, con elevación de las DHD de antidiabéticos orales. Ello es debido al aumento de población (en nuestro caso 12.050 habitantes en el último año), al diagnóstico

más precoz de la enfermedad (diagnóstico de diabetes con niveles glucémicos de 126 mg/dl), a programas de captación precoz de la población diabética por los equipos, longevidad de la población y a un control más estricto del metabolismo hidrocarbonado con hemoglobina menor de 7%. Todos estos factores contribuyen a que el coste de antidiabéticos orales sea cada vez mayor^(18,19). Cuando analizamos el uso de los antidiabéticos orales, podemos ver la práctica desaparición del uso de sulfonilureas de primera generación tanto de tolbutamida como de clorpropamida y la sustitución de la buformi-

na por metformina por su menor riesgo según la literatura, siguiendo una tendencia de prescripción similar al de otros países⁽²⁰⁾.

El control metabólico con hemoglobina A1c <7 incluso <6.5, es el que debemos intentar conseguir en los diabéticos⁽²¹⁾, constituyendo éste el objetivo principal del tratamiento de la diabetes, sin abandonar otros factores asociados a la diabetes entre los que destaca el control de la dislipemia, hipertensión arterial, abandono del tabaco y control del sobrepeso entre otros. Las biguanidas, recientemente, han demostrado una disminución de mortalidad en los diabéticos tipo 2, no objetivada con sulfonilurea ni insulina en los diabéticos tipo 2⁽¹⁸⁾. En nuestro trabajo se puede observar que ha aumentado la prescripción de metformina, previamente infrautilizada en nuestro país⁽²¹⁾. También podemos ver que la sulfonilurea más prescrita continua siendo la glibenclamida, aunque su uso va disminuyendo. Al analizar la prescripción de glibenclamida en los Equipos de Atención Primaria encontramos que las glibenclámidas más usadas son las de mayor coste, pudiéndose conseguir un ahorro potencial de 39.395 euros. Si bien el coste de glibenclamida ha aumentado en los equipos, las DHD han disminuido. Esto es debido al aumento de la población. También podemos ver que existe una diferente prescripción según los Equipos, previamente ya reseñado por nosotros⁽²²⁾. Es de destacar que la tendencia es valorar el coste dentro del tratamiento en los equipos de Atención Primaria aunque todavía sea insuficiente; podemos ver cómo sólo tres de los veintiocho equipos tiene un índice de calidad de

prescripción de glibenclamida por encima de 1. El número de prescripción de recetas es otro factor que influye negativamente en el coste, máxime en el caso de la glibenclamida al existir dos tipos de envase el 100 y el de 30 comprimidos. Al ser la diabetes mellitus una enfermedad crónica, la prescripción de antidiabéticos orales debería ser siempre el envase grande es decir de 100 comprimidos salvo que en algún caso especial en el cual el médico considerara la conveniencia del envase pequeño debiéndose por tanto especificar. Medidas como la señalada, ayudarían a disminuir los costes y mejorar nuestra eficiencia. Por último debemos señalar el incremento importante de los nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes, con el peligro que conlleva tanto clínico como económico su sobreutilización o infrautilización⁽²³⁻²⁵⁾. Esto disminuiría nuestra eficiencia asistencial, siendo a veces irreversible la posibilidad de mejorarla⁽²⁶⁾. Por tanto, es bueno recordar que cuando se opta por prescribir un antidiabético oral debemos tener en cuenta: la eficacia y efectos adversos de la medicación, el grado de evidencia, las preferencias del paciente, los costes y el saber en que grado realiza el tratamiento no farmacológico (dieta y ejercicio) así como sus conocimientos de la enfermedad antes de toda prescripción⁽²⁷⁾.

AGRADECIMIENTOS

A la gerencia del área 4, por facilitar la línea de investigación. A V.Calvo bibliotecario de FJD por su disposición y facilitar la documentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. de la Calle H. Fármacos orales para el tratamiento de la diabetes. Sulfonilureas. Biguanidas. Acarbosa. Otros. En: Jara A. *Endocrinología*. Panamericana Médica S.A. 2001;553-565.
2. Detsky A, Naglie G. A clinician's Guide to cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 1990;**113**:147-154.
3. Bhattacharyya S, Else B. Medical cost of managed care in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 1999;**21**:2131-2142.
4. Mora C, Navarro JF. La diabetes mellitus o la realidad de un fracaso. *Nefrología* 2001;**XXI** (supl 3):1-3
5. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999;**42**: 499-518.
6. Herranz L, Pallardo LF. Prevención de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2002;**18**:11-16.
7. Langley P, Bhattacharyya S. Treatment cost, equilibrium, and the allocation of patients to therapy alternatives. *Clin Ther* 1997;**19**:830-836.
8. Boccuzzi S, Wogen J, Fox J, Sung J, Shah A, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 2001;**24**:1411-1415.
9. Arrieta FJ, Calvo MJ, Villamor M, Arrieta JJ, Saaedra P, Rodríguez E, Rovira A. Prescripción de antidiabéticos en la práctica diaria en los equipos de Atención Primaria: Influencia del centro de trabajo. *Av Diabetol* 2001;**17**:80-84.
10. Antidiabéticos orales. En: *Medimecum: guía de terapia farmacológica*. Ed. Adis International Ltd. 2003: pag82-94..
11. López A. Diabetes mellitus: el coste del desconocimiento. *Nefrología* 2001;**XXI** (supl 3): 12-17.
12. Badía X, Ondategui S. Farmacoeconomía del tratamiento de la diabetes mellitus. *Cuadernos de Gestión* 1999;**5**:124-133.
13. Hart W, Collado M. Costos del diagnóstico y

- tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo. *Rev Cubana Endocrinol* 1998;**9**:212-220
14. Goday A, Serrano M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España: Revisión crítica y perspectivas. *Med Clin* 1994;**102**:306-316.
 15. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin* 2000;**115**:534-539.
 16. Mauricio D. Estado actual de la prevención de la diabetes tipo 1. *Av Diabetol* 2001;**17**:145-155.
 17. Arrieta FJ, Villamor M, Calvo MJ, Saavedra MP, Rodriguea E, Cordobés FJ, Arrieta JJ, Rovira A. Evolución del consumo de antidiabéticos orales e insulina en la Comunidad de Madrid. *Av Diabetol* 2002;**18**:69-78.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-853.
 19. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
 20. Morningstar BA, Sketris IS, Kephart GC, Sclar DA. Trends in oral antihyperglycemic and insulin use in the Nova Scotis seniro population (1993-1999). *Can J Clin Pharmacol* 2002;**9**:123-129.
 21. Costa B. Consumo de medicación en la diabetes mellitus (III). Tendencias de uso y consumo de medicación hipoglucemiantes en Tarragona, Cataluña y España (1988-1991). *Med Clin* 1993;**100**:571-575.
 22. Villamor M, Calvo MJ, Saavedra MP, Arrieta F. Importancia de la prescripción en antidiabéticos orales: Influencia en el coste. *Av Diabetol* 2002;**18**(suppl1):74A.
 23. Ramsdell J, Braunstein S, Stephens J, Bell C, Botteman M, Devine S. Economic models of first-line drugs strategies to achieve recommended glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoconomics* 2003; **21**:819-837.
 24. Marquez S, Menell R. La medicación de la vida y sus protagonistas. *Gestión y Sanitaria* 2003;**5**:47-53
 25. Costa B. Nuevos enfoques terapéuticos de la diabetes tipo 2. *Med Clin* 2001;**117**:137-141.
 26. Richet B, Neises G, Bergerhoff K. Human versus animal insulin in people with diabetes mellitus. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002;**31**:723-749.
 27. Holmboe E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;**287**:373-376.

Detección de diabetes gestacional en población general: rentabilidad diagnóstica de la aplicación de los criterios de la ADA en una zona sanitaria de Madrid

M.A. Gargallo Fernández¹, A. Zugasti Murillo¹, M. Garberí Navarro², Cristina Oliver Barrechegusen²

¹Unidad de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Ginecología, Hospital «Virgen de la Torre», Hospital «Gregorio Marañón». Madrid

Aceptado: Abril

RESUMEN: Nos planteamos conocer la utilidad de una estrategia selectiva para el diagnóstico de diabetes gestacional (DG) en nuestro medio, como la recomendada en el *IV International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Con este fin, durante un año en todas las gestantes, se registró: edad, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, antecedentes personales o familiares de diabetes y complicaciones obstétricas previas. Se realizó test de O'Sullivan; si el resultado era mayor de 140 mg/dl se efectuó una curva de glucemia. Cada enferma fue clasificada en uno de los tres grupos de riesgo siguiendo las recomendaciones de la ADA. Se estudiaron 369 gestantes de $29,6 \pm 4$ años (15,4% con menos de 25 años); 7,9% presentaban DG. Por grupos de riesgo la distribución fue: bajo 11,7%, medio 74,1%, alto 14,2%. La edad y el IMC eran superiores en DG ($32,6 \pm 3$ años; $25,9 \pm 3$ kg/m²) que en no-DG ($29,3 \pm 4$ años; $24,2 \pm 4$ kg/m²), $p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente. La aparición de DG en cada grupo fue: bajo 0%, medio 8,9%, alto 15,5%. El total de DG se distribuyeron 76% en medio y 24% en alto riesgo. En conclusión, la utilidad práctica, en nuestro medio, de la clasificación en grupos de riesgo de DG para limitar el número de test de despistaje es escasa (sólo se evitan el 11,7%). Si que puede ayudar para el diagnóstico precoz de casi la cuarta parte de las DG. Queda resaltada la importancia del control del peso en la prevención de DG.

PALABRAS CLAVE: Diabetes gestacional; Edad gestacional; Índice de masa corporal; Test O'Sullivan; Sobrecarga oral de glucosa.

ABSTRACT: We try to know how useful was a selective screening strategy for detecting gestational diabetes mellitus (GDM), as the one recommended by the IV International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, in our population. To this end we examined all the pregnant referred to obstetric clinic for one year and recorded: age, body mass index (BMI) before pregnancy, family history of diabetes and personal history of abnormal glucose control or poor obstetric outcome. O'Sullivan test was performed and, if the result was over 140 mg/dl, a 3-h 100-g glucose tolerance test was carry out. The sample was classified in three groups according to ADA recommendations. 369 women were studied, aged 29.6 ± 4 years (15.4% were less than 25 years), 7.9% were GDM. Distribution by groups was: low 11.7%, average 74.1%, and high 14.2%. Age and BMI were higher in GDM (32.6 ± 3 years; 25.9 ± 3 kg/m²) than in non-GDM (29.3 ± 4 years; 24.2 ± 4 kg/m²) $p < 0.001$ and $p < 0.05$ respectively. Frequency of GDM in each group was: 0% in low, 8.9% in average, 15.5% in high. The GDM were 76% in average group and 24% in high group. In summary: the classification in risk groups is not useful in order to limit the screening test (only 11.7% could be avoided). But this strategy can help to diagnose almost 25% of GDM. Weight control is very important in the GDM prevention.

KEY WORDS: Gestational diabetes; Gestational age; Body mass index; O'Sullivan test; Oral Glucose Overload.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DG), definida como la intolerancia a los hidratos de carbono diagnosticada por primera vez durante el embarazo, con independencia de la necesidad de tratamiento insulínico o de que continúe después del embarazo⁽¹⁾, presenta en España una prevalencia en torno al 10% de todas las gestaciones⁽²⁻⁵⁾. La importancia de su diagnóstico precoz

para prevenir la morbimortalidad materna y fetal asociada, tanto durante la gestación como a largo plazo, ha sido ampliamente documentada⁽⁶⁻¹⁰⁾. Por este motivo, tradicionalmente se ha recomendado realizar pruebas de cribado de forma universal a todas las embarazadas en las semanas 24-28 de la gestación⁽¹¹⁻¹²⁾.

En 1998 la IV Conferencia Internacional de Diabetes Gestacional (CIDG), propuso una sistemática diag-

nóstica de la DG más selectiva según el riesgo de cada caso⁽¹⁾. Para ello definió tres grupos de riesgo, de forma que en el grupo de bajo riesgo no sería preciso realizar ningún tipo de prueba, en el de riesgo intermedio se continuaría con la pauta diagnóstica realizada hasta ahora (cribado en las semanas 24-28) y en el de riesgo alto estas pruebas serían realizadas tan pronto se estableciera el diagnóstico de embarazo. Esta estrategia diagnóstica fue asumida por la *American Diabetes Association* (ADA) y es la que actualmente recomienda⁽¹³⁾.

Como reconoce el propio documento el perfil de riesgo puede variar según las diferentes poblaciones o étnias, de forma que la utilidad de esta clasificación puede depender del ámbito donde se aplique. Por este motivo nos planteamos el presente estudio cuyo objetivo es comprobar si este cribado selectivo es útil en nuestra población, así como conocer cuáles son los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de DG en nuestro medio y el riesgo relativo de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional valorando todas las gestantes (n= 369) asistidas durante un año en la consulta de obstetricia de nuestra zona sanitaria, pertenecientes a un medio urbano de clase social media-baja. Ninguna de ellas pertenecía a etnias de alta prevalencia de diabetes mellitus. En todas las pacientes se determinó la edad (años), el índice de masa corporal (IMC) pregestacional (kg/m²), antecedentes familiares de primer grado de

TABLA I GRUPOS DE RIESGO DE LA ADA

Bajo riesgo (necesario cumplir todas las premisas):

- Etnia con baja prevalencia de DG
- No antecedentes de 1º grado de diabetes mellitus
- Edad menor de 25 años
- Índice de masa corporal normal
- No antecedentes de diabetes ni intolerancia glucídica
- No antecedentes de complicaciones obstétricas

Riesgo moderado

Alto riesgo (cumplir alguna):

- Marcada obesidad
- Historia familiar de diabetes mellitus
- Antecedente de diabetes gestacional o intolerancia

diabetes mellitus, historia de anormalidad glucídica e historia obstétrica sospechosa. Asimismo se realizó el test de O´ Sullivan en la semana 28 (medición de glucemia plasmática una hora después de la administración de 50 g de glucosa vía oral) en todas las pacientes. En aquellas que presentaban valores superiores a 140 mg/dl se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100 g, diagnosticándose de DG aquellas que cumplían los criterios de Coustan y Carpenter (los recomendados por la IV CIDG). Las pacientes fueron clasificadas en los tres grupos de riesgo definidos en dicha conferencia (Tabla I).

Con todos los datos se realizó una estadística descriptiva con cálculo de la media aritmética, desviación estándar y recorrido de todas las variables cuantitativas; en las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias

TABLA II CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Casos	369
Edad (años)	29,6 ± 4
Casos < 25 años	15,4 %
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 4
% DG (29 casos)	7,9%
Test O´ Sullivan positivo	28,9%
Distribución por grupos de riesgo	
bajo	11,7%
medio	74,1%
alto	14,2%

absolutas y los porcentajes correspondientes a cada una de las categorías que componían dichas variables. La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test de Student y para las variables cualitativas se utilizó el test del Chi² de Pearson. La fuerza de la asociación, en nuestro estudio, de los factores de riesgo con el desarrollo de DG se estimó mediante el cálculo de odds ratio (OR). La relación entre distintos parámetros numéricos se estudió determinando el coeficiente de correlación r. En todos los casos se consideraron significativos aquellos grados de confianza superiores al 95% (p< 0,05). Todas los resultados de variables numéricas se expresan con la media y su desviación estándar. El estudio estadístico fue realizado con el soporte informático del programa Sigma-Plus.

RESULTADOS

Las características de las 369 gestantes evaluadas se exponen en la tabla II. La incidencia de DG observada se asociaba al nivel de riesgo, de forma

TABLA III COMPARACIÓN VARIABLE DG-NO DG

VARIABLES	DG	NO DG
Edad*	32,6 ± 3	29,3 ± 4
IMC**	25,9 ± 3	24,2 ± 4
Antecedentes DM +	3,5%	0,5%
Familiar DM +	24%	14%
Historia obstétrica sospechosa DG +	3,4%	0,9%

* $p < 0,001$. ** $p < 0,05$. +No significativo

TABLA IV FACTORES DE RIESGO

VARIABLES	DG	NO DG
IMC >25*	55%	34%
Edad >25**	96,5%	83%

*IMC: OR 2,3 ($p < 0,05$). **Edad: OR 5,7 ($p < 0,01$)

que no se diagnosticó ningún caso entre las de riesgo bajo (0%), en el grupo de riesgo medio un 8,9% eran DG y en el de riesgo alto encontramos un 15,5% ($p < 0,05$).

Cuando se compararon las características de las gestantes diagnosticadas de DG frente a las no diabéticas sólo se encontraron diferencias significativas en la edad y en el IMC (Tabla III).

Los factores de riesgo más prevalentes (Tabla IV) fueron la edad mayor de 25 años y el sobrepeso-obesidad (IMC >25), siendo la edad mayor de 25 años el que confiere un mayor riesgo (odds ratio: 5,7).

No existía correlación entre la edad y los valores de glucemia basales o tras SOG. Sí existía correlación ($r = 0,58$, $p < 0,05$) entre el IMC y la glucemia basal.

DISCUSIÓN

La DG es una causa de importante morbilidad fetal y materna, y su diagnóstico tiene implicaciones trascendentes tanto en la evolución de la gestación como en el periodo postnatal⁽⁶⁻¹⁰⁾. Por este motivo se ha aconsejado el estudio universal de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en todas las embarazadas, y así se ha venido realizando tradicionalmente. Sin embargo durante los últimos años diversos autores⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ han planteado la necesidad de diferenciar el riesgo de las gestantes con fin de realizar un estudio diagnóstico más selectivo. Este planteamiento es el que se recoge en las conclusiones de la IV CIDG que considera que no está indicado hacer cribado en las gestantes de bajo riesgo, ya que la incidencia en este grupo es pequeña y no existen evidencias de que la intervención durante el embarazo modifique la evolución, mientras que en las de riesgo alto debería realizarse en cuanto se diagnostique la gestación. Hay que tener en cuenta que el screening se debe hacer en enfermedades que son muy prevalentes y en las que el diagnóstico precoz modifique su evolución. En el caso de la diabetes gestacional hay estu-

dios que han demostrado que el simple diagnóstico aumenta la morbilidad por el excesivo celo con el que son valoradas estas pacientes (aumento de cesáreas, incremento de ingresos hospitalarios, etc.)^(18,19).

La prevalencia de diabetes gestacional es variable en función de razas, antecedentes familiares, edad, peso, etc., y en España es aproximadamente del 10%. En nuestro estudio la prevalencia fue algo menor (7,9%), aunque similar a la descrita por otros grupos^(20,21).

En nuestra muestra la clasificación por grupos de riesgo si que predecía la aparición de DG de forma significativa, de hecho no se detectó ningún caso entre las de bajo riesgo y en el grupo de riesgo elevado la incidencia prácticamente era el doble que la media. Se debe tener en cuenta, no obstante, que la pertenencia al grupo de bajo riesgo no excluye totalmente la posibilidad de DG, de hecho algunos grupos españoles han comunicado una prevalencia del 4,7% en el grupo de bajo riesgo con una muestra mayor que la de este estudio⁽⁵⁾. Sin embargo, en España serían muy pocas las gestantes a incluir en este grupo dada la avanzada edad media de la maternidad en nuestro país (30,73 años en el año 2000⁽²²⁾); de hecho sólo encontramos un 15,4% de menores de 25 años, a pesar de tratarse de un nivel social bajo con una edad gestacional siempre más precoz, similar al 13,2% descrito para todas las gestantes de Cataluña en 1997⁽²¹⁾. Por estos motivos, en nuestro estudio la asignación a este grupo de bajo riesgo sólo evitaría un 12% aproximadamente de pruebas diagnósticas.

En el grupo de riesgo alto se incluyeron un 14% de gestantes, de las cua-

les más del 15% presentaban DG. Por la tanto, en este caso, nuestros resultados sí que demuestran la utilidad de detectar este grupo de pacientes para poder realizar un diagnóstico más precoz, sin esperar a la semanas 24-28, ya que las malformaciones fetales se producen en las primeras 10 semanas de la gestación⁽²³⁾. Esta pauta diagnóstica coincide con las recomendaciones del Grupo Español de Diabetes y Embarazo⁽²⁴⁾ que define unos factores de alto riesgo similares a los descritos por la IV CIDG añadiendo la edad mayor de 34 años y los antecedentes de macrosomía.

La asignación a grupo de alto riesgo vino condicionada en muchos casos por la existencia de importante obesidad. Este factor es más prevalente en poblaciones de nivel socioeconómico bajo, como el de la muestra, por lo que quizás nuestros datos no sean extrapolables al total de la población, pero de cualquier forma sabemos que la obesidad esta incrementando su prevalencia en todos los estratos sociales y va a contribuir a aumentar el riesgo de DG en las gestantes.

De todos los factores de riesgo definidos por la IV CIDG los más prevalentes en nuestro estudio han sido la edad y el IMC superior a 25 kg/m². Estos datos habrá que tenerlos en cuenta para la puesta en marcha de medidas de prevención de DG y, fundamentalmente, dado que es difícil modificar la edad gestacional, recomendar enérgicamente el adecuado control del peso antes del embarazo. Junto a estos factores, habrá que valorar en el futuro, dado el incremento de la inmigración, la pertenencia a una etnia determinada con riesgo de diabetes.

En resumen, nuestros resultados no justifican la estrategia diagnóstica propuesta por la IV CIDG en lo que respecta a las gestantes de bajo riesgo, ya que implica un aumento en la complejidad del protocolo con pequeño ahorro de pruebas diagnósticas, dado el escaso porcentaje de gestantes pertenecientes a este grupo en nuestro medio. Sin embargo, sí que es muy importante detectar a aquellas de alto riesgo para evitar las posibles alteraciones del desarrollo fetal de instauración temprana que acompañan a la DG. Asimismo, dado que el sobrepeso-obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes y además es considerado la epidemia de este siglo, se deberían diseñar campañas de educación sanitaria, específicamente enfocadas a mujeres en edad gestacional, para prevenir este factor de riesgo; junto con exhaustiva información sobre los efectos perversos del exceso de peso sobre el embarazo y el feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metzger BE, Coustan DR (eds). Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;**2**:B1-B167.
2. Corcoy R, Cerqueira ML, Codina M, Ordóñez J, de Leiva A, Cabero L. Diagnóstico de la diabetes gestacional: importancia del screening rutinario y utilidad relativa de los factores de riesgo. *Av Diabetol* 1988;**1**:90-94.
3. Díez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT. Detección de la diabetes con la prueba de 50 g de glucosa: prevalencia y relación de factores de riesgo. *Med Clin (Barc)* 1989;**93**:41-45.
4. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;**102**:306-615.
5. Ricart W, Bach C, Fernández-Real JM, Biarnés J, Sabrià J. Impacto de un cribado selectivo de la diabetes gestacional en una población española. *Med Clin (Barc)* 1999;**113**:331-333.
6. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley Ogata ES, Radvany RM, Belton A. Gestational diabetes mellitus: heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism, on pancreatic beta-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985;**34**:1-7.
7. Coustan DR, Imarah J. Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**150**:836-842.
8. Kitzmiller JL, Cloherty RM, Younger MD, Tabatabaai A, Rotschild SB, Sosenko I. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978;**131**:560-580.
9. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 1985;**34**:61-65.
10. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;**21**:79-84.
11. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;**28**:1039-57.
12. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;**40**(Supl 2):197-201.
13. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;**27**:S88-S90.
14. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;**337**:1591-6.

15. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;**21**:1803-6.
16. Pettit DJ. Gestational diabetes mellitus: who test? (Editorial) *Diabetes Care* 1998;**21**:1789.
17. Jiménez-Monleón JJ, Bueno Cavanillas A, Lardelli Claret P. Gestational diabetes mellitus: systematic or selective screening. The debate continues. *Med Clin (Barc)* 2000;**114**:397-8.
18. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996;**275**:1165-1170.
19. Feig DS, Chien E, Naylor CD. Self-perceived health status of women three to five years after the diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:386-393.
20. Gorgojo Martínez JJ, Almodovar Ruiz F, López Hernández E, Donay Candil S. Incidence of gestational diabetes mellitus according to different diagnostic criteria in the southeast Madrid area. Influence of diagnosis on materno-fetal parameters. *Rev Clin Esp* 2002;**202**:136-41.
21. Balsells M. Reflexiones sobre la diabetes gestacional. A propósito del cuarto Workshop. *Endocrinología* 1999;**46**:219-23.
22. Instituto Nacional de Estadística, Censo año 2000. Disponible en URL: <http://www.ine.es>
23. Pallardo González LF, González González A, Quero Jiménez J. *Diabetes y embarazo*. Biblioteca Aula Médica 1999; capítulo 18 (223-9).
24. Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2003;**50**(supl 1):52-60.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN GENERAL

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

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

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

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

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

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

Dr. Eduardo Faure Nogueras, Editor de Avances en Diabetología, (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda, Madrid). Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

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

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

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

TABLAS

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

ILUSTRACIONES

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

ABREVIATURAS

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

DENOMINACIONES PARA FÁRMACOS

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

AUTORIZACIONES

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

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

D.P.

Provincia

NIF

Suscríbame a:

Avances en Diabetología (4 números/año)

España

27 €

Resto países

31 €

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 2004

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2003