

Sumario:

Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus	1
Alerta sobre seguridad de Metformina: riesgo grave de acidosis láctica ..	7

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS

**Valero González MA, Blanco Samper B (Unidad de Endocrinología y Nutrición.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera de la Reina)**

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un grave problema de salud, tanto por su prevalencia como por sus consecuencias a corto y largo plazo. La prevalencia en nuestro país se estima en un 5-16% y aumenta con la edad y la obesidad.

Los pacientes con DM tienen un riesgo 3-4 veces superior de morbimortalidad cardiovascular, con respecto a la población general (1), constituyendo su principal causa de muerte.

Además, es la causa más frecuente de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores.

Se ha demostrado que el control de la glucemia es capaz de reducir la incidencia de complicaciones microvasculares (2, 3). Recientemente, en el estudio *Steno* (4) se ha demostrado que un abordaje multifactorial del conjunto de factores de riesgo cardiovascular es capaz de reducir la incidencia de complicaciones macrovasculares. Por todo ello es muy importante un manejo cuidadoso de los pacientes con DM desde el momento de su diagnóstico.

En el Consenso Europeo (5) se recomienda iniciar tratamiento farmacológico en el paciente con DM tipo 2 cuando, tras tres meses de dieta y ejercicio, el paciente mantiene una glucemia basal >110 mg/dl y una hemoglobina glicosilada (HbA1c) >6,5%. Además, se destaca que el cuidado del paciente diabético no debe limitarse al control glucémico, sino que debemos controlar de forma estricta el resto de factores de riesgo cardiovascular: dislipemia, obesidad, hipertensión arterial y tabaquismo.

Los objetivos terapéuticos (ver *tabla 1*) deben ser más estrictos en los pacientes más jóvenes, ya que tienen más posibilidad de desarrollar complicaciones (6). También se observa un mayor beneficio cuando se pasa de un control glucémico deficiente a uno moderado, que cuando pasamos de un control moderado a uno cercano a la normoglucemia. Por último, debemos recordar que la HbA1c es el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares (5, 7).

Existen dos grupos fundamentales de fármacos para el tratamiento de la DM: los antidiabéticos orales y la insulina.

Tabla 1. Criterios de control glucémico en la diabetes mellitus tipo 2

Parámetros	Objetivos de control	Intensificar intervenciones si
Glucemia basal y preprandial (mg/dl)	90-130	>130
Glucemia posprandial (mg/dl) 2 horas	<180	>180
HbA1c (%)	<7	>8

Los valores de la HbA1c se basan en un rango de normalidad entre el 4-6% (media 5%; DE: 0,5).

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Clasificación

Los fármacos antidiabéticos se pueden clasificar en tres grupos:

- Reguladores de la secreción de insulina:
 - Sulfonilureas. De elección cuando tenemos que iniciar tratamiento farmacológico en el paciente no obeso. Su ventaja con respecto a los secretagogos de acción rápida es la mayor experiencia de uso (1).
 - Secretagogos de acción rápida (carbamoilmetilbenzoatos, conocidos en general como “glinidas”): repaglinida y nateglinida.
- Sensibilizadores de la acción de la insulina. No estimulan la secreción de insulina endógena y por tanto no producen hipoglucemias ni hiperinsulinemia. Son considerados tratamiento de elección en el paciente obeso, pero también son eficaces en el paciente no obeso. Son:
 - Biguanidas: metformina.
 - Tiazolidindionas, más conocidas como “glitazonas”: pioglitazona y rosiglitazona.

- Fármacos que retrasan la absorción intestinal de glucosa:
 - Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales: acarbosa y miglitol.

Sulfonilureas

Estimulan la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Actualmente no existen diferencias significativas entre las distintas sulfonilureas que permitan recomendar unas sobre otras. Todas se deben administrar 30 minutos antes de las comidas. Cuando se superan las dosis máximas de sulfonilureas (ver tabla 2) se produce menor secreción de insulina y empeoramiento del control glucémico. Son fármacos muy eficaces, consiguiendo reducciones de la HbA1c del 1,5 al 2% (1).

Efectos adversos y contraindicaciones: hipoglucemia (50% menos frecuente que en los pacientes tratados con insulina), ganancia ponderal, aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, exantema, prurito, eritema nodoso, fotosensibilidad, náuseas, vómitos, colestasis. Contraindicadas en embarazo, lactancia, DM tipo 1 e insuficiencia renal.

Tabla 2. Fármacos antidiabéticos orales. Fuente: Nomenclátor Digitalis junio 2005

Principio activo	Nombre comercial	Dosis inicio (mg)	Dosis máxima (mg)	Coste/DDD
SULFONILUREAS				
Glibenclamida	Daonil®, Euglucon®, Norglicen®	2,5-5	15	0,09
Gliclazida	Diamicron®	40-80	240	0,17
Gliclazida lib. prolongada ⁽¹⁾	Uni Diamicron®	30	120	0,17
Glimepirida ⁽¹⁾	Roname®, Amaryl®	1	6	0,26
Glipizida	Glibinase®, Minodiab®	2,5	15	0,11
Gliquidona	Glurenor®	15	120	0,16
GLINIDAS ⁽³⁾				
Repaglinida ⁽²⁾	Novonorm®, Prandin®	1,5	16	0,64
Nateglinida	Starlix®	60	180	1,39
BIGUANIDAS				
Metformina	Dianben®, Metformina EFG Géminis®	850	2.500	0,13
INH. α-GLUCOSIDASAS				
Acarbosa	Glucobay®, Glumida®	25	300	0,79
Miglitol	Diastabol®, Plumarol®	25	300	0,81
GLITAZONAS				
Pioglitazona	Actos®	30	45	2,24
Rosiglitazona	Avandia®	4	8	2,02

(1) Dosis única diaria. (2) Comenzar con 0,5 mg antes de cada comida principal. Si el paciente estaba previamente tratado con antidiabéticos, comenzar con 1 mg. (3) Son de Diagnóstico Hospitalario, por lo que precisan visado previo a su dispensación en las Oficinas de Farmacia.

Interacciones: existen diferentes medicamentos que potencian el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, tales como cimetidina, IECA, IMAO, alcohol, gemfibrocilo, fenitoina, metotrexato o salicilatos.

Glinidas

Tienen el mismo mecanismo de acción que las sulfonilureas, pero actúan sobre una proteína diferente. La

reducción de la HbA1c con estos medicamentos es similar a la descrita con sulfonilureas y metformina, cercana al 0,5-2% (1). Sus principales ventajas sobre las sulfonilureas:

1. Actúan sobre la fase precoz de la secreción de insulina y, por lo tanto, son capaces de disminuir la hiperglucemia posprandial.
2. Nos da la posibilidad de emplearlos en pacientes con insuficiencia renal, por su mecanismo de eliminación biliar.
3. Permiten un horario más flexible de comidas, por lo que están indicadas en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares.

Los comprimidos (ver posología en la *tabla 2*) se deben administrar 5-15 minutos antes de la ingesta de comida. La *repaglinida* no debe asociarse con gemfibrocilo por haberse descrito casos de hipoglucemia grave, ya que éste potencia el efecto de la repaglinida. La *nateglinida* ha sido autorizada en la Unión Europea únicamente para el tratamiento combinado con metformina.

Efectos adversos: pueden producir hipoglucemia, aumento de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cuadro pseudogripal, rinitis, bronquitis y aumento de transaminasas que suele ser transitorio.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, DM tipo 1, menores de 12 años y alteraciones graves de la función hepática y renal.

Biguanidas

Actualmente, sólo se utiliza la *metformina*, ya que el resto de principios activos de la familia (fenformina, butformina) tienen un riesgo elevado de acidosis láctica. La metformina actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, al disminuir la neoglucogénesis y la glucogenólisis. Además, tiene efecto anorexígeno y no produce ganancia de peso. Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA1c entre 1,5-2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemia (1).

Efectos adversos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea (el más frecuente, 30% de los pacientes) y alteraciones gustativas. Puede producir acidosis láctica en pacientes con contraindicaciones (5).

Un 5% de los pacientes no toleran dosis mínimas de metformina.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, insuficiencia renal (el aclaramiento de creatinina debe ser >60 ml/min/1,7 m²), alcoholismo, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca.

Se debe interrumpir su administración 48 horas antes y 48 horas después de una intervención quirúrgica,

pruebas con contrastes o cuando el paciente ingresa por enfermedad aguda.

Interacciones: el alcohol aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Glitazonas

Actúan activando los receptores conocidos como PPAR γ , incrementando así la sensibilidad de las células a la insulina. Actúan a nivel del tejido adiposo y músculo, favoreciendo la captación de glucosa. Su absorción intestinal no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Están indicadas como monoterapia oral en pacientes con DM tipo 2, particularmente con sobrepeso y están inadecuadamente controlados por la dieta y el ejercicio, para los que la metformina no sea apropiada por contraindicaciones o intolerancia. También están indicadas para la terapia combinada.

Hasta el momento no se ha autorizado su utilización con insulina en la Unión Europea, aunque sí en Estados Unidos.

Efectos adversos: aumento de transaminasas (2%), aumento de peso, edemas, anemia, descompensación de insuficiencia cardiaca.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca e insuficiencia hepática.

Precauciones: no se deben prescribir si existe elevación de transaminasas. En los pacientes en los que se instaure tratamiento con pioglitazona o rosiglitazona, se debe tener un control bimensual de la función hepática durante el primer año de su utilización.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Actúan ralentizando la absorción de los hidratos de carbono a través de la inhibición, de forma competitiva y reversible, de los enzimas del borde en cepillo del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos, que así pueden ser absorbidos. Por su mecanismo de acción son más eficaces frente a la hiperglucemia posprandial. Es esperable una reducción del 0,5-1% de la HbA1c con estos medicamentos.

Efectos adversos: se debe iniciar su administración a dosis bajas (ver *tabla 2*) e ir aumentando las mismas progresivamente para no provocar efectos no deseados, como flatulencia (30-60%), dolor abdominal o diarrea (16%). Ocasionalmente, producen hipertransaminasemia. No producen aumento de peso ni hipoglucemia por sí mismos, si bien ésta puede darse en tratamiento combinado con otros antidiabéticos. En esta última situación los pacientes deben estar informados de que nunca deben remontar la hipoglucemia con azúcares complejos, sino con glucosa pura.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, DM tipo 1, insuficiencia hepática con cirrosis e insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dl).

Fracaso secundario a antidiabéticos

Se considera fracaso secundario a antidiabéticos cuando un paciente no cumple los objetivos glucémicos deseados (HbA1c >8%, glucemia basal >130 mg/dl o glucemia posprandial >180 mg/dl) con dosis máxima de antidiabéticos (ver tabla 2), después de un año en que sí los cumplía. Este fenómeno se debe a la pérdida progresiva de la secreción de insulina, y forma parte de la evolución natural de la DM tipo 2. En los pacientes en monoterapia y con mal control glucémico debemos iniciar tratamiento combinado con un fármaco de otro grupo terapéutico de forma precoz para prevenir las complicaciones o retardar su progresión si ya están presentes (8) (ver figura 1), e insistir en los cambios en el estilo de vida.

La insulina debe ser considerada como un fármaco más cuando los demás fracasan, y no debe retrasarse su uso si el control del paciente así lo demanda. Así, los tratados con dos antidiabéticos orales y que presentan un mal control metabólico, mejoran más administrándoles dos dosis de insulina que cuando se añade un tercer hipoglucemiante (9). La utilización de triple terapia no está explícitamente autorizada en la Unión Europea, pero, tanto el Consenso Europeo como múltiples autores, consideran esta posibilidad cuando el control es insuficiente, y podría reservarse como alternativa a la insulinización cuando existen dificultades o el paciente no la acepta.

INSULINOTERAPIA

Desde el año 1921, en que FG Banting y H Best aislaron insulina en los laboratorios de Macleod, y la primera síntesis de insulina de absorción lenta en el año 1936 por el grupo de Hagedorn, hasta ahora, se ha recorrido un largo camino jalonado por importantes logros. Entre ellos la insulina de procedencia animal, la insulina humana semisintética, la recombinante, mediante técnicas de recombinación genética, así como los análogos de insulina de acción rápida y los de acción basal.

Cada paso ha ido mejorando en determinados aspectos las insulinas previas, y ha supuesto un mejor control del diabético al intentar aproximarlos a un perfil más fisiológico.

Actualmente se han estandarizado dos regímenes terapéuticos fundamentales: la Terapia Convencional (TC) y la Terapia Intensiva (TI). La TC implica una o dos inyecciones diarias de insulina de acción rápida e intermedia, mientras que la TI implica tres o más inyecciones diarias o la infusión continua mediante bomba de insulina de acción rápida. Esto se combina con controles diarios de los niveles de glucosa en sangre realizados por el paciente y apoyo constante por parte del equipo sanitario.

El futuro del tratamiento de la diabetes está basado en la administración basal y continua de insulina para suprimir la producción hepática.

Clasificación

Los tipos actuales de insulinas se clasifican en:

1. Insulina humana:
 - Regular (rápida).
 - Isofánica (intermedia).
 - Insulina Zn (intermedia).
 - Insulina Zn cristalizada (prolongada).
2. Análogos de insulina. Indicados en casos de terapia intensiva para conseguir mejor control postprandial y niveles de insulina entre comidas más próximos a los fisiológicos. A este grupo pertenecen (ver tablas 3 y 4):
 - Análogos de acción rápida: Insulinas aspart y lispro.
 - Análogos de acción basal: Insulinas glargina y detemir.
3. Insulinas premezcladas. Indicadas en pacientes con DM tipo 2 y aquéllos en los que el tratamiento intensivo con insulina es peor aceptado. Tipos de mezclas:
 - Mezclas de NPH e insulina regular.
 - Mezclas de análogos de insulina.

Análogos de acción rápida

La insulina aspart sustituye en la insulina humana la prolina de la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico.

La lispro intercambia en dicha cadena B la prolina de la posición 28 por la lisina de la posición 29. Ambas se pueden administrar vía subcutánea o mediante infusión continua con bomba de insulina.

Tabla 3. Farmacocinética de las insulinas actuales

Tipo de insulina	Inicio de acción	Pico de acción máximo	Duración de acción
Regular	30 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas
Lispro y aspart	5 a 15 minutos	30 a 120 minutos	2 a 4 horas
Glargina	Alrededor de 2 horas	No pico	20 a 24 horas
Detemir	Alrededor de 1 hora	No pico	Aproximadamente 20 horas
NPH o lenta	Cerca de 2 horas	6 a 10 horas	18 a 28 horas

Sus ventajas frente a la insulina regular humana son la reducción de las concentraciones postprandiales de glucosa y de la frecuencia de hipoglucemia, y que pueden ser inyectadas inmediatamente antes de las comidas, sin necesidad de esperar de 30 a 45 minutos.

Análogos de acción basal

La *insulina glargina* se obtiene agregando, mediante recombinación genética, dos moléculas de arginina al terminal NH₂ de la cadena B de la insulina humana, y se sustituye el aminoácido neutro asparragina A-21 por glicina, lo que le da la propiedad de formar hexámeros estables.

La inyección es subcutánea y puede administrarse en adultos bien en el desayuno, la cena o al acostarse, no habiéndose observado en el caso de DM tipo 1 diferencias entre los tres tipos de regímenes (10). Debido a su acidez (pH=4), no debe mezclarse con otras insulinas. Este pH ácido es responsable de que la insulina inyectada en el tejido subcutáneo precipite en forma de cristales, los cuales se disuelven, liberando la insulina de forma lenta al torrente circulatorio.

A pesar de la duración de su efecto durante 24 horas, cerca de un 20% de diabéticos tipo 1 necesitan dos inyecciones diarias de glargina para obtener unos niveles adecuados de glucemias antes de las comidas.

Los cambios de régimen de NPH a glargina vienen especificados en la Hoja de Evaluación de

Medicamentos sobre insulina glargina, que acompaña a este boletín.

La *insulina detemir* se caracteriza por la presencia de un ácido graso de 14 átomos (ácido mirístico) en la lisina B29 y la pérdida de treonina en la posición 30. Esto permite la unión a la albúmina del tejido celular subcutáneo y a la albúmina circulante, de forma reversible, y su captación posterior por los receptores de insulina. Debido al pH neutro que posee, tras su inyección subcutánea permanece formando un depósito líquido, lo que le permite una menor variabilidad en la absorción.

La posología de esta insulina ha de establecerse con una dosis en la cena o al acostarse, y ajustar la dosis en función de la glucemia en ayunas. Si la glucemia antes de cenar no alcanza el objetivo deseado, la dosis total de esta insulina puede dividirse entre el desayuno y la cena, y volver a ajustar según necesidades.

Igual que con la insulina glargina, debe evitarse la mezcla en el mismo vial con otros análogos de acción rápida.

En ambas insulinas debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

No existen estudios en la actualidad en gestantes ni durante la lactancia, por lo que debe evitarse su uso.

En cuanto al perfil de seguridad de ambos análogos, presentan menor número de hipoglucemias que otras insulinas de acción intermedia.

Tabla 4. Insulinas actuales en el mercado español. Fuente: Nomenclátor Digitalis junio 2005

Tipo de insulina	Coste/DDD	Presentaciones en vial	Presentaciones en pluma desechable
Insulina humana regular	1,25	Humulina regular® Actrapid®	Humaplan regular® Actrapid® Innolet®
Insulina lispro	1,23	Humalog®	Humalog pen®
Insulina aspart	1,28	Novorapid®	NovoRapid® FlexPen®
Intermedia	0,84	Humulina NPH® Insulatard®	Humaplan NPH® Humulina NPH pen® Humalog NPH pen® Insulatard® Innolet® Insulatard® FlexPen®
Rápida + intermedia	0,80	Humulina 20:80®, 30:70®, 50:50® Mixtard 30:70®	Humaplan® 20:80, 30:70 y 50:50 Humulina pen® 20:80 y 30:70 Mixtard Novolet® 10, 20, 30, 40 y 50 (*) Mixtard® Innolet® 30
Análogos + intermedia	1,34-1,42	-----	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® NovoMix® 30 FlexPen®
Insulina glargina	2,15	Lantus®	Lantus optiset®
Insulina detemir	2,15		Levemir®
Lenta		Monotard® Ultratard®	-----

Los regímenes de insulina que se proponen con los análogos de acción basal son: inyección de glargina o detemir en el desayuno o la cena, y suplementos con inyecciones de análogos de acción rápida (aspart, lispro)

o insulina regular antes de las comidas. En el caso de que con los análogos de acción basal no se cubran los niveles preprandiales durante 24 horas, puede ponerse detemir o glargina en el desayuno y la cena.

Mezcla de insulinas NPH y regular

Esta mezcla de insulinas NPH (de acción intermedia) y regular (acción rápida) permite la conservación de cada una de sus curvas de acción. Al ser mezclas establecidas se observa en muchas ocasiones peor control de los picos de glucosa postprandial, lo que obliga a realizar mezclas manuales en la misma jeringa.

Mezclas de análogos de insulinas

Son mezclas de dos análogos, en las que un porcentaje es insulina protamina (de acción interme-

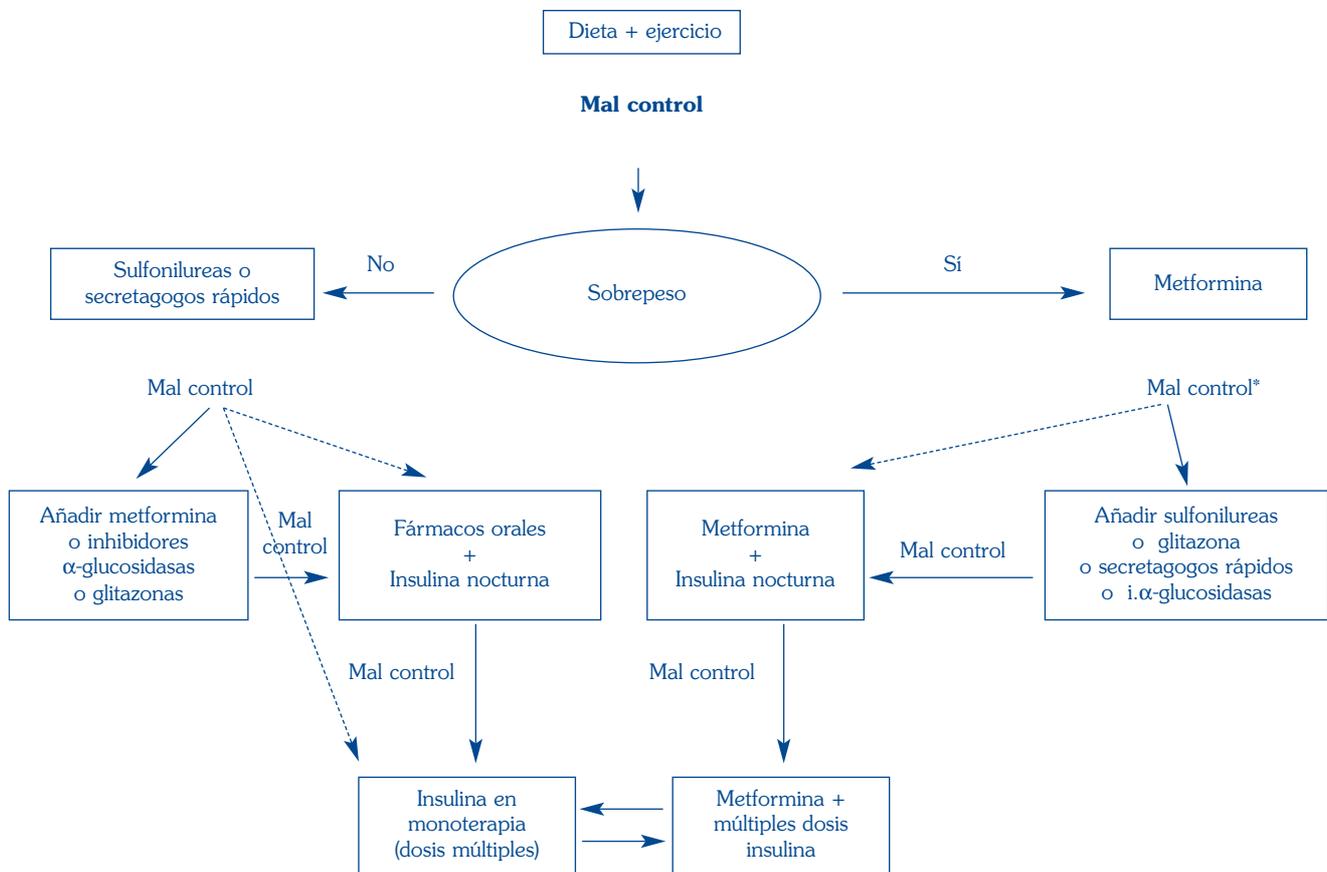
dia). A diferencia de la insulina regular, los análogos de insulina no deben mezclarse con insulina NPH.

Algunas de las ventajas de la mezcla de análogos con respecto a la mezcla de insulinas humanas son: menor tiempo de espera desde el momento de la inyección hasta el inicio de la toma de alimento, mejor control postprandial y menor número de hipoglucemias. A pesar de estas ventajas, los niveles de HbA1c no han resultado mejores que con las mezclas de insulina humana en pacientes con DM tipo 2 y, además, presentan mayor coste (11).

CONCLUSIONES

1. El objetivo del tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 debe ser el control de la glucemia (HbA1c <7%) y del resto de factores de riesgo cardiovascular.
2. La dieta y el ejercicio son los pilares fundamentales del tratamiento de la DM. Las medidas farmacológicas sólo se deben instaurar cuando tras tres meses con cambios en el estilo de vida, no se consiguen los objetivos glucémicos deseados.
3. En los pacientes con fracaso secundario a un antidiabético debemos iniciar tratamiento combinado con un fármaco de otro grupo terapéutico, e insistir en los cambios en el estilo de vida.
4. La insulina debe ser considerada como un fármaco más cuando los demás fracasan, y no debe retrasarse su uso si el control del paciente así lo demanda.
5. La mejoría de los pacientes tratados con dos antidiabéticos orales y que presentan un mal control metabólico es mayor cuando se les administra dos dosis de insulina que cuando se añade un tercer hipoglucemiante.
6. Las mezclas de análogos de insulina logran un mejor control glucémico posprandial y reducen el número de hipoglucemias con respecto a las mezclas de insulina humana, pero no mejoran los niveles de HbA1c y tienen un mayor coste.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (1)



* Valorar una u otra opción en función del grado de hiperglucemia y de las características individuales de cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de SEMFYC. *Avances en Diabetología* 2004; 20 (2): 77-112.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-852.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-864.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
5. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-730.
6. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-795.
7. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2004; 27:S1-S143.
8. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
9. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2.238-43.
10. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1.738-44.
11. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1.945-1981.