

## S U M A R I O



### IN MEMORIAM

En memoria del Prof. Julio Santiago

*M. Aguilar Diosdado, L. Escobar Jiménez* (pág. 91)

### DOCUMENTO

Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España  
*Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Nefrología* (pág. 92)

### REVISIONES

Las legumbres y la diabetes: La historia interminable

*M.A. Tormo, F. Barbancho, I. Martínez, J.E. Campillo* (pág. 99)

### ORIGINALES

Modificaciones en las características clínicas y metabólicas de la diabetes tipo II tras el inicio del tratamiento con insulina

*V.J. Campos, C. Fajardo, J. Francisco Merino, M. Muñoz, A. Pérez, A. Brazales, F. Piñón* (pág. 105)

Factores aterogénicos en adolescentes con diabetes mellitus insulino dependiente

*P. Otero, E. Herrera, B. Bonet* (pág. 110)

Estudio de la tolerancia digestiva a la acarbosa en 202 pacientes con DM tipo II

*J. Zurro Hernández, P. Ergueta Martín, M.I. Fernández Martínez, M.C. Hinojosa Mena-Bernal, A. Villar Bonet, E. González Sarmiento* (pág. 116)

Seguimiento a largo plazo de la efectividad de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y glibenclamida en pacientes con DM tipo II con fracaso secundario

*A. Torres, T. Martín, F. Enciso, I. Serrano, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano* (pág. 120)

### NOTICIAS

¡Ya estamos en Internet!

*A. Goday Arno* (pág. 126)

# Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 13 Núm. 3

Julio-Septiembre 1997

## EDITOR JEFE

José Enrique Campillo Alvarez, Badajoz

## COMITE EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga  
Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

Juan Emilio Feliú Albiñana, Madrid  
Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona

Pedro Martul Tobio, Bilbao  
Bernat Soria Escoms, Alicante

## COMITE 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

José Luis Herrera Pombo, Madrid

### Vicepresidente 1º

Fernando Escobar, Granada

### Vicepresidente 2º

Juan Francisco Ascaso, Valencia

### Secretario

Adela Rovira, Madrid

### Vicesecretario

Ricardo Chamorro, Ciudad Real

### Tesorero

Francisco Javier Tebar, Murcia

### Bibliotecario

Albert Goday, Barcelona

### Vocales

Manuel Aguilar, Cádiz

Luis Castaño, Bilbao

Rosa Corcoy, Barcelona

Juan José Barbería, Pamplona

### EDICIONES ERGON S.A.

Antonio López, 236 - 28026 Madrid  
Tel. (91) 500 01 14 - Fax (91) 792 40 13

### Publicación trimestral

**Depósito Legal:** M-17915-1988  
**ISSN:** 1134-3230

### Copyright 1997

Sociedad Española de Diabetes  
Ediciones Ergon S.A.

# INFORMACION PARA LOS AUTORES

## INFORMACION 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. José Enrique Campillo Alvarez, Editor de Avances en Diabetología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz. 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.

## INFORMACION ESPECIFICADA PARA LA ELABORACION DE LOS ARTICULOS

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 des-

cribirán 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.

## BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

## TABLAS

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

## ILUSTRACIONES

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

Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

## ABREVIACIONES

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

## DENOMINACIONES PARA DROGAS

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

## AUTORIZACIONES

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

## REVISION DE LOS ARTICULOS

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

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## GENERAL INFORMATION

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

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

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

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

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

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

Dr. 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 of 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 of 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, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.

3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

## TABLES

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

## ILLUSTRATIONS

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

## ABBREVIATIONS

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

## NAMES OF DRUGS

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

## AUTHORIZATION

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

## REFEREEING OF ARTICLES

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

# Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 13 Núm. 3

Julio-Septiembre 1997

## SUMARIO

### IN MEMORIAM

En memoria del Prof. Julio Santiago

*M. Aguilar Diosdado, L. Escobar Jiménez* ..... 91

### DOCUMENTO

Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España

*Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Nefrología* ..... 92

### REVISIONES

Las legumbres y la diabetes: La historia interminable

*M.A. Tormo, F. Barbancho, I. Martínez, J.E. Campillo* ..... 99

### ORIGINALES

Modificaciones en las características clínicas y metabólicas de la diabetes tipo II tras el inicio del tratamiento con insulina

*V.J. Campos, C. Fajardo, J. Francisco Merino, M. Muñoz, A. Pérez, A. Brazales, F. Piñón* ..... 105

Factores aterogénicos en adolescentes con diabetes mellitus insulino dependiente

*P. Otero, E. Herrera, B. Bonet* ..... 110

Estudio de la tolerancia digestiva a la acarbosa en 202 pacientes con DM tipo II

*J. Zurro Hernández, P. Ergueta Martín, M.I. Fernández Martínez, M.C. Hinojosa Mena-Bernal, A. Villar Bonet, E. González Sarmiento* ..... 116

Seguimiento a largo plazo de la efectividad de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y glibenclamida en pacientes con DM tipo II con fracaso secundario

*A. Torres, T. Martín, F. Enciso, I. Serrano, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano* ..... 120

### NOTICIAS

¡Ya estamos en Internet!

*A. Goday Arno* ..... 126

# En Memoria del Prof. D. Julio Santiago

M. Aguilar Diosdado y Luis Escobar Jiménez

---

Sección de Endocrinología y Nutrición,  
Hospital Universitario Puerta del Mar, 11008  
Cádiz.

El pasado 10 de agosto falleció el Prof. Santiago de un infarto agudo de miocardio mientras volaba desde Saint Louis (MO, USA) hacia Alemania para participar en una de sus innumerables jornadas internacionales de trabajo. La noticia ha conmovido a toda la comunidad científica mundial y, muy particularmente, a la española. A los que nos considerábamos personas allegadas a él por haber tenido la oportunidad de establecer una relación más personal nos ha causado un gran sentimiento de vacío, pérdida y desolación.

El Prof. Santiago nació en San Juan de Puerto Rico, vivió su juventud en Nueva York y ejerció durante los últimos años de su vida la Jefatura del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Niños de la Universidad de Washington en Saint Louis. Desarrolló una labor clínica y de investigación encomiable y publicó numerosos trabajos sobre terapia, complicaciones y atención a pacientes diabéticos. El introdujo la presentación del DCCT celebrada en Las Vegas (USA) en 1993 y era un invitado imprescindible en cualquier actividad científica sobre diabetes mellitus tipo I con proyección internacional. Era un ejemplo de perfecta conjunción de dos culturas -latina y anglosajona- y se consideraba a sí mismo como un americano con mentalidad europea. Su talante era cor-

dial y generoso y creaba a su alrededor un halo de afecto y familiaridad que a todos nos hacía sentirnos complacidos.

Ningún tema de interés científico, cultural o humanístico le resultaba ajeno y sus opiniones cobraban valor por haber sido contrastadas por sus numerosos admiradores, compañeros y amigos de todo el mundo. Sus conocimientos, reconocimiento y generosidad nos permitió a muchos trabajar junto a él y conectar con grupos afines para vivir una experiencia profesional y personal incomparable.

Tanto las las Sociedades Científicas de Endocrinología, como de Diabetes en España supieron beneficiarse de su talante humano y científico, invitándole con asiduidad a congresos y reuniones en los que siempre aportaba novedades recientes, de particular interés, nunca desprovistas de su impronta personal inconfundible. Muchos de nosotros le estaremos eternamente agradecidos por habernos acogido en su centro de trabajo y en su hogar, como si parte de su familia se tratara. Su mujer, Ana, cumplimentaba junto a él esta labor a la perfección.

Un hombre bueno ha desaparecido de nuestras vidas pero los que conocimos de cerca su afecto y valía mantendremos, por siempre vivo su recuerdo en nuestros corazones.

Descanse en paz.

# Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España\*

Sociedad Española de Diabetes. Sociedad Española de Endocrinología. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Sociedad Española de Nefrología.

---

*Correspondencia:* Enric Esmatjes Mompó, Servicio de Endocrinología, Hospital Clínic, C/ Villarroel 170, 08036 Barcelona.

*Aceptado:* Setiembre 1997

## JUSTIFICACIÓN

La nefropatía diabética es una de las principales responsables de la morbilidad y la mortalidad prematura en los pacientes con diabetes mellitus, siendo además la causa más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental. Es la etiología de insuficiencia renal que mayor incremento ha experimentado en las últimas décadas y probablemente su crecimiento continuará aumentando en los próximos años.

Se ha sugerido que la incidencia de nefropatía en los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID o tipo I) podría estar disminuyendo en algunos países, debido a un mejor control de estos enfermos, pero otros estudios indican que no han existido cambios relevantes en la frecuencia de nefropatía diabética en las dos últimas décadas. La probabilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID o tipo II) de raza blanca se ha estimado que es entre el 5 y el 10%. La incidencia de nefropatía es menor en los pacientes con DMNID

que en los pacientes con DMID, sin embargo, la incidencia de DMNID es 10 veces mayor que la DMID. El resultado es que el 60-80% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis-trasplante son pacientes con DMNID. Por otra parte, el envejecimiento relativo de la población, el incremento de DMNID y la mejoría de la supervivencia de los pacientes con DMNID pueden producir un aumento en el número de pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética.

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria.

Desde el punto de vista clínico, los primeros cambios funcionales renales en la DMID son un incremento en la eliminación urinaria de albúmina (EUA) y una elevación del filtrado glomerular ( $> 120$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>). Estos cambios funcionales ocurren poco después del diagnóstico de la diabetes, pero una vez que el control glu-

---

*\*Este Documento de Consenso ha sido elaborado a propuesta del GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Nefrología), siendo redactado por miembros de la Sociedad Española de Diabetes (J.A. Vázquez García, E. Esmatjes Mompó), de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (P.L. de Pablos), de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (X. Mundet Tudurí) y de la Sociedad Española de Nefrología (F. de Alvaro Moreno, M.T. González Alvarez, K. López Revuelta, A. Martínez Castela, J.M. Mauri Nicolás, J.A. Rodríguez Hernández, R. Romero González) y posteriormente revisado por el GEENDIAB y miembros del Grupo de Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Diabetes.*

*Han actuado como coordinadores de la redacción:*

*A. Martínez Castela (Sociedad Española de Nefrología)*

*F. de Alvaro Moreno (Sociedad Española de Nefrología)*

*E. Esmatjes Mompó (Sociedad Española de Diabetes)*

*La redacción final ha sido aprobada por las Juntas Directivas de las Sociedades Española de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología.*

cémico es adecuado, la función renal vuelve a la normalidad. Después de 5 a 10 años de evolución de la diabetes, algunos pacientes progresan a un estadio en el cual aumenta la EUA (microalbuminuria) sin existir cambios sustanciales en el filtrado glomerular. La existencia de microalbuminuria (30 a 300 mg/24 horas) ya implica la existencia de nefropatía, aunque en fase incipiente. La mayoría de estos pacientes desarrollará proteinuria (> 300 mg/24 horas), también conocida como macroalbuminuria o fase de nefropatía diabética establecida. Cuando se produzca un descenso de la fase de filtrado glomerular, virtualmente todos los pacientes progresarán hacia la IRCT. En los pacientes con DMID habitualmente el incremento de la tensión arterial (TA) sigue al desarrollo de la microalbuminuria en 2 a 5 años.

El curso clínico de la nefropatía en los pacientes con DMNID puede presentar diferencias significativas, comparado con el de los pacientes con DMID. Ello es, en parte, debido a la heterogeneidad de la misma enfermedad, al desconocimiento exacto del comienzo de la diabetes y a otras causas. La hipertensión arterial (HTA) está frecuentemente presente en los pacientes con DMNID, incluso precediendo al diagnóstico de microalbuminuria. Como consecuencia de la edad, así como de la presencia de arteriosclerosis, los pacientes con DMNID pueden presentar otras enfermedades renales, que pueden estar incluso sobreañadidas a la nefropatía diabética. Para confirmar el diagnóstico de nefropatía diabética en estos pacientes se requiere la presencia de elevada EUA en ausencia de otras anomalías en la analítica uri-

**TABLA I DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN LA TASA DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA)**

	<i>Diagnóstico de proteinuria en la diabetes</i>		
	<i>Orina de 24 horas</i>	<i>Índice albúmina/creatinina</i>	<i>Orina minutada</i>
Normal	< 30 mg/24 h	< 30 mg/g	< 20 µg/min
Microalbuminuria	30-300 mg/24 h	30-300 mg/g	20-200 µg/min
Proteinuria	> 300 mg/24 h	> 300 mg/g	> 200 µg/min

*La EUA puede determinarse de varias maneras, cada una con sus ventajas e inconvenientes. La elección del método depende de la práctica habitual en cada centro.*

naria, así como la constatación de retinopatía diabética.

La historia, sin embargo, es más compleja, ya que el proceso puede detenerse en un estadio o incluso regresar, progresar rápidamente tras períodos relativamente largos de estabilidad o finalizar por muerte precoz de causa generalmente cardiovascular. La utilización de los estadios clínicos intermedios referidos anteriormente para aplicar las recomendaciones de pautas de actuación no pretende cambiar la visión evolutiva de la nefropatía diabética, sino utilizar estos marcadores de amplia aceptación, para fijar líneas concretas de actuación de probada utilidad en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. La implantación de programas de prevención y tratamiento ha alterado de forma sustancial la historia natural de la nefropatía diabética. Son múltiples las publicaciones de consenso sobre las prácticas establecidas en la literatura médica con probado efecto sobre la evolución de la nefropatía diabética.

La prevención de la nefropatía diabética es importante, porque su profilaxis y adecuado tratamiento reducen la mortalidad precoz, así como la apa-

rición y progresión de otras complicaciones tardías de la diabetes que constituyen el síndrome metadiabético. No hay que olvidar que los pacientes diabéticos con insuficiencia renal presentan una mortalidad 50% mayor que los pacientes no diabéticos.

Aunque la experiencia clínica indica que la nefropatía diabética no puede ser curada, existen abundantes y concluyentes datos clínicos y experimentales en favor de que el curso de la nefropatía puede ser alterado sustancialmente y que el resultado de esta intervención puede ser más exitoso cuanto más precoz sea el diagnóstico y el momento de su instauración.

En base a todo lo que antecede, se pretende sistematizar de manera racional la asistencia a la nefropatía diabética, contemplada como un proceso evolutivo y dinámico.

No ha sido un objetivo del grupo de trabajo sentar bases fijas de tratamiento, sino plantear líneas de actuación consensuadas por todos los estamentos implicados en el tratamiento del paciente diabético, y crear un foro que periódicamente revise e impulse la aplicación y coordinación de las estrategias terapéuticas acordadas, con el fin



de hacer realidad el enunciado de la declaración de Saint Vincent.

## OBJETIVOS

Elaborar un documento de consenso sobre las guías más adecuadas de actuación en la detección, seguimiento y tratamiento de los pacientes con nefropatía diabética y las pautas más aconsejables para su aplicación en España. Para la elaboración del documento se han consultado las publicaciones médicas más relevantes y las guías de consenso de más amplia aceptación, y se han tratado de adecuar a la realidad de nuestro medio. Se han planteado líneas concretas de actuación para los diferentes profesionales encargados del tratamiento y seguimiento de los pacientes.

### 1. Detección precoz de la nefropatía diabética. Metodología y periodicidad de la misma

#### A) DMID

En los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo I el programa de detección se centrará en la cuantificación de la EUA, que se practicará en todos los pacientes con DM a partir de los 12 años y hasta los 70, salvo excepciones.

El despistaje de la microalbuminuria se realizará calculando el cociente albúmina/creatinina en la primera orina matutina o mediante tira semicuantitativa. Si se confirma un resultado positivo se deberá realizar una determinación mediante un test cuantitativo en orina nocturna o en orina de 24 horas.

Ante la positividad de una determinación, es necesaria la cuantificación de la EUA en tres ocasiones, utilizando orina minutada, requiriéndose dos valores patológicos para establecer el diagnóstico de microalbuminuria. La determinación mediante tira reactiva sólo tiene un valor aproximativo, requiriendo en caso de positividad confirmación por un método cuantitativo.

En caso de ser negativa la detección se repetirá la determinación una vez al año bajo la responsabilidad del endocrinólogo o pediatra-endocrinólogo que trate el paciente. En caso de positividad se repetirá la determinación tres veces al año.

El seguimiento del paciente deberá estar bajo la responsabilidad del endocrinólogo o pediatra endocrinólogo.

Si se confirma la proteinuria debe instaurarse tratamiento apropiado y el enfermo debe ser remitido al nefrólogo para su evaluación, como se expone en la fase de proteinuria.

#### B) DMNID

El despistaje inicial de nefropatía se hará igual que para los enfermos diabéticos tipo I descrito en el apartado anterior. De ser negativa la determinación de proteinuria, se practicará una determinación de microalbuminuria. Si ésta es negativa, se repetirá la determinación al menos una vez al año.

Los criterios para el diagnóstico de nefropatía serán los mismos que los descritos para la diabetes tipo I, y la periodicidad también será igual.

El encargado de la detección precoz de la nefropatía será el médico a cargo del seguimiento del paciente, habitualmente el médico de familia.

### 2. Fase de microalbuminuria

#### A) DMID

Es fundamental el uso de los recursos necesarios para conseguir la optimización del control metabólico, con todas las consideraciones que ello comporta. En todo caso, el objetivo prioritario es conseguir unos niveles de HbA1c inferiores a 8%. Las recomendaciones dietéticas serán las propias de la diabetes, aconsejándose ajustar el contenido proteico de la dieta a 0,8 g/kg/día (máximo 10% del contenido calórico diario).

Entre las recomendaciones generales se hará especial hincapié en el abandono del tabaco. Como norma general se aconseja realizar ejercicio moderado.

Se prestará especial atención al control de la presión arterial y de la microalbuminuria, siendo los objetivos conseguir cifras tensionales inferiores a 130/85 mmHg y una reducción de la EUA del 50%. Debemos, no obstante, recordar que con valores inferiores (120/80 mmHg) la evolución puede ser mejor, siempre según la tolerancia del paciente y evitando la sintomatología de hipotensión arterial.

El tratamiento farmacológico de elección inicial será un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (IECA), tanto en pacientes hipertensos como en normotensos microalbuminúricos, dado que los IECA reducen precozmente la hiperfiltración glomerular, la presión intraglomerular y la microalbuminuria. Aunque las experiencias de más duración se han basado en el tratamiento con captopril, probablemente todos los IECA son igualmente útiles. Las dosis serán progresivas,

hasta conseguir el efecto deseado, que serán el control de la TA y la reducción de la EUA. Cuando no se consiga un buen control tensional o cuando se presenten efectos secundarios con IECA, pueden añadirse otros hipotensores (calcioantagonistas, alfabloqueantes), a dosis crecientes, con el fin de controlar la presión arterial. La asociación calcioantagonistas-IECA se ha mostrado útil en el control de casos con HTA rebelde, y especialmente utilizando calcioantagonistas no dihidropiridínicos, como diltiazem o verapamil. Los alfabloqueantes pueden constituir un tratamiento de segundo escalón en tratamiento concomitante, por lo que respecta al efecto hipotensor, debiéndose tener especial cuidado en evitar el ortostatismo con las primeras dosis, dado que el paciente diabético padece con frecuencia neuropatía autonómica. La adición de un diurético (furosemida, indapamida, torasemida o incluso una tiazida a pequeñas dosis) también puede ser útil para el control tensional. El uso de betabloqueantes no está tan consensuado, por la posibilidad de enmascarar las crisis de hipoglucemia o de agravar las manifestaciones de vasculopatía periférica.

Los nuevos inhibidores de la angiotensina están siendo probados en ensayos clínicos y estudios controlados, por lo que es de esperar que en un futuro próximo se introduzcan pautas concretas de actuación a este respecto.

La EUA se cuantificará cuatro veces al año, correspondiendo en esta fase el control al endocrinólogo o al pediatra-endocrinólogo.

#### B) DMNID

Las medidas higiénico-dietéticas

recomendadas serán las mismas que las indicadas para la DM tipo I.

El control metabólico será el mismo que en la DM tipo I. En los pacientes de edad avanzada en el momento del diagnóstico de la DM se buscará el mejor control metabólico posible, con especial hincapié en evitar hipoglucemias.

El objetivo en cuanto a la TA será mantener la misma por debajo de 130/85 mmHg, debiéndose intentar una reducción en la EUA del 50%. El tratamiento de primera elección será también un IECA, a las dosis progresivas necesarias para alcanzar el objetivo fijado. Será imprescindible controlar el potasio y la creatinina plasmáticos, iniciando este control 7 a 15 días después de establecido el tratamiento.

Se define la hipertensión sistólica aislada como la presencia de cifras de TA sistólica superiores a 140 mmHg, con TA diastólica inferior a 90 mm. En el caso de los pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada, el objetivo inicial del tratamiento será reducir la TA sistólica a menos de 160 mmHg en los que presenten > 180 mmHg, y disminuir la TA sistólica en 20 mmHg cuando la cifra de TA sistólica esté entre 160-179.

Dado que en el diabético tipo II no hay tanta evidencia de que los IECA tengan una indicación específica como en los pacientes diabéticos tipo I con microalbuminuria, podrán utilizarse diuréticos u otros hipotensores, en función de las características del paciente. Sin embargo, se mantienen las mismas recomendaciones generales de los pacientes diabéticos tipo I, dada la similitud entre ambas. El tipo de hipotensor será el indicado al hablar de DM tipo I.

La EUA se determinará como mínimo dos veces al año, bajo el control del médico de familia o general, quien derivará al paciente a la asistencia especializada correspondiente, en el caso de no conseguir alcanzar los objetivos de control metabólico y de tensión arterial adecuados.

### 3. Fase de proteinuria

#### A) DMID

Se considerará que existe proteinuria cuando la EUA sea superior a 200 microgramos de albúmina por minuto, en orina minutada (300 mg/día en orina de 24 horas), 300 mg/g de creatinina o 500 mg de proteinuria al día, detectados en dos ocasiones con un intervalo de 3 meses.

Es ya una fase irreversible, que significa la evolución de la nefropatía hacia una fase establecida y que requiere especial atención, para intentar controlar todos los factores que pueden contribuir a acelerar la evolución de dicha nefropatía.

Los enfermos en fase de proteinuria deberán ser revisados con una periodicidad mínima de tres veces al año.

El contenido proteico de la dieta deberá mantenerse próximo a 0,8 g/kg/día. Los objetivos en cuanto a control metabólico, régimen de vida y control de TA serán los mismos que los referidos en la fase de microalbuminuria.

La presencia de proteinuria es indicativa de nefropatía establecida, según se ha dicho, por lo que en este estadio el paciente ha de ser valorado por el nefrólogo, siendo fundamental conseguir un control coordinado entre el

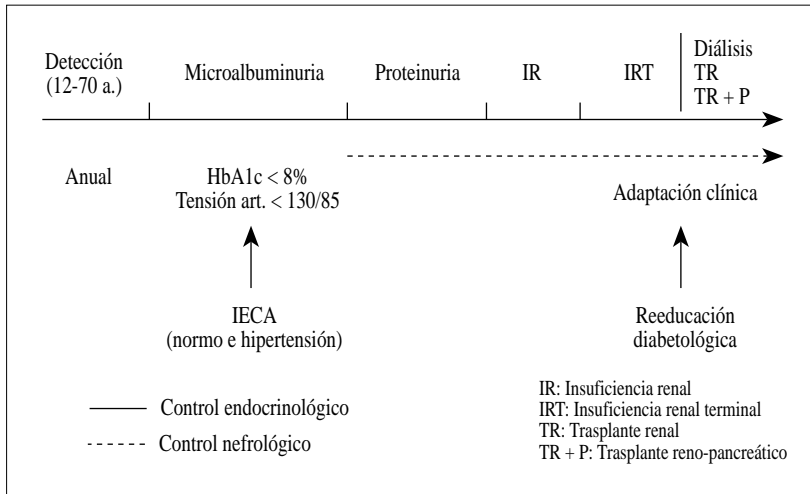


Figura 1. Protocolo de asistencia en DMID.

endocrinólogo y el nefrólogo, con el fin de facilitar al máximo el seguimiento del paciente. Para ello es importante la existencia de unidades funcionales endocrino-nefrológicas que faciliten ese control.

#### B) DMNID

El criterio de cuantificación será el mismo que para la DM tipo I.

Los objetivos del control metabólico, régimen de vida y de la TA serán los mismos que los referidos para la DM tipo II en la fase de microalbuminuria.

El control del paciente correrá a cargo del médico general o médico de familia. Se considera necesario que el paciente sea remitido al nefrólogo, que establecerá con el médico encargado del paciente la periodicidad con que debe ser revisado desde el punto de vista nefrológico.

Los pacientes con un incremento en la tasa de proteinuria superior al considerado como habitual en la evolución natural de la nefropatía diabética, serán objeto de una consideración especial,

dada la relativamente elevada incidencia de otro tipo de nefropatías en estos pacientes.

Debe remarcarse la importancia de mantener un perfil lipídico adecuado, con el fin de reducir, en lo posible, el riesgo cardiovascular. Reducir dicho riesgo en los pacientes diabéticos resulta de especial importancia si tenemos en cuenta que supone la principal fuente de sus complicaciones y causa de muerte. Debe intentarse mantener, si es posible, el colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl, el colesterol HDL superior a 35 mg/dl en los hombres y 45 mg/dl en las mujeres y los triglicéridos inferiores a 200 mg/dl. Para conseguir estos objetivos se debe recurrir a una enseñanza dietética, por otra parte imprescindible, para un correcto control del paciente diabético, así como el tratamiento hipolipemiente farmacológico, cuando sea preciso.

En caso de no conseguir los objetivos de control metabólico y control de la presión arterial planteados, se remitirá el paciente a la asistencia especializada.

#### 4. Fase de insuficiencia renal

Se entenderá como tal, la situación del paciente con creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres.

Durante esta fase los objetivos irán encaminados a entretener la progresión de la insuficiencia renal crónica, prevenir el resto de las complicaciones de la DM y preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal.

Para intentar conseguir la menor progresión posible, tanto de la nefropatía, como de las complicaciones de macro y microangiopatía, habitualmente acompañantes, han de aplicarse las mismas recomendaciones que para los enfermos en la fase precedente. Un adecuado control metabólico y de la presión arterial, así como el tratamiento con un IECA han demostrado su utilidad sobre la evolución de la nefropatía y sus complicaciones.

Es frecuente en esta fase de la enfermedad una mayor dificultad en el control metabólico de los pacientes, por la presencia de gastroparesia y otras complicaciones digestivas. El control de la presión arterial en los límites aconsejados puede presentar dificultades, por la existencia en algunos pacientes de hipotensión ortostática, frecuentemente agravada por el tratamiento. Debe prestarse atención especial a la aparición de hiperpotasemia grave (especialmente si existe hipoaldosteronismo secundario o tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos o bloqueantes simpáticos), así como la posibilidad de insuficiencia renal por nefropatía isquémica, inducidas ambas por el tratamiento con IECA.

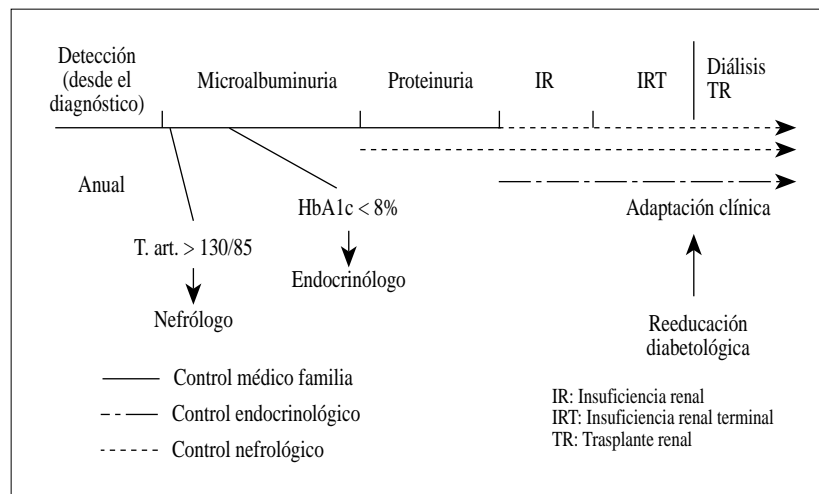


Figura 2. Protocolo de asistencia en DMNID.

Deben manejarse con sumo cuidado los medios diagnósticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINE, contrastes yodados, aminoglucósidos, etc.). Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados, como norma general, quedando reservada su indicación para casos particulares, con especial seguimiento por el nefrólogo encargado del paciente.

#### A) DMID

Se recomienda continuar el control por el endocrinólogo y nefrólogo, según las pautas previas ya citadas, siendo aconsejable el seguimiento conjunto por ambos especialistas, para un adecuado control metabólico y renal del paciente.

#### B) DMNID

Como para los pacientes con DMID, las recomendaciones básicas son las mismas que las de la fase precedente. Es especialmente importante el seguimiento cuidadoso de estos pacientes, sobre todo en el momento de instauración del tratamiento con IECA, debido

a la relativamente elevada incidencia en ellos de nefropatía isquémica.

Está contraindicado en esta fase el uso de sulfonilureas y biguanidas, por la posibilidad de inducir hipoglucemia incontrolable o acidosis láctica.

El paciente con ND e insuficiencia renal se considera tributario de control preferentemente hospitalario. Es recomendable que, tanto el control nefrológico, como endocrinológico se efectúen en esta fase de forma lo más coordinada posible.

### 5. Fase de insuficiencia renal crónica terminal

Se define como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y/o trasplante.

Dadas las alteraciones metabólicas y nutricionales del paciente en esta fase, deben potenciarse los cuidados generales, haciendo especial hincapié en el manejo de su diabetes y en la readaptación del paciente a la nueva situación clínica. Por ello, deberá seguir los

controles habituales con su endocrinólogo, siendo importante una adecuada reeducación diabética.

En cuanto al tipo de diálisis, debe ser valorado por el nefrólogo, individualizándose cada caso, en atención a las indicaciones y contraindicaciones de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, el estado de cada paciente (situación cardiovascular, retinopatía, etc.) y su entorno familiar. En cualquier caso, la preparación del paciente para el tratamiento sustitutivo debe ser precoz, por las complicaciones que aparecen en este período, especialmente si ha de practicarse un acceso vascular para la hemodiálisis.

El trasplante renal supone para los pacientes diabéticos con indicación de recibirlo, el tratamiento de elección, al aportar una mayor calidad de vida. La supervivencia de los pacientes diabéticos sometidos a un trasplante renal ha mejorado de forma importante en los últimos años, hasta aproximarse a la de los pacientes no diabéticos.

El paciente diabético no debe ser excluido de un programa de diálisis o de trasplante por su condición de diabético, teniendo las mismas contraindicaciones que el paciente no diabético. Debe ser valorado por los equipos médicos competentes, que prestarán especial atención a sus posibles complicaciones vasculares. Los pacientes con DMID menores de 45 años pueden ser tributarios de un doble trasplante pancreático y renal, siguiendo para ello las recomendaciones del Grupo de Trabajo SEN-ONT, que ha establecido los siguientes criterios:

#### a) Del receptor:

- Resulta deseable la inclusión del

paciente candidato a trasplante en etapas precoces del tratamiento sustitutivo.

- Edad inferior a 45 años. Se valorará edad superior sólo en circunstancias especiales.
- Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas, susceptibles de tratamiento corrector.
- Ausencia de neuropatía incapacitante, motora o autonómica.

*b) Del donante:*

- Criterios habituales de todo donante de órganos.
- Edad inferior a 50 años.
- No antecedentes de diabetes ni pancreatitis.

En cuanto al trasplante de islotes pancreáticos, si bien algunos equipos tienen experiencia, el número de los practicados es limitado y los resultados aún no son suficientemente satisfactorios, por lo que no entramos en más consideraciones a este respecto.

PARTICIPANTES EN LA REVISIÓN  
DEL DOCUMENTO DE CONSENSO

Alcaraz F. C.S. Virgen de la Arrixaca. Murcia. GEENDIAB.  
Calero F. Fundació Puigvert. H. Sant Pau. Barcelona. GEENDIAB.  
Calls J. H. Clínic. Barcelona. GEENDIAB.

Covarsi A. H. San Pedro de Alcántara. Cáceres. GEENDIAB.  
Cuevas X. H. Mancomunitat Sabadell-Terrassa. GEENDIAB.  
Dapena F. H. La Paz. Madrid. GEENDIAB.  
De Alvaro F. H. La Paz. Madrid. GEENDIAB.  
Esmatjes E. H. Clínic. Barcelona. S.E. Diabetes.  
Fernández Ribera C. H. Juan Canalejo. La Coruña. GEENDIAB.  
Gago E. H. Central de Asturias. Oviedo. GEENDIAB.  
García López F. H.C. Puerta de Hierro. Madrid. GEENDIAB.  
Gasco J. H. Son Dureta. Palma de Mallorca. GEENDIAB.  
Goicolea I. H. de Cruces. Baracaldo. S.E. Diabetes.  
González Alvarez MT. C.S.U. Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. GEENDIAB.  
Górriz JL. H. Dr. Peset. Valencia. GEENDIAB.  
Huarte E. H. San Millán. Logroño. GEENDIAB.  
Lens JM. H. Xeral de Galicia. Santiago C. GEENDIAB.  
López Revuelta K. H.G. Segovia. GEENDIAB.  
Mallafre JM. H. Cruz Roja. Barcelona. GEENDIAB.  
Martínez Castela A. C.S.U. Bellvitge. Hospitalet Llobregat. GEENDIAB.

Martínez García JM. H. de Cruces. Baracaldo. GEENDIAB.  
Mateos J. C.S. Virgen Rocío. Sevilla. GEENDIAB.  
Mauri JM. H. Dr. Trueta. Girona. GEENDIAB.  
Mundet X. C.A.P. El Carmelo. Barcelona. SEMFYC.  
Ponz E. H. Parc Taulí. Sabadell. GEENDIAB.  
Pozo. H. Virgen de los Lirios. Alcoy. GEENDIAB.  
Rodríguez Hernández JA. C.S.U. Valle Hebrón. Barcelona. GEENDIAB.  
Rodríguez Pérez JC. H. Ntra. Sra. del Pino. Las Palmas G.C. GEENDIAB.  
Romero R. H. Germans Trias i Pujol. Badalona. GEENDIAB.  
Ruilope LM. H. Doce de Octubre. Madrid. GEENDIAB.  
Sánchez Tomero JA. H. La Princesa. Madrid. GEENDIAB.  
Sanjuán A. H. Miguel Servet. Zaragoza. GEENDIAB.  
Sanz de Castro S. H.M. Valdecilla. Santander. GEENDIAB.  
Tovar JL. C.S.U. Valle de Hebrón. Barcelona. GEENDIAB.  
Torras A. H. Clínic. Barcelona. GEENDIAB.  
Urgeles R. H. Son Dureta. Palma de Mallorca. S.E. Diabetes.  
Vázquez JA. H. de Cruces. Baracaldo. S.E. Diabetes.  
Villatoro J. H.G. Castellón. GEENDIAB.  
Virto R. H. San Jorge. Huesca. GEENDIAB.

# Las legumbres y la diatetes: La historia interminable

M.A. Tormo, F. Barbancho, I. Martínez,  
J.E. Campillo

Departamento de Fisiología. Facultad de  
Medicina. Universidad de Extremadura.  
Badajoz

**RESUMEN:** Las legumbres, por su riqueza en fibra soluble y la presencia de inhibidores de la amilasa pancreática, producen una reducción de la digestión de hidratos y una reducción de la absorción de glucosa cuando se ingieren. Numerosos estudios clínicos y experimentales demuestran que el consumo de legumbres mejora los perfiles glucémicos y el control metabólico en la diabetes. Todos los datos disponibles en la literatura sugieren que es muy recomendable el consumo moderado de legumbres cocinadas, para todas las personas en general y los diabéticos en particular.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes; Legumbres; Fibra soluble; Inhibidores de la amilasa.

**ABSTRACT:** *With their richness in soluble fibre and the presence of pancreatic amylase inhibitors, the ingestion of pulses reduces carbohydrate digestion and delays glucose absorption. Numerous experimental and clinical studies have shown that the consumption of pulses improves the glycaemic profiles and metabolic control in diabetes. All the data available in the literature suggest that the moderate consumption of cooked pulses is to be recommended for the entire population and for diabetics in particular.*

**KEY WORDS:** *Diabetes; Pulses; Soluble fibre; Amylase inhibitors.*

## INTRODUCCIÓN

Las legumbres, en sus variadas formas de cocinado, siempre han estado presentes en la alimentación mediterránea. A partir de finales de los años cuarenta, con la adopción progresiva de formas de alimentación importadas, no mediterráneas, las legumbres iniciaron una retirada paulatina de nuestras mesas. En lo que se refiere al paciente diabético, además, colabora otra restricción: al considerarse a las legumbres como alimentos ricos en carbohidratos, su consumo se prohibió dentro de las normas dietéticas recomendadas para el mejor control de estos pacientes. Afortunadamente estos errores se van subsanando en la actualidad gracias a la cordura científica de muchos médicos y al desarrollo científico del concepto de dieta mediterránea.

Por su contenido en nutrientes, las legumbres son un excelente alimento para todos, incluidos los pacientes diabéticos. En la tabla I se muestra la composición en los principales nutrientes de las legumbres de consumo habitual

en nuestro entorno. Es preciso resaltar que casi todas las tablas, como es nuestro caso, muestran los porcentajes de nutrientes referidos a legumbre seca. Pero nadie consume legumbres secas, cosa que además de desagradable desde el punto de vista gastronómico, es cómo veremos, muy peligroso para la salud. En sus formas de consumo habitual, las legumbres se hidratan y por ello las proporciones de nutrientes y de valor calórico se modifican sustancialmente. En términos generales cada 100 g de legumbres cocidas contienen respecto al peso escurrido: 10% de proteínas, 25% de hidratos de carbono, de los cuales un 9% es fibra soluble, 60% de agua, apenas 0,5% de grasa y el resto minerales (calcio, fósforo, potasio, magnesio, hierro, yodo) y unas 150 Kcal<sup>(1)</sup>. Hay que tener en cuenta que un plato hondo normal de legumbres cocidas equivale, más o menos, a 80 g de legumbres secas. En la tabla II se muestran algunos platos tradicionales a base de legumbres indicando su composición culinaria aproximada y el número de calorías por ración<sup>(2,3)</sup>.

**TABLA I** COMPOSICIÓN DE LEGUMBRES SECAS. LOS VALORES SE REFIEREN A GRAMOS O KCAL EN RELACIÓN A 100 G DEL PRODUCTO SECO

Legumbre	Agua	Proteínas	Grasa	Carbohidratos	Fibra	Calorías
Garbanzos	11	20	3,4	49	9	314
Alubias	11	21	1,6	48	9	301
Lentejas	11	23	1,4	50	11	321

**TABLA II** COMPOSICIÓN Y CONTENIDO CALÓRICO (KCAL POR RACIÓN) DE ALGUNOS PLATOS TRADICIONALES A BASE DE LEGUMBRES

Cocido de garbanzos	Garbanzos 80 g, pollo 50 g, ternera 50 g, morcilla 20 g, col 100 g, patata 100 g	700 Kcal
Lentejas con patatas	Lentejas 80 g, patatas 100 g, chorizo 50 g	700 Kcal
Fabada asturiana	Alubias 100 g, chorizo 50 g, morcilla 50 g, panceta 30 g	850 Kcal
Potaje de garbanzos	Garbanzos 80 g, espinacas 60 g, bacalao 50 g	600 Kcal

*Estos valores son sólo aproximados, ya que dependen mucho de la forma de cocinado. En caso de querer reducir las calorías de estos platos el procedimiento es cocinarlos el día antes y guardarlos en la nevera. En frío, la grasa saturada del caldo solidifica en superficie y puede retirarse fácilmente.*

Pero las legumbres contienen otras sustancias de interés para la alimentación del diabético y del no diabético. Algunas de estas moléculas que antes eran consideradas como «antinutrientes», ahora son reivindicadas por sus propiedades terapéuticas. Por todo ello, hoy existen suficientes datos científicos que avalan lo saludable que puede llegar a ser el consumo moderado y habitual de legumbres en cualquiera de sus preparaciones culinarias. Lo que presentamos a continuación es la apasionante historia de la reivindicación científica de las legumbres como alimento para todos y en especial para el paciente diabético. Como se verá, es una historia sin acabar. Por lo tanto, esta revisión no tiene un fin, sino un «continuar».

## LOS ORÍGENES

Todo comenzó en 1945, cuando apareció en la revista Science una breve reseña en la que el farmacólogo Donald Bowman informaba que un extracto acuoso simple obtenido a partir de alubias blancas contenía una fracción, sensible al calor, que retardaba la actividad de la amilasa pancreática<sup>(4)</sup>. Este interesante hallazgo durmió en la literatura durante más de veinte años.

La falta de interés por las legumbres en relación a la alimentación del sujeto sano y enfermo estuvo fomentada por, al menos, dos factores. Uno de tipo cultural, esto es, la falta de tradición en los países anglosajones y de su esfera de influencia científica, del consumo de legumbres en la dieta habi-

tual. El otro factor, complementario del primero, fue la creencia, fundamentada en datos científicos, de que ciertas legumbres podían ser tóxicas para el ser humano.

En efecto, se sabía que muchas legumbres contienen proteínas capaces de aglutinar a los hematíes. Estas hemaglutininas (lectinas) son abundantes en algunas líneas de alubias blancas y pueden contribuir a las pobres cualidades nutritivas de las alubias crudas tanto para animales (piensos) como para el ser humano (consumo excepcional).

## COMIENZA LA INVESTIGACIÓN SISTEMÁTICA

Por los años sesenta un grupo de investigadores estudiaba la relación entre la ingestión de alubias blancas crudas y la mortalidad de las ratas de experimentación así alimentadas<sup>(4)</sup>. Observaron que uno de los fenómenos que se producía era una reducción de la digestión del almidón. De esta forma se volvió a descubrir la actividad antiamilásica de las alubias, más de veinte años después del trabajo de Bowman. Los estudios posteriores mostraron la presencia de un inhibidor de la amilasa pancreática en los extractos de esas habichuelas. Purificaron parcialmente tal inhibidor y hallaron que podía ser una proteína<sup>(6)</sup>. Estos trabajos despertaron un cierto interés investigador sobre este tema a nivel internacional.

En 1975, Marsall y Lauda publicaron un trabajo describiendo la purificación y caracterización de un inhibidor no competitivo de la alta amilasa pancreática obtenido a partir de la judía blanca (*Phaseolus vulgaris*) al que

denominaron «Phaseolamin»<sup>(7)</sup>. Un par de años más tarde, Jenkins publica un estudio mostrando que la administración de guar, una fibra soluble obtenida de una variedad de habichuela de la india, la *Cyamopsis tetragonaloba*, reduce los picos hiperglucémicos postprandiales y mejora la tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa en pacientes diabéticos<sup>(8)</sup>. Todas las legumbres, en mayor o menor cantidad, contienen fibra soluble de características similares al guar.

Estas dos publicaciones sentaban, por primera vez, las bases científicas para poder considerar a las legumbres como un alimento conveniente para el consumo por el diabético, ya que por dos mecanismos diferentes y complementarios actuaban dificultando la digestión de los hidratos de carbono y en consecuencia podían reducir la absorción de glucosa.

Mientras que la utilización de la fibra guar para el tratamiento de la diabetes se popularizó con bastante rapidez y aún hoy existen preparados a base de fibra guar disponibles en las farmacias, como veremos, el azar y la ceguera de algunos científicos llevaron las cosas por otros derroteros en lo referente a la actividad inhibidora de la amilasa pancreática.

#### EN BUSCA DE DINERO FÁCIL

A raíz del trabajo de Marshall y Lauda, algunos consideraron que la «Phaseolamin» podría bloquear la digestión del almidón ingerido en las comidas y así actuar como un agente eficaz para el control de peso corporal<sup>(9)</sup>. Como consecuencia se patenta-

ron en USA más de cien preparados diferentes catalogados todos bajo la denominación de «Starch Blockers» y se pusieron a la venta en farmacias y tiendas de remedios naturales, con la indicación de tratamiento y prevención de la obesidad.

Las tabletas de «Bloqueadores de Almidón» se decía que contenían suficiente actividad inhibidora de la amilasa como para bloquear la digestión y asimilación de 100 g de almidón, lo que equivale a unas 400 Kcal. Numerosos anuncios difundieron la noticia de que ahora la gente podría disfrutar de comer las cantidades que deseara de pan, patatas o espaguetis, sin preocuparse porque pudiera engordar, si a la vez ingerían una o dos tabletas del bloqueador de almidón. El mensaje fue tan atractivo que se llegó a contabilizar en USA el consumo de un millón de tabletas diarias de tales productos en 1982. Se creó una gran polémica a nivel de los médicos científicos, la FDA americana y los fabricantes de los productos, respecto a su utilidad real y si deberían considerarse tales bloqueadores como medicamentos o meros complementos dietéticos.

Por otra parte, aún se tenía que tener en cuenta el posible poder tóxico de las lectinas, tan abundantes en algunos tipos de legumbres cuando se comen crudas<sup>(10)</sup>. Estas lectinas podían contaminar los preparados comerciales de «Bloqueadores de Almidón», que evidentemente se fabricaban a base de extractos de legumbres crudas, y producir problemas graves para la salud en los consumidores habituales<sup>(11)</sup>. Una de las conclusiones de un estudio realizado a ese respecto mostraba que, aunque muchas legumbres no son tóxicas, en la prác-

tica todas las alubias deben ser consideradas tóxicas si se consumen crudas, pero se elimina cualquier riesgo si se hidratan y se calientan a 100°C por, al menos, 10 minutos. Esto ya estaba previsto, con gran sabiduría, en nuestra cocina tradicional. ¿A quién se le ocurre comer garbanzos o alubias crudos?.

En medio de la polémica apareció un excelente artículo<sup>(12)</sup> en el que, mediante un método riguroso de análisis del balance calórico se intentaba evaluar si realmente los bloqueadores de almidón inhibían la absorción de las calorías aportadas por una comida rica en almidón. Se administró un almuerzo conteniendo un total de 100 g de almidón consistente en espaguetis, salsa de tomate y pan y se midió la excreción fecal de calorías en sujetos que tomaron las tabletas de bloqueadores del almidón o un placebo. Si los bloqueadores hubieran «bloqueado» la digestión del almidón la excreción de calorías en las heces debería haber aumentado; sin embargo, fue la misma en las dos situaciones experimentales. La conclusión de estos autores era clara: las tabletas de bloqueadores del almidón no inhibían la digestión y absorción de calorías, procedentes del almidón, en sujetos normales. Ante la avalancha de datos científicos, bien contrastados, en julio de 1982 la Food and Drug Administration suspendió la venta de tales tabletas con la indicación de remedios contra el sobrepeso y la obesidad.

#### LA INVESTIGACIÓN SISTEMÁTICA Y RIGUROSA

A partir de entonces diversos grupos iniciaron líneas de investigación



para intentar dilucidar las razones por las que la Phaseolamin no presentaba *in vivo* las mismas actividades inhibitorias de la amilasa que *in vitro*. Destaca la labor de un grupo de investigadores de la Clínica Mayo. Primero, obtuvieron de las alubias blancas una preparación muy purificada de Phaseolamin, que presentaba una gran actividad inhibitoria de la amilasa pancreática y salival y cuya actividad específica apenas se reducía tras la exposición a los jugos gástricos o duodenales, a pesar de su naturaleza proteica. La perfusión intraduodenal en sujetos voluntarios del inhibidor a dosis de 2 mg/ml rápidamente inhibía la actividad intraluminal de amilasa en un 94%. Con dosis superiores se llegaba a un 99,9% de inhibición. Los autores atribuyeron la ineficacia de los preparados comerciales de «Starch Bloquers» a la baja actividad antiamilásica que contenían y anunciaron en las conclusiones de su trabajo que ahora ya se disponía de una preparación adecuada para iniciar estudios sistemáticos en humanos<sup>(13)</sup>.

Mientras esto ocurría, un grupo de investigadores de la Universidad de Uppsala publica un estudio muy completo sobre los efectos de una dieta rica en legumbres en diabéticos no insulino-dependientes<sup>(14)</sup>. Retoman, como señalan en la introducción de su trabajo, los informes previos que sugieren que las legumbres consumidas con moderación pueden ser beneficiosas para el diabético. Apuntan que a causa de no existir ningún estudio sistemático al respecto, ellos pretenden investigar el efecto de la adición moderada de legumbres a una dieta mixta en pacientes diabéticos mal controlados.

A los sujetos se les administró una dieta control y, a continuación, una dieta rica en legumbres, durante un período de tres semanas. La composición en calorías, en proteínas y grasas era similar en ambos casos, también el contenido en carbohidratos digestibles era similar en ambas dietas, pero la proporción de fibra era algo mayor en la dieta de legumbres que en la dieta control. La conclusión fundamental de este estudio señala que la administración de legumbres en cantidades moderadas a la dieta de diabéticos mal controlados mejora el grado de control metabólico, en comparación con una dieta control. Estos autores, sorprendentemente, atribuyen el efecto beneficioso de las legumbres sobre la diabetes exclusivamente a su contenido en fibras solubles. Deliberadamente o por ignorancia omiten discutir la posibilidad de que los inhibidores de las amilasas puedan contribuir a dicho efecto.

Entre los años 1986 y 1989 el grupo de investigación de la Division of Gastroenterology and Endocrinology de la Clínica Mayo, en Rochester, realizó una serie de publicaciones demostrando la influencia de la Phaseolamin sobre diversos aspectos metabólicos, digestivos y hormonales en humanos diabéticos y no diabéticos<sup>(15-18)</sup>. Entre sus hallazgos destacan por su interés los siguientes:

La ingestión de 2 g del inhibidor de la amilasa junto con 50 g de almidón reducía significativamente el aumento de la glucemia y de la insulinemia, en comparación con los resultados obtenidos con el placebo, tanto en diabéticos, como en los controles. No se observa diarrea ni otras alteraciones intestinales dignas de reseñar. Tanto en

diabéticos, como en no diabéticos la ingestión de 2 g del inhibidor, junto con una comida mixta de 650 Kcal, producía una reducción del incremento de glucemia, péptido C y GIP en comparación con los obtenidos tras placebo.

En los últimos años las evidencias a favor de la incorporación de las legumbres a la dieta habitual del diabético han ido creciendo. En una excelente revisión publicada en Diabetes Care<sup>(19)</sup>, entre otras cosas, se concluía que existen numerosos datos que señalan que sólo las fibras solubles en agua son activas sobre la absorción y metabolismo de la glucosa y las lipoproteínas en humanos y que, por ello, desde un punto de vista práctico se debe recomendar el consumo de legumbres, vegetales y frutas, todos ellos ricos en ese tipo de fibra.

#### EL PELIGRO DE LAS LECTINAS

La investigación para dilucidar la relación entre el inhibidor de la amilasa y otras proteínas indeseables presentes en las alubias ha continuado a lo largo de los años<sup>(20,21)</sup>. Hoy sabemos que las alubias y las habichuelas en general, sintetizan una serie de proteínas entre las que se incluyen lectinas verdaderas como PHA-E y PHA-I, y proteínas tipo *lectin-like* como la arceлина y la LLP. Todas estas proteínas son elementos defensivos de la semilla contra la predación por los insectos. La proteína inhibitoria de la amilasa,  $\alpha$ AI, que inhibe la amilasa de mamíferos y de insectos, pero no la amilasa de las plantas, también ejercería una misión defensiva.

La  $\alpha$ AI se sintetiza de forma simi-

lar a cómo lo hacen las lectinas y en los mismos lugares. La  $\alpha$ AI es una glicoproteína, con un 15% de carbohidratos, y un peso molecular entre 43 y 50 kD, capaz de unirse a la amilasa de mamíferos formando un complejo estable en proporción molar 1:1, es decir, cada inhibidor bloquea una molécula de la enzima. El inhibidor está presente en los cotiledones y en los ejes embrionarios, pero no en otros órganos de la planta. Se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso y de allí, vía aparato de Golgi, se transporta a su lugar de almacenamiento en las vacuolas.

Esta serie de trabajos demuestran que el inhibidor de la amilasa obtenido a partir de las alubias, purificado en forma conveniente y sin contaminación por otras lectinas, podría tener interés en el tratamiento de la diabetes, dentro del grupo de medicamentos utilizados para retrasar la absorción postprandial de glucosa. Incluso podría ser complementario de otros fármacos como los inhibidores de las alfa-glucosidasas, la acarbose. Además de potenciarse ambos inhibidores, ya que actuarían secuencialmente, la inhibición de la amilasa produce residuos de hidratos de carbono de mayor tamaño (dextrinas) que los que se obtienen al inhibir las disacaridasas (disacáridos) y por ello ejercerían un menor efecto osmótico, reduciéndose los efectos indeseables que en algunas personas podrían producirse como diarreas y flatulencia.

#### EL ASUNTO DE LOS GUI SANTES

Recientemente<sup>(22)</sup> nos hemos interesado en estudiar la presencia de actividad inhibidora de la amilasa pancre-

**TABLA III EFECTO DE LA DIETA DE GUI SANTES EN EL PESO Y LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE GLUCOSA, TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL E INSULINA EN RATAS NORMALES Y DIABÉTICAS NO INSULINODEPENDIENTES, ANTES Y 21 DÍAS DESPUÉS DE ALIMENTARLAS CON UNA DIETA A BASE DE GUI SANTES**

	Controles		Diabéticas	
	Antes	Después	Antes	Después
Peso (g)	276 ± 8	330 ± 8*	273 ± 10	301 ± 12*
Glucemia (mg/dl)	67,5 ± 4,6	56,6 ± 3,1*	151,0 ± 15,3	76,7 ± 4,8**
Triglicéridos (mg/dl)	116,5 ± 8,3	65,3 ± 8,5*	241,2 ± 40,3	98,3 ± 15,4**
Colesterol (mg/dl)	72,5 ± 4,4	70,7 ± 2,8	83,7 ± 5,43	83,8 ± 4,31
Insulina (ng/ml)	1,96 ± 0,1	2,9 ± 0,5	2,47 ± 0,3	3,9 ± 0,4

Los valores se expresan como media ± ESM. Número de casos: 6. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ , respecto a los valores «antes».

ática en los guisantes (*Pisum sativum*). Estas legumbres tienen la ventaja de que se consumen frescas y pueden presentarse en una gran variedad de posibilidades gastronómicas, como plato único o como guarnición acompañando a carnes y pescados. Estudios previos llevados a cabo en humanos<sup>(23)</sup> habían mostrado que la fibra contenida en los guisantes, cuando se administraba con las comidas, mejoraba el perfil glucémico y reducía la colesterolemia en las seis horas siguientes. Estas y otras modificaciones en los lípidos plasmáticos sustentaban las conclusiones de los autores que la fibra contenida en los guisantes podían alterar la lipemia postprandial y las lipoproteínas en humanos.

En nuestros experimentos en ratas a las que se inducía experimentalmente una diabetes no insulino dependiente, la administración de guisantes en la dieta diaria ocasionaba casi la normalización de la glucemia a los 22 días de estudio. La insulinemia no se modificaba significativamente a lo largo del

tratamiento (Tabla III). En un extracto crudo obtenido a partir de guisantes liofilizados pudimos detectar actividad inhibidora de la amilasa pancreática<sup>(22)</sup>.

#### CONCLUSIÓN

Los estudios disponibles en la literatura sugieren que un consumo moderado de legumbres es muy saludable para la población en general y para el control metabólico del diabético en particular. La razón de su efecto beneficioso para la diabetes reside, tanto en su riqueza en fibras solubles, como en inhibidores de la amilasa pancreática y salival. Ambos factores, conjuntamente, reducen la digestión y la velocidad de absorción de glucosa tras una comida rica en hidratos de carbono. Algunas proteínas presentes en las legumbres, como las lectinas, no representan un peligro para la salud humana si se ingieren cocinadas en sus formas habituales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campillo JE. *Alimentación: ciencia, tradición y salud*. Madrid: Arán Ediciones S.A.
2. Campillo JE, De Arco R. *Alimentos y Salud*. Badajoz: Inducrafic S.A. 1996.
3. Sevillano M. *El diabético: uno más en la mesa*. Sevilla: Vila Sala Hnos. S.A. 1997.
4. Bowman DE. Amylase inhibitor of navy beans. *Science* 1945; **102**: 358-359.
5. Hernández A, Jaffe WG. Inhibidor de la amilasa pancreática en caraotas (*Phaseolus vulgaris*). *Acta Cient Venez* 1968; **19**: 183-185.
6. Jaffe WG, Moreno R, Wallis V. Amylase inhibitors in legume seeds. *Nutr Rep Int* 1973; **7**: 169-174.
7. Marshall JJ, Lauda CM. Purification and properties of phaseolamin, an inhibitor of amylase, from the kidney bean, *Phaseolus vulgaris*. *J Biol Chem* 1975; **250**: 8030-8037.
8. Jenkins DJA, Leeds AR, Gassull MA, Cochet B, Alberti KGMN. Decrease in postprandial insulin and glucose concentration by guar and pectin. *Ann Intern Med* 1977; **86**: 20-23.
9. Marshall JJ. Amylase inhibitors from plants. *Am Chem Soc Symp Ser* 1975; **15**: 244-266.
10. Grant G, More LJ, McKenzie NH, Stewart JC, Pusztai A. A survey of the nutritional and haemagglutination properties of legume seeds generally available in the UK. *British J Nutr* 1983; **50**: 207-214.
11. Lienner IE, Donatucci OA, Taroz JC. Starch blockers a potential source of trypsin inhibitors and lectins. *Am J Clin Nutr* 1984; **39**: 196-200.
12. Bo-Linn GW, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Starch blockers: their effect on calorie absorption from high-starch meal. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1413-1416.
13. Layer P, Carlson GL, Di Magno EP. Partially purified white bean amylase inhibitor reduces starch digestion in vitro and inactivates intraduodenal amylase in humans. *Gastroenterology* 1985; **88**: 1895-1902.
14. Karlstrom B, Vessby B, Asp NG, Boberg M, Lithell H, Berne C. Effects of leguminous seeds in a mixed diet in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res* 1987; **5**: 199-205.
15. Layer P, Rizza RA, Zinsmeister AR, Carlson GL, Di Magno EP. Effect of purified amylase inhibitor on carbohydrate tolerance in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1986; **61**: 442-447.
16. Boivin M, Zinsmeister AR, Go VLW, Di Magno EP. Effect of purified amylase inhibitor on carbohydrate metabolism after a mixed meal in healthy human. *Mayo Clin Proc* 1987; **62**: 249-255.
17. Boivin M, Flourie B, Rizza RA, Go VLW, Di Magno EP. Gastrointestinal and metabolic effects of amylase inhibition in diabetics. *Gastroenterology* 1989; **94**: 387-394.
18. Layer P, Go VLW, Di Magno EP. Carbohydrate digestion and release of pancreatic polypeptide in health diabetes mellitus. *Gut* 1989; **30**: 1279-1284.
19. Ricardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 1991; **14**: 1115-1125.
20. Moreno J, Altabella T, Chrispeels MJ. Characterization of  $\alpha$ -amylase inhibitor, a lectin like protein in the seeds of *Phaseolus vulgaris*. *Plant Physiol* 1990; **92**: 703-709.
21. Pusztai A, Grant G, Duguid T, Brown DS, Peumans WJ, Van Damme EJM, Bardocz S. Inhibition of starch digestion by  $\alpha$ -amylase inhibitor reduces the efficiency of utilization of dietary proteins and lipids and retards the growth of rats. *J Nutr* 1995; **125**: 1554-1562.
22. Tormo MA, Ropero F, Nieto M, Campillo JE. Effect of peas (*Pisum sativum*) in the treatment of experimental non insulin dependent diabetes. *Phytotherapy Res* 1997; **11**: 39-41.
23. Dubois C, Cara L, Armand M, Borel P, Senft M, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Lafont H, Lairon D. Effects of pea and soybean fibre on postprandial lipaemia and lipoprotein in healthy adults. *Eur J Clin Nutr* 1993; **47**: 508-520.

# Modificaciones en las características clínicas y metabólicas de la diabetes tipo II tras el inicio del tratamiento con insulina

V.J. Campos, C. Fajardo, J. Francisco Merino, M. Muñoz, A. Pérez, A. Brazales, F. Piñón

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario «La Fe». Valencia.

*Correspondencia:* Dr. Francisco Piñón Selles,  
Servicio de Endocrinología y Nutrición,  
Hospital Universitario «La Fe», Avda.  
Campanar 21, 46009 Valencia.

*Aceptado:* Septiembre 1997

**RESUMEN:** El objetivo de este estudio es examinar los efectos clínicos y metabólicos que se producen en los pacientes con diabetes tipo II pobremente controlados con fármacos antihiper glucemiantes tras el inicio del tratamiento con insulina. Se han incluido 95 pacientes con una edad media de  $59,8 \pm 9,0$  años y un tiempo de evolución de  $9,6 \pm 5,8$  años. Se han estudiado las modificaciones en el índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada (HbA1c), concentración de colesterol y triglicéridos y la dosis media de insulina necesaria para el control glucémico. Nuestros resultados muestran que en los pacientes tratados con insulina no aumenta el índice de masa corporal. La hemoglobina glicosilada pasa de  $9,7 \pm 1,4\%$  a  $8,0 \pm 1,1\%$ . Los niveles séricos de triglicéridos disminuyen tras el tratamiento con insulina, no se modifican los niveles de colesterol. Las necesidades de insulina fueron de  $0,44 \pm 0,15$  U/kg de peso. En conclusión, el presente estudio demuestra las ventajas del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo II, puesto que se obtiene un adecuado control metabólico sin aumento significativo de peso, y con efectos beneficiosos en los lípidos.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus tipo II; Tratamiento con insulina; Índice de masa corporal; Hemoglobina glicosilada; Colesterol sérico; Triglicéridos séricos.

**ABSTRACT:** *The aim of this study was examine the clinical and metabolic effects of the insulin treatment in diabetes mellitus type II patients who were poorly controlled with oral antihyperglycemic agents. In this study 95 patients were included, with an age of  $59.8 \pm 9.0$  years and a diabetes evolution of  $9.6 \pm 5.8$  years. We studied the modifications in the body mass index, glycosilated hemoglobin, cholesterol and triglycerides concentration and calculated the insulin necessary to obtain the adequate glycemic control. Our results show that insulin does not increase significantly the body mass index. Insulin requeriments in our patients was  $0.44 \pm 0.15$  U/kg. Glycosilated hemoglobin decreased from  $9.7 \pm 1.4\%$  to  $8.0 \pm 1.1\%$ . Serum triglycerides decreased after the insulin treatment and no changes was observed in serum cholesterol levels. In conclusion this study demonstrate the advantages of the insulin treatment in diabetes type II patients, that obtain and adecuated metabolic control without body mass index increment and beneficial effects on serum lipids.*

**KEY WORDS:** *Diabetes mellitus type II; Insulin treatment; Body mass index; Glycosilated hemoglobin; Serum cholesterol; Serum triglycerides.*

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo II es conseguir el mejor control glucémico sin ocasionar efectos adversos que comprometan la seguridad del paciente. Según los criterios del Consenso Europeo para la Diabetes Tipo II, se debe conseguir una glucemia basal inferior a 140 mg/dl, postprandial inferior a 180 mg/dl y una hemoglobina A1C inferior a 7,5%<sup>(1)</sup>. Todo ello con el objeto de evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas de la enfermedad.

La mayor parte de los pacientes son tratados con fármacos hipoglucemiantes orales cuando la dieta por sí sola no es capaz de conseguir la normalización de la glucemia. A pesar de ello es conocido que una parte de los pacientes tratados con fármacos orales van a presentar un fracaso secundario a los mismos que se estima entre el 5 y 10% anual, siendo únicamente el 50% de los pacientes que al cabo de 10 años de enfermedad los que pueden ser todavía controlados con estos fármacos<sup>(2)</sup>. Cuando se produce esta circunstancia es cuando se inicia el tratamiento con insulina con el objetivo de disminuir

las complicaciones hiperglucémicas, disminuyendo la glucemia y mejorando la dislipemia que acompaña a este mal control<sup>(3,4)</sup>.

No obstante, no existe acuerdo en cuál es el régimen de administración de insulina más adecuado. Por un lado, puede inducir ganancia ponderal en pacientes ya obesos, o por otro lado, aumenta los niveles de insulinemia, que puede tener su importancia, dado que la hiperinsulinemia se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis<sup>(5,6)</sup>. Además, hay que tener en cuenta el mayor riesgo de hipoglucemias cuando se trata a los pacientes con insulina. En los últimos tiempos, y en relación con este último aspecto comentado se han propuesto regímenes terapéuticos que combinan la utilización de insulina con diferentes tipos de fármacos hipoglucemiantes orales<sup>(7)</sup>, los más frecuentemente utilizados son las sulfonilureas.

El objetivo del presente estudio es analizar clínica y metabólicamente a los pacientes con diabetes tipo II en los que se decide el tratamiento con insulina y evaluar los cambios que se producen en estos pacientes tras el inicio del tratamiento insulínico.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado un grupo de 95 pacientes con diabetes mellitus tipo II, diagnosticados según los criterios de la OMS<sup>(8)</sup> que presentan un fracaso secundario a fármacos hipoglucemiantes orales y han requerido de terapia con insulina, con una edad media de  $59,8 \pm 9,0$  años, de los cuales 43 eran hombres y

**TABLA I VALORES DE EDAD, TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, HbA1c, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS. LOS VALORES EXPRESAN LA MEDIA  $\pm$  DESVIACIÓN ESTÁNDAR**

	<i>Pre-insulina</i>	<i>Post-insulina</i>
Edad (años)	$59,8 \pm 9,0$	—
Años de evolución	$9,6 \pm 5,8$	—
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27,5 \pm 4,3$	$28,7 \pm 4,5$ , NS
HbA1c	$9,7 \pm 1,4$	$8,0 \pm 1,1^*$
Colesterol (mg/dl)	$231,2 \pm 39,8$	$222,5 \pm 37,0$ , NS
Triglicéridos (mg/dl)	$181,2 \pm 105,5$	$149,3 \pm 60,6^*$

\* *Significativamente diferente ( $p < 0,01$ ).*

52 mujeres. Este grupo se ha estudiado en dos momentos diferentes; en primer lugar, previamente a la insulinización (pre-insulina) y posteriormente, entre 6 meses y 1 año de tratamiento con insulina (post-insulina). El tratamiento insulínico seguido fue en la mayoría de los pacientes una pauta de dos dosis de insulina de acción intermedia (NPH).

En todos los pacientes se evalúa el tiempo de evolución de la diabetes desde el momento del diagnóstico, los años transcurridos desde el mismo hasta el inicio del tratamiento con insulina, el índice de masa corporal (IMC  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), la hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol, triglicéridos y los requerimientos de insulina.

Se comparan los cambios derivados de la introducción del tratamiento con insulina en los pacientes con fracaso secundario a fármacos hipoglucemiantes orales. Los datos se expresan como la media  $\pm$  la desviación estándar y la realización de las comparaciones se realiza mediante la aplicación de un test de «t» de Student.

#### RESULTADOS

En los pacientes estudiados el fracaso secundario a los fármacos hipoglucemiantes orales y en concreto a las sulfonilureas se produjo a los  $9,6 \pm 5,8$  años de evolución de la enfermedad, presentando los pacientes una edad media de  $59,8 \pm 9,0$  años.

Tras el inicio del tratamiento con insulina en los pacientes que presentan un fracaso secundario a los anti-diabéticos orales, se aprecia una notable mejoría en el control metabólico pasando de una HbA1c media de  $9,8 \pm 1,4\%$ , que presentan los pacientes antes del tratamiento con insulina, a  $8,04 \pm 1,1\%$  (Tabla I). No se objetiva un cambio significativo en el valor medio de los niveles de colesterol con el tratamiento con insulina como queda reflejado en la tabla. El nivel de triglicéridos de los pacientes con fracaso secundario a fármacos hipoglucemiantes orales fue de  $181 \pm 92$  mg/dl, valor significativamente superior a los que muestran los pacientes tras la insulinización que fue de  $149 \pm 60$  mg/dl (Tabla I).

Los pacientes tratados con insulina tienen unos requerimientos medios de  $0,44 \pm 0,15$  unidades de insulina por kg de peso.

En el grupo de pacientes estudiados no se han observado diferencias dependientes del sexo para los diferentes parámetros evaluados en el presente trabajo, de forma que, tanto hombres, como mujeres se comportan de forma semejante en nuestro medio frente a la diabetes tipo II.

## DISCUSIÓN

Está ya aceptado que en la diabetes tipo II existe, por un lado, una resistencia a la acción de la insulina, y por otro lado, una deficiencia insulínica y que ambas alteraciones contribuyen de forma variable en los pacientes diabéticos<sup>(9,10)</sup>. El fracaso de la terapia con fármacos hipoglucemiantes orales, y especialmente los del tipo sulfonilureas se debe al progresivo deterioro de la célula  $\beta$  con el consiguiente déficit de la secreción de insulina<sup>(11,12)</sup>. Los resultados del presente estudio demuestran que en nuestro medio se produce el fracaso secundario a los fármacos orales tras unos 10 años de evolución de la enfermedad como término medio; si bien el inicio del tratamiento con insulina se realiza demasiado tarde, cuando los indicadores del control metabólico tales como la HbA1c ya se encuentran excesivamente elevados, lo cual viene a significar que el fracaso a las sulfonilureas pudiera ser algo anterior.

El inicio del tratamiento insulínico con la pauta de dos dosis de insulina intermedia al día consigue mejorar

notablemente el control glucémico de nuestros pacientes, además no se aprecia un aumento significativo en el índice de masa corporal, a diferencia de lo que ha sido referido por otros autores<sup>(12)</sup>.

En los últimos tiempos se ha postulado el tratamiento combinado de insulina y sulfonilureas en pacientes con fracaso secundario a estos fármacos en base a las ventajas que supondría en pacientes con resistencia a la acción de la insulina y el supuesto aumento de peso que se produce por el inicio de este tratamiento<sup>(13,14)</sup>.

En nuestro estudio los pacientes reciben como tratamiento dos dosis de insulina intermedia NPH, consiguiéndose una mejoría notable del control metabólico, que se alcanza con una cantidad de insulina de 0,44 U/kg de peso al día, comparables a la mayoría de estudios publicados<sup>(16)</sup>, aunque sensiblemente inferiores a otros<sup>(17)</sup>. Además hay que tener en cuenta que el tratamiento combinado resulta más costoso económicamente que la utilización de la insulina solo<sup>(16)</sup>. Dado que en nuestros pacientes no se ha demostrado un aumento significativo del índice de masa corporal tras la insulinización, así como tampoco existe una gran insulín-resistencia, la terapia combinada no aportaría las ventajas que de ella cabría esperar. Estudios recientes parecen recomendar la terapia combinada en aquellos diabéticos que requieren más de 0,5 U/kg/día<sup>(17)</sup>.

Nuestros pacientes muestran mejoría en el perfil lipídico, apreciándose una disminución significativa de los triglicéridos, hecho que se produce en la mayoría de estudios; en cambio, no se modifican los de colesterol total, a dife-

rencia de lo referido en estudios realizados previamente<sup>(18)</sup>.

En conclusión, nuestro estudio demuestra de forma clara las ventajas del inicio del tratamiento con insulina puesto que se consigue un adecuado control metabólico sin aumento significativo de peso, ni grandes requerimientos de insulina, si bien en nuestra opinión, el mismo debiera iniciarse con mayor antelación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J, Krans HMJ (eds). for de European NIDDM Policy Group. *A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)*. 2nd edition. Mainz: Kirchheim, 1993.
2. Grich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1231-1245.
3. Lindstrom T, Arqvist HJ, Olsson AG. Effect of different insulin regimens on plasma lipoprotein and apolipoprotein concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; **81**: 137-144.
4. Bagdade JD, Buchanan WE, Kuusi T, Taskinen M-R. Persistent abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis* 1990; **10**: 232-239.
5. Montgomery BJ. High plasma insulin level a primer risk factor for heart disease. *JAMA* 1979; **241**: 1665.
6. Stout RW. The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and non-diabetics. *Diabetes* 1981; **30**(Suppl 2): 54-57.
7. Pugh JA, Wagner MJ, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulfonilurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 953-959.
8. World Health Organization. *WHO Expert*

- committee on diabetes mellitus. Second Report.* Geneva, World Health Org. 1985 (Tech. Rep. Ser., n° 727).
9. De Fronzo RA. The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a conclusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; **37**: 667-687.
  10. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yri-Järvinen H, Freymond D, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Bogardus C. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and across-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1215-1217.
  11. Olefsky JM. Pathogenesis of insulin resistance and hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1985; **79**: 1-7.
  12. Groop L, Schalin C, Franssila-Kallunki A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989; **87**: 183-190.
  13. Genuth S. Management of the adult onset diabetic with sulfonylurea drug failure. En: Karam JH (ed). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Diabetes Mellitus-Perspectives on Therapy*. Philadelphia: Saunders, 1992; 351-370.
  14. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Rysy L, Salo S, Seppala P. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1426-1433.
  15. Wolffenbuttel BHR, Sels JPJE, Rondas-Colbers CJWM, Menheere PPCA, Kruseman ACN. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996; **19**: 326-332.
  16. Cusi K, Cunningham GR, Comstock JP. Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; **18**: 843-851.
  17. Chow CC, Tsang LWW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; **18**: 307-314.
  18. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993; **16**: 21-31.

# Factores aterogénicos en adolescentes con diabetes mellitus insulino dependiente

P. Otero, E. Herrera, B. Bonet

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad San Pablo-CEU.

*Correspondencia:* Dr. B. Bonet, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Urbanización Monte Príncipe, Ctra. de Boadilla, Km 5,300, 28668 Boadilla del Monte (Madrid)

*Aceptado:* Junio 1997

**RESUMEN:** La arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares (ECV) secundarias a la misma constituyen la principal causa de mortalidad en los individuos diabéticos, apareciendo ésta a una edad mucho más temprana que en la población no diabética.

**Objetivos:** estudiar en adolescentes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de ECV, incluyendo: perfil de lipoproteínas, susceptibilidad de las LDL a oxidarse y niveles de vitaminas A y E.

**Métodos:** Se estudiaron adolescentes con DMID (15 varones y 19 mujeres) y controles no diabéticos (15 varones y 17 mujeres). Los valores de colesterol y triglicéridos en plasma y HDL fueron valorados utilizando métodos enzimáticos. El colesterol en LDL fue calculado utilizando la fórmula de Friedewald. La susceptibilidad de las LDL a oxidarse fue determinada siguiendo la formación de dienos conjugados en LDL incubadas en  $\text{Cl}_2\text{Cu}$  (2 mM). Las vitaminas A y E fueron valoradas utilizando un método de HPLC.

**Resultados y conclusiones:** Los adolescentes con DMID presentaron unos niveles de colesterol y triglicéridos en plasma y de colesterol en LDL y HDL similares a los observados en controles de su mismo sexo. La susceptibilidad de sus LDL a oxidarse fue prácticamente la misma que en individuos controles. Adolescentes con DMID presentaron unos niveles plasmáticos de vitaminas A y E inferiores a los observados en controles de su mismo sexo. Estos menores niveles de vitaminas antioxidantes podrían estar relacionados con el elevado riesgo de desarrollar ECV observada en los individuos con DMID.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus insulino dependiente; Arterioesclerosis; Vitaminas A y E; Adolescentes.

**ABSTRACT:** Cardiovascular diseases (CVD) secondary to atherosclerosis are the leading cause of death among subjects with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). They also develop these diseases at an earlier age than the non diabetic subjects.

**Objectives:** to determine risk factors involved in the development of atherosclerotic diseases, in adolescents with IDDM, including: lipoprotein profile, LDL susceptibility to oxidation and plasma levels of vitamin A and E.

**Methods:** Adolescents with IDDM (15 males and 19 females) and non diabetic controls (15 males and 17 females) were studied. Plasma cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol were determined using commercially available enzymatic assays. LDL cholesterol was calculated following the Friedewald's formula. LDL susceptibility to oxidation was determined following the formation of conjugated dienes in LDL submitted to oxidation with  $\text{CuCl}_2$ . Vitamin A and E in plasma were determined by HPLC.

**Results and conclusions:** Adolescents with IDDM had plasma cholesterol and triglycerides levels and HDL and LDL cholesterol similar to the values found in control subjects of the same sex. Besides, no differences were found between IDDM and control subjects in the lag phase and the slope in the formation of conjugated dienes in LDL submitted to oxidation. In contrast, plasma concentration of vitamin A and E were lower in subjects with IDDM than in controls. The lower levels of vitamin A and E found in IDDM subjects may play a role in the high risk for developing CVD observed in them.

**KEY WORDS:** Insulin dependent diabetes mellitus; Atherosclerosis; Vitamin A and E; Adolescents.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) secundarias a la arteriosclerosis constituyen la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)<sup>(1-3)</sup>. De hecho, a los 50 años,

cerca de un 35% de estos individuos fallecen como consecuencia de dichas enfermedades<sup>(1,3)</sup>.

La oxidación de LDL parece desempeñar un papel fundamental en el proceso arteriosclerótico<sup>(4-7)</sup>. Numerosos estudios experimentales han puesto de manifiesto que la oxidación de



LDL puede desencadenar la mayor parte de los fenómenos que parecen tener lugar en la formación de la placa de ateroma, incluyendo el acúmulo de colesterol, citotoxicidad, retención de monocitos, liberación de factores inflamatorios,..<sup>(4-7)</sup>. Estudios epidemiológicos han asociado un mayor consumo de antioxidantes, tales como vitaminas A, E y C, con un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares<sup>(8-11)</sup>. Recientemente, un estudio prospectivo ha demostrado que la administración de vitamina E disminuye la tasa de mortalidad en individuos con enfermedades cardiovasculares secundarias a la arteriosclerosis<sup>(12)</sup>.

En individuos adultos con DMID se han observado diferentes alteraciones que podrían dar lugar a un aumento en el estrés oxidativo y, por lo tanto, a una mayor oxidación de sus lipoproteínas. Así, se han observado bajos niveles plasmáticos de antioxidantes<sup>(13,14)</sup>, alta concentración de peróxidos de lípidos<sup>(15)</sup> y una elevada susceptibilidad de sus lipoproteínas a oxidarse<sup>(13,16)</sup>. Resultados similares se han observado en animales experimentales<sup>(17-19)</sup>. Sin embargo, prácticamente no existen datos sobre la presencia de estos cambios en las primeras décadas de vida en individuos con DMID, a pesar de la enorme trascendencia que podría tener la detección precoz de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en jóvenes diabéticos, lo cual nos permitiría desarrollar formas de intervención para prevenirlas.

El objetivo del presente estudio fue determinar en adolescentes con DMID diferentes parámetros relacionados con el estrés oxidativo, asociados con un mayor riesgo de desarrollar ECV.

## MÉTODOS

### Sujetos estudiados

Los individuos diabéticos estudiados procedían de la consulta de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús. Ninguno de los sujetos estudiados presentaba complicaciones secundarias a la diabetes en el momento de realizar el estudio. Todos tenían un desarrollo puberal superior al estadio III de Tanner en el momento de llevar a cabo el estudio. La muestra de sangre se obtuvo en una de las extracciones realizadas periódicamente para la determinación de hemoglobina glicosilada, las cuales en ese hospital se llevan a cabo trimestralmente. El grupo control estaba constituido por voluntarios, estudiantes universitarios sanos. En todos los grupos la sangre se extrajo por la mañana tras 10-12 horas de ayuno, y se recogió en EDTA (1 mg/mL de sangre).

### Aislamiento de las lipoproteínas

Las LDL fueron aisladas a partir de plasma procedente de sangre recogida en EDTA (1 mg/mL), mediante ultracentrifugación con un rotor vertical (NVT65, Beckman, Madrid, España) a 50.000 rpm, durante 1 hora, según el método descrito por Chung y cols.<sup>(20)</sup>. La determinación de la susceptibilidad de las LDL a oxidarse se realizó el mismo día de su extracción.

### Determinación de la susceptibilidad de las LDL a oxidarse

La formación de dienos conjugados

se llevó a cabo según el método descrito por Esterbauer y cols.<sup>(21)</sup>. Brevemente, tras el aislamiento de las LDL, éstas fueron filtradas a través de una columna de Sephacryl-400 (Pharmacia LKB, Biotechnology Inc., Madrid, España) para eliminar el EDTA. Tras la determinación de la concentración de proteínas, según el método de Lowry<sup>(22)</sup>, se tomaron alícuotas de 0,1 mg de proteína de LDL/mL, disueltas en tampón fosfato pH: 7,4 (PBS), y tras añadir  $\text{CuCl}_2$  (2  $\mu\text{M}$ ) se transfirieron a una cubeta de cuarzo, iniciándose la incubación a 37°C. Se leyó la absorbancia a 234 nm cada 10 minutos durante 8 horas o hasta que la fase de formación de dienos conjugados alcanzase una meseta. La duración de la fase latente se calculó en función del tiempo transcurrido desde la adición del  $\text{CuCl}_2$  y el momento en que se inicia la propagación de la formación de alenos conjugados. Este momento se estima gráficamente en la intersección con el eje de abscisas de una línea vertical trazada a partir del punto de unión entre una recta que sigue la primera fase de lecturas, que comprende el período de formación lenta de los dienos conjugados y otra trazada a partir de la fase de aumento rápido de los mismos.

La concentración en plasma de colesterol total, triglicéridos y HDL se determinaron utilizando Kits comerciales (Triglycerides Enzymatic Trinder Method, Menarini Diagnostics, Florence, Italy, Cholesterol H.F. Enzymatic Trinder Method, Menarini Diagnostics and HDL-Cholesterol/Cholesterol, Boehringer, Mannheim, Germany, respectivamente). El colesterol en LDL se calculó siguiendo la fórmula de Friedewald.

Las vitaminas E y A en plasma se

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

Nº individuos estudiados	Diabéticos		Controles	
	Varones (15)	Mujeres (19)	Varones (15)	Mujeres (17)
Edad	14,88 ± 0,52	13,20 ± 0,43	19,93 ± 0,41	19,82 ± 0,21
Tiempo de evolución de la diabetes	2,5 ± 0,64	2,76 ± 0,36	–	–
Fructosamina (µM/L)	404,6 ± 20,9	368,7 ± 17,2	–	–
HbA1c (%)	8,72 ± 0,4	8,44 ± 0,4	–	–

TABLA II NIVELES EN PLASMA DE TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL TOTAL EN LDL Y HDL (MG/DL)

Nº individuos estudiados	Diabéticos		Controles	
	Varones (15)	Mujeres (19)	Varones (15)	Mujeres (17)
Triglicéridos plasmáticos	55,39 ± 4,32	61,60 ± 4,36	70,56 ± 7,66	57,83 ± 4,18
Colesterol plasmático	172,11 ± 6,40	186,76 ± 7,67	172,47 ± 7,72	195,80 ± 7,33
LDL-C	108,73 ± 5,33	118,38 ± 6,61	113,04 ± 6,43	126,28 ± 7,09
HDL-C	47,85 ± 2,78	56,07 ± 2,95	45,32 ± 2,81	57,95 ± 3,32*

\*Varones vs mujeres (\*:p < 0,05).

determinaron mediante HPLC siguiendo métodos previamente descritos en nuestro laboratorio<sup>(23,24)</sup>. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se valoró mediante HPLC, con un coeficiente de variación interensayo de 1-1,5% y los resultados se expresan como porcentaje de la hemoglobina total. La fructosamina se valoró utilizando un kit comercial (Fructosamine, Hoffmann-La Roche AG, Basilea, Suiza).

### Análisis estadístico

Se presenta la media ± error estándar de los diferentes grupos experimentales. La significatividad de las diferencias entre los distintos grupos se determinó mediante el análisis de la varianza y el test de Tuckey, utilizan-

do el programa Systat (Systat Inc. Evanston, Ill., USA).

### RESULTADOS

Los sujetos diabéticos eran más jóvenes que los controles, y no se observaron diferencias entre varones y mujeres en la edad ni en el tiempo de evolución de la diabetes (Tabla I). Los niveles de HbA1c y fructosamina, sólo fueron determinados en sujetos con DMID, no observándose diferencias entre individuos de sexo diferente (Tabla I). Como cabría esperar, los valores fueron superiores a los considerados normales en individuos no diabéticos (4-6% en el caso de la HbA1c y 185-271 µM/L en el de fructosamina).

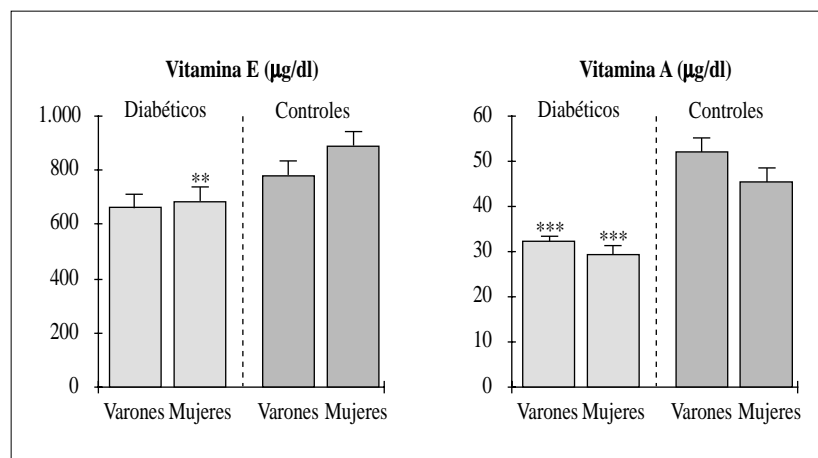
Perfil lipoproteico. Los niveles de colesterol total, triglicéridos y de colesterol en las diferentes fracciones de lipoproteínas fueron similares en los individuos diabéticos y en los controles del mismo sexo (Tabla II). Como era de esperar, en los controles, el colesterol en HDL era significativamente más bajo en los varones que en las mujeres (Tabla II). En el grupo de diabéticos, aunque la tendencia era similar, estas diferencias entre los dos sexos no alcanzaron valores estadísticamente significativos (Tabla II).

Los niveles plasmáticos de vitaminas A y E en individuos con DMID fueron inferiores a los hallados en controles de su mismo sexo (Fig. 1), siendo las diferencias estadísticamente significativas para la vitamina A, tanto en varones, como en mujeres y sólo para éstas en el caso de la vitamina E.

En cuanto a las cinéticas de oxidación de las LDL, no se hallaron diferencias en la fase latente ni en la pendiente de formación de dienos conjugados entre los valores hallados en LDL de individuos diabéticos y los controles (Tabla III).

### DISCUSIÓN

En el presente estudio no se observaron diferencias significativas entre la susceptibilidad a oxidarse de las LDL aisladas a partir de adolescentes con DMID y las de individuos sanos de edad ligeramente superior. Este resultado contrasta con otros de la bibliografía<sup>(13,16)</sup>, en que se encontró una mayor susceptibilidad a oxidarse en las LDL aisladas de individuos diabéticos. En estos estudios se seleccionaron suje-



**Figura 1.** Concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E en los diferentes grupos experimentales. Las vitaminas A y E fueron determinadas mediante HPLC según se ha descrito en la sección de métodos. \*: individuos con DMID vs controles. \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

**TABLA III FASE LATENTE Y PENDIENTE EN LA FORMACIÓN DE DIENOS CONJUGADOS EN LDL OXIDADA «IN VITRO»**

Nº individuos estudiados	Diabéticos		Controles	
	Varones (14)	Mujeres (15)	Varones (13)	Mujeres (13)
Fase				
Latente (min)	129,0 ± 13,8	108,7 ± 10,4	115,7 ± 12,6	113,6 ± 12,9
Pendiente	163,1 ± 12,7	200,3 ± 13,0	182,0 ± 25,4	172,3 ± 13,5

*La oxidación de LDL fue iniciada mediante la adición de  $\text{CuCl}_2$  en el medio, según se ha descrito en la sección de métodos. Se determinó la fase latente relacionada con la susceptibilidad de las LDL a oxidarse y la pendiente (índice de la velocidad de propagación de la oxidación de las LDL).*

tos adultos, con varios años de evolución de la diabetes y un mal control metabólico, con niveles de HbA1c muy superiores a los de los adolescentes del presente estudio<sup>(13,16)</sup>. Estas diferencias en la edad y el grado de control metabólico, podrían explicar la discrepancia con los resultados del presente estudio.

Los niveles plasmáticos de vitamina A en individuos con DMID fueron claramente inferiores a los hallados en controles, lo cual concuerda con lo observado por otros autores en situa-

ciones similares<sup>(25,26)</sup> o en el animal experimental diabético<sup>(27)</sup>. Las razones de esta menor concentración plasmática de vitamina A es desconocida, pero posiblemente esté relacionada con los menores niveles de proteína transportadora de retinol observada en sujetos con DMID<sup>(25)</sup>. Los efectos de estos bajos niveles de vitamina A que presentan los individuos diabéticos son desconocidos en la actualidad, si bien no alcanzan valores que se consideran indicativos de déficit de vitamina A<sup>(28)</sup>.

Asimismo, los niveles plasmáticos

de vitamina E, otro potente antioxidante, también aparecen disminuidos en individuos con DMID. Nuevamente, ello podría suponer un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en estos sujetos, ya que se sabe que unos bajos niveles de vitamina E están asociados con un mayor riesgo de desarrollar ECV<sup>(8-11)</sup>. Esto posiblemente es debido a que la vitamina E constituye el principal y más eficaz antioxidante de lípidos que existe en el organismo<sup>(29-31)</sup>, por lo que su menor concentración debe disminuir la resistencia a la oxidación de lípidos, entre ellos los de LDL. Esta interpretación contrasta con la normal susceptibilidad a la oxidación que hemos encontrado «in vitro» en las LDL de los sujetos diabéticos, pero los menores niveles de vitamina E apuntan a que dicha susceptibilidad «in vivo» podría estar disminuida. De todas formas la falta de respuesta de las LDL «in vitro» sugiere que el grado de estrés oxidativo que puedan tener estos sujetos diabéticos es relativamente bajo, de acuerdo a su aceptable control metabólico y corto tiempo de evolución. Es curioso destacar aquí que la menor concentración de vitaminas antioxidantes en los sujetos estudiados es especialmente manifiesta en las mujeres y no en los varones. Aunque desconocemos la causa de esta diferencia entre sexos, podría relacionarse con el elevado riesgo de padecer ECV observada en las mujeres diabéticas<sup>(1-3,32)</sup>.

Como era de esperar, el perfil lipoprotéico de los sujetos con DMID fue similar al hallado en controles de su mismo sexo. Estos resultados están de acuerdo con diversos estudios clínicos, donde no se han observado diferencias

entre sujetos con DMID y controles en la concentración de colesterol total y en el de las diferentes fracciones de lipoproteínas<sup>(33,34)</sup>. De hecho, su mayor riesgo de padecer ECV parece estar basado más en su mayor grado de estrés oxidativo<sup>(35,36)</sup> que en una alteración de su perfil lipoproteico.

En resumen, en el presente trabajo hemos puesto de manifiesto en individuos jóvenes con DMID, una disminución en la concentración plasmática de vitaminas A y E, que podría estar relacionada con el mayor riesgo de desarrollar ECV. Estos resultados junto con los hallados por otros autores sugieren la necesidad de desarrollar estudios clínicos, donde se determine la incidencia de ECV en individuos diabéticos tratados con antioxidantes.

#### AGRADECIMIENTOS

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a la sección de Endocrinología y al servicio de Bioquímica del Hospital del Niño Jesús. También queremos mostrar nuestro especial agradecimiento a la Sra. Alicia Blázquez por su colaboración en la obtención de las muestras. Este estudio ha sido financiado con fondos del FIS (94-0398).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland S, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Khan CR. Magnitud and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-independent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 750-755.
- García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974; **23**: 105-111.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1390-1398.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond Cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; **320**: 915-924.
- Steinbrecher UP, Zhang H, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radical Biol Med* 1990; **9**: 155-168.
- Rosenfeld ME, Khoo JC, Miller E, Parthasarathy S, Palinski W, Witztum JL. Macrophage-derived Foam cells Freshly Isolated from Rabbit Atherosclerotic Lesions Degrade Modified Lipoproteins, Promote Oxidation of Low Density Lipoproteins, and Contain Oxidation-specific Lipid-Protein Adducts. *J Clin Invest* 1991; **87**: 90-97.
- Trevor-Malden L, Chait A, Raines EW, Ross R. The Influence of Oxidatively Modified Low Density Lipoproteins on Expression of Platelet-derived Growth Factor by Human Monocyte-derived Macrophages. *J Biol Chem* 1991; **266**: 13901-13908.
- Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 326S-334S.
- Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver M. F., Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991; **337**: 1-5.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the Risk of Coronary Disease in Women. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1444.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Golditz GA, Willett WC. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1450.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Brown MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; **347**: 781-786.
- Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. Reduced plasma peroxy radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes* 1994; **43**: 1010-1014.
- Cunningham JJ, Ellis SL, McVeigh KL, Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism* 1991; **40**: 146-149.
- Sato y, Hotta N, Sakamoto N, Matsuoka S, Ohishi N, Yagi K. Lipid peroxide levels in plasma of diabetic patients. *Chem Med* 1979; **21**: 104-107.
- Bonet B, Knopp RH. *Accelerated LDL oxidation in diabetic gestation*. 2nd Internat Graz Symp on Gestational Diabetes 1992 (Abstract).
- Jain SK, Levine SN, Duett J, Hollier B. Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Metabolism* 1990; **39**: 971-975.
- Morel DW, Chisolm GM. Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity. *J Lipid Res* 1989; **30**: 1827-1834.
- Jain SK, Levine SN, Duett J, Hollier B. Reduced vitamin E and increased lipofuscin products in erythrocytes of diabetic rats. *Diabetes* 1991; **40**: 1241-1244.
- Chung BH, Segrest JP, Ray MJ, Brunzell JD, Hokanson JE, Kraus RM, Beaudrie K, Cone JT. Single vertical spin density gradient ultracentrifugation. *Methods in Enzymology* 1986; **128**: 181-209.

21. Esterbauer H, Strieg G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Rad Res Comm* 1989; **6**: 67-75.
22. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; **193**: 265-275.
23. Viana M, Barbas C, Bonet B, Bonet MV, Castro M, Fraile MV, Herrera E. In vitro effects of a flavonoid-rich extract on LDL oxidation. *Atherosclerosis* 1996; **123**: 83-91.
24. Cuesta D, Castro M. Simultaneous measurement of retinol and alfa-tocopherol in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography* 1986; **380**: 145-149.
25. Basu TK, Tze WJ, Leichter J. Serum vitamin A and retinol-binding protein in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 329-331.
26. Krempe M, Ranganathan S, Ritz P, Morin M, Charbonnel B. Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (Noninsulin-dependent) adult diabetic patients. *Internat J vit Nutr Res* 1991; **61**: 38-42.
27. Tuitoek PJ, Ziari S, Tsin ATC, Rajotte RV, Suh M, Basu TK. Streptozotocin-induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A (retinol). *Br J Nutr* 1996; **75**: 615-622.
28. Sommer A, West KP. *Vitamin A deficiency. Health, survival and vision*. New York: Oxford University Press. 1996.
29. Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; **345**: 170-175.
30. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G and Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 314S-321S.
31. Burton GW and Traber MG. Vitamin E: Antioxidant Activity, Biokinetics, and Bioavailability. *Annu Rev Nutr* 1990; **10**: 357-382.
32. Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; **265**: 627-631.
33. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1992; **15**: 886-894.
34. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; **28**: 613-628.
35. Baynes JW. Perspectives in diabetes. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; **40**: 405-412.
36. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; **19**: 257-267.

# Estudio de la tolerancia digestiva a la acarbosa en 202 pacientes con DM tipo II

J. Zurro Hernández<sup>1</sup>, P. Ergueta Martín<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> I. Fernández Martínez<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> C. Hinojosa Mena-Bernal<sup>2</sup>, A. Villar Bonet<sup>1</sup>, E. González Sarmiento<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid.

Correspondencia: José Zurro Hernández, Servicio de Endocrinología, 10ª Planta, Hospital Universitario, C/ Ramón y Cajal 5, 47005 Valladolid.

Aceptado: Octubre 1997

**RESUMEN:** La acarbosa, inhibidor de las alfa-glucosidasas, disminuye los niveles de glucemia e insulinemia postprandial, mejorando el control de la diabetes, aunque presenta una serie de efectos secundarios, preferentemente a nivel gastrointestinal, que hemos pretendido evaluar.

Se realizó un estudio clínico en una población de 202 pacientes con DM tipo II, procedentes de las consultas de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Clínico de Valladolid. Todos ellos se encontraban sometidos a tratamiento con dieta o con dieta más antidiabéticos orales o insulina. Se les administró, de forma gradual, acarbosa por vía oral, hasta llegar a una dosis total de 150 ó 300 mg/día, según grado de control metabólico alcanzado.

El porcentaje de buena tolerancia gastrointestinal en el grupo tratado con 300 mg fue del 66,44%, de regular tolerancia el 5,86% y de intolerancia el 26,26%. En el tratado con 150 mg se obtuvo un 80% de buena tolerancia, un 12% de regular tolerancia y un 8% de intolerancia.

El grado de buena tolerancia obtenido, tanto con 300 como con 150 mg/día de acarbosa, en pacientes con DM tipo II hace que ésta pueda considerarse como una parte más del tratamiento en dichos pacientes, tanto asociada a la dieta, como a los antidiabéticos orales o a la insulina.

**PALABRAS CLAVE:** Acarbosa; DM tipo II; Tolerancia; Diarrea; Flatulencia.

**ABSTRACT:** The acarbose is an alpha-glucosidase inhibitor that produce significant reduction in postprandial glucose and insuline concentration, improving the glycemic control, although it has gastrointestinal adverse events that we have wanted to evaluate.

A total of 202 patients with DM type II from the Endocrinology and Internal Medicine consulting of the Clinic Hospital from Valladolid were entered into the study.

All of them were treated with diet alone or in combination with sulphonylurea or insulin therapy. Acarbose dosage was gradually initiated up to a total dosage of 150 or 300 mg/day, according to the glycemic control.

In the group treated with 300 mg/day of acarbose the good gastrointestinal tolerance was 66.44%, the regular gastrointestinal tolerance was 5.86% and the intolerance was 26.26%. In the group treated with 150 mg/day of acarbose the good gastrointestinal tolerance was 80%, the regular gastrointestinal tolerance was 12% and the intolerance was 8%.

The good tolerance obtained with 300 mg and 150 mg provides a useful addition to our therapeutic tools for the treatment of DM type II with diet alone or in combination with sulphonylurea or insulin therapy.

**KEY WORDS:** Acarbose; DM type II; Tolerance; Diarrhoea; Flatulence.

## INTRODUCCIÓN

Los hidratos de carbono se absorben lentamente a través del intestino delgado. Los no absorbidos pasan al intestino grueso, donde son metabolizados a ácidos grasos por acción de las bacterias intestinales.

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas entre ellos la acarbosa, al impedir la absorción de hidratos de carbono, disminuyen el nivel de la glucemia postprandial, así como el de insulinemia al ser menor el estímulo pancreático para

su secreción<sup>(1)</sup>. También parecen reducir la glucemia en ayunas<sup>(2)</sup>, lo que conlleva a una mejoría del control metabólico. Su acción sobre la insulina y péptido C en ayunas es limitada<sup>(3,4)</sup>.

La acarbosa está indicada en pacientes con DM tipo II, principalmente obesos, con hiperglucemia postprandial, hiperinsulinemia e insulinoresistencia, pudiendo asociarse a la dieta, a antidiabéticos orales o a insulina<sup>(5)</sup>.

Su efecto dura entre 4 y 6 horas, por lo que se administra junto con las comi-

TABLA I TOLERANCIA DIGESTIVA A LA ACARBOSA EN 202 PACIENTES CON DM TIPO II

Tratamiento	Buena tolerancia	Regular tolerancia		Intolerancia	
		Flatulencia	Diarrea	Flatulencia	Diarrea
152 (75,25%)					
Total pacientes con acarbosa (300 mg/día)	101 (66,44%)	10 (6,57%)	1 (0,65%)	8 (5,21%)	32 (21,05%)
50 (24,75%)					
Total pacientes con acarbosa (150 mg/día)	40 (80%)	4 (8%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)
72 (35,64%)					
Pacientes con acarbosa (300 mg) y sulfonilureas	50 (69,44%)	6 (8,33%)	0 (0%)	4 (5,55%)	12 (16,86%)
19 (9,40%)					
Pacientes con acarbosa (150 mg) y sulfonilureas	16 (84,21%)	2 (10,50%)	0 (0%)	1 (5,26%)	0 (0%)
10 (4,95%)					
Pacientes con acarbosa (300 mg) e insulina	5 (50%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)
6 (2,97%)					
Pacientes con acarbosa (150 mg) e insulina	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
70 (34,65%)					
Pacientes con acarbosa (300 mg) y dieta	46 (65,71%)	3 (4,28%)	1 (1,42%)	4 (5,71%)	16 (22,85%)
25 (12,36%)					
Pacientes con acarbosa (150 mg) y dieta	18 (72%)	2 (8%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)

das principales, masticándola con el primer bocado, dado su efecto de inhibición competitiva.

El objetivo del estudio es valorar la tolerancia gastrointestinal y la prevalencia de efectos secundarios de la acarbosa en una muestra de pacientes con DM tipo II procedentes de las consultas externas de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Clínico de Valladolid.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 202 pacientes diagnosticados de DM tipo II, 121 varones (60%) y 81 mujeres (40%), con una edad media de 60,49 años, IMC de 29,67% y tiempo de evolución de la diabetes igual o superior a 5 años. Los pacientes fueron tratados con acarbosa a dosis de 150 ó 300 mg/día, según el grado de compensación metabólica

alcanzado, valorado por perfil glucémico, durante un período de tiempo superior a 6 meses. La dosificación de acarbosa se hizo de forma progresiva, comenzando por 50 mg/día durante la primera semana y aumentando a razón de 50 mg semanales hasta alcanzar la dosis total. Los análisis hematológicos y bioquímicos no presentaban alteraciones significativas salvo las asociadas a la diabetes.

De los 202 pacientes, 152 (75,25%) estaban con dosis de acarbosa de 300 mg/día y 50 (24,75%) con 150 mg/día. De los tratados con 300 mg, 72 (34,6%) estaban, además, en tratamiento con sulfonilureas, 10 (4,95%) con insulina y 70 (34,6%) sólo con dieta. De los tratados con 150 mg, 19 (9,4%) tomaban sulfonilureas, 6 (2,97%) insulina y 25 (12,36%) realizaban sólo tratamiento dietético.

Los pacientes se clasificaron según las dosis de acarbosa administrada (150

ó 300 mg/día) y el grado de tolerancia digestiva a la misma, estableciéndose tres grupos: con buena tolerancia, regular tolerancia e intolerancia, valorándose en los dos últimos grupos, como efectos secundarios, la flatulencia y la diarrea.

El estudio estadístico de los resultados se realizó con el programa Epi-Info 6.0, mediante contraste de independencia de variables basado en chi-cuadrado, considerándose significativos valores con  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

De los 152 pacientes en tratamiento con 300 mg/día de arcabosa, e independientemente del tratamiento asociado, en 101 (66,44%) hubo buena tolerancia, 11 (5,86%) presentaron efectos secundarios, sin por ello abandonar el tratamiento, y 40 (26,26%) dejaron

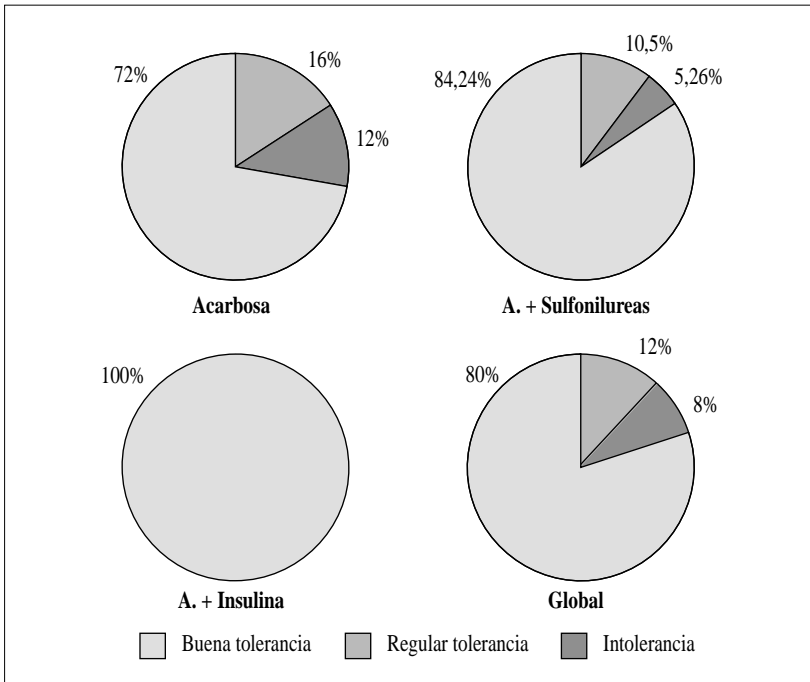


Figura 1. Pacientes tratados con acarbosa sola o asociada a otros fármacos (dosis de acarbosa: 150 mg).

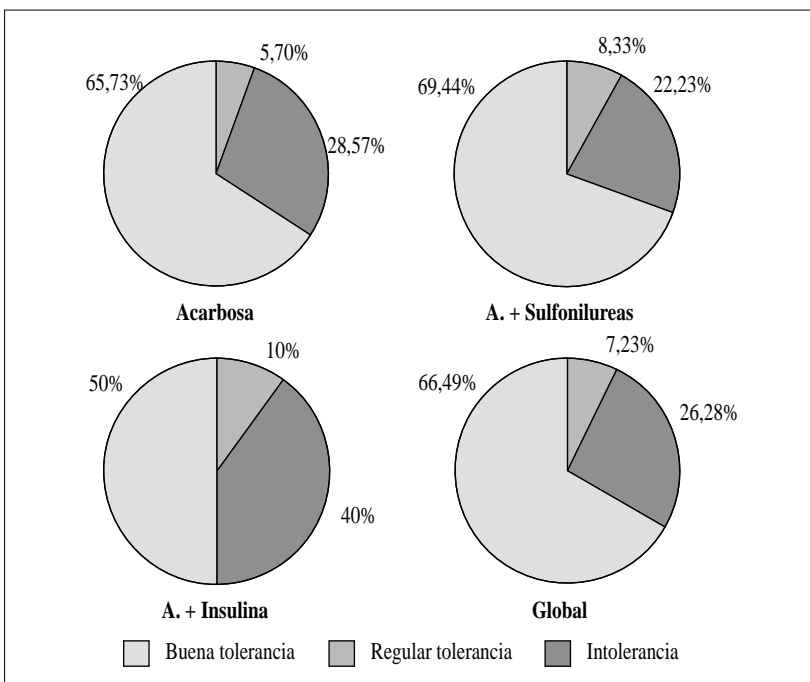


Figura 2. Pacientes tratados con acarbosa sola o asociada a otros fármacos (dosis de acarbosa: 300 mg).

(12%) manifestaron flatulencia o diarrea, y en 4 (8%) no fue posible continuar el tratamiento. La tolerancia, considerando los pacientes globalmente, fue significativamente mejor ( $p < 0,01$ ) en el grupo de los tratados con 150 mg de acarbosa.

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla I y en las figuras 1, 2 y 3 de forma más detallada y especificando dosis de acarbosa y medicación asociada al tratamiento.

### DISCUSIÓN

A diferencia de otros estudios, como el realizado por Hoffmann (estudio ESSEN)<sup>(6)</sup>, en el que la incidencia de efectos secundarios fue del 38%, por Robert F. Coniff<sup>(7)</sup> en el que el 76% de los pacientes presentaron flatulencia y el 33% diarrea; y por Markoff<sup>(1)</sup>, con un 32% de efectos secundarios tras 24 semanas de tratamiento; en este estudio el porcentaje global de tolerancia fue del 93%, incluyendo a aquellos pacientes que presentaron flatulencia y diarrea, que representaban un 13%, resultados similares a los encontrados por Spengler et al<sup>(8)</sup>, quienes no encontraron efectos adversos en el 80% de los pacientes, y Caspary<sup>(9)</sup>, que describe manifestaciones iniciales de flatulencia y meteorismo en el 55% de los pacientes y en el 20% de los placebos.

Esta diferencia entre estudios puede tener relación con una serie de hechos como son: la dosificación de la acarbosa y el tiempo de tratamiento, siendo menor la incidencia de efectos adversos gastrointestinales cuando la dosificación se hace progresivamen-

de tomar la medicación por intolerancia digestiva. En el grupo en trata-

miento con 150 mg/día de acarbosa, en 40 (80%) la tolerancia fue buena, 6



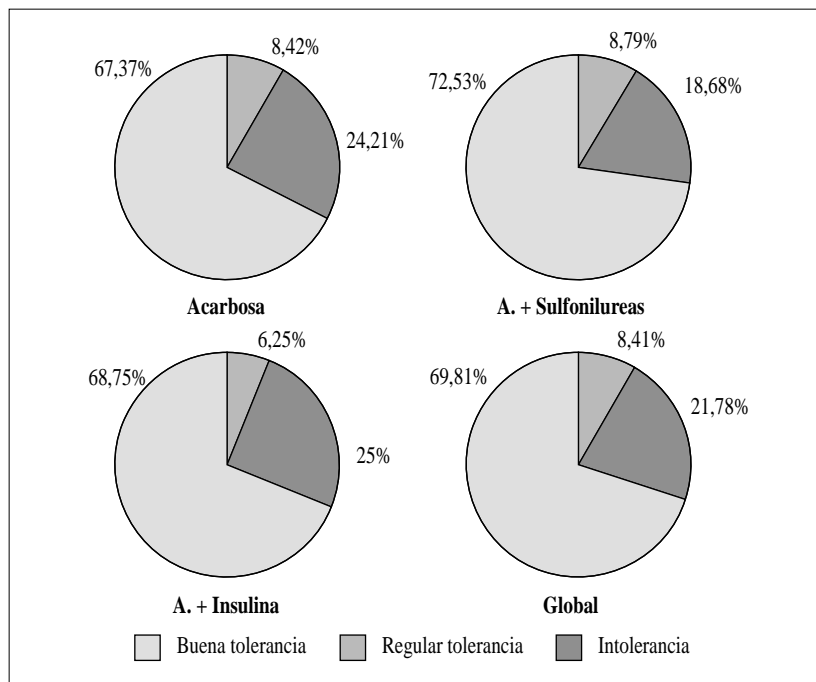


Figura 3. Pacientes tratados con acarbosa sola o asociada a otros fármacos (dosis independiente).

te, y cuanto mayor es el tiempo de tratamiento<sup>(10, 11)</sup>.

Otro factor, que probablemente influye en el control metabólico, es el porcentaje de hidratos de carbono de la dieta, siendo el valor de la HbA1c significativamente menor en los casos en que dicho porcentaje es superior al 50% de las calorías ingeridas.

La dosis media habitualmente utilizada es de 150 a 300 mg/día. Dosis superiores producen una alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, y un aumento reversible de transaminasas<sup>(12, 13)</sup>, que disminuye al reducir o suspender la medicación. Para evitar estos efectos o reducir su incidencia, la dosificación debe hacerse de forma progresiva, iniciando el tratamiento con 50 mg diarios durante la primera semana y aumentando a razón

de 50 mg semanales hasta alcanzar la dosis eficaz o bien hasta la aparición de efectos secundarios<sup>(13)</sup>.

En conclusión, en este estudio la tolerancia digestiva a la acarbosa, en pacientes con DM tipo II, ha sido buena, preferentemente en los pacientes tratados con 150 mg/día.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Markoff Hanefeld DSC. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; **14**: 732-737.
2. Spengler M, Cagatay M. Bewertung der wirksamkeit und verträglichkeit von acarbose durch anwendungsbeobachtung. *Diabetes Stoffw* 1992; **1**: 218.
3. Sasche G, Willms B. Effect of the alpha-

glucosidase inhibitors Bay-G 5421 on blood glucose control of sulphonilurea-treated diabetics. *Diabetologia* 1979; **17**: 287-290.

4. Scott RS, Knowles RL, Reaven DW. Treatment of poorly controlled non-insulin-dependent diabetic patients with acarbose. *Augt NZJ Med* 1994; **14**: 649-654.
5. Mehnert H. Diabetes mellitus und orale Antidiabetika. *Akt Pharmakol* 1994; **33**: 293.
6. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24 week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients (The ESSEN Study). *Diabetes Care* 1994; **17**: 561-566.
7. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB y cols. A double blind placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; **18**: 928-932.
8. Spengler M, Hansel G, Boehme K. Acarbose und glibenclamid bei type II diabetes. *Z Allgemeinmedizin* 1990; **66**: 606-610.
9. Caspary WF. Resorptions verzögerung als therapeutisches Prinzip in der Diabetes therapie. *Diabetes Stoffw* 1994; **3**: 245-247.
10. Aubell R, Boehme K, Berchtold P. Blood glucose concentrations and glycosuria during and after one year of acarbose therapy. *Arzneimittel Forsch/Drug Res* 1983; **33**: 1314-1318.
11. Raptis S, Dimitradis G, Hadjidakis D. Acarbose treatment in insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. En: Creutzfeldt W (ed). *Acarbose for the treatment of diabetes mellitus*. Berlin: Springer-Verlag, 1988; 141-555.
12. Jenkins DJA, Taylor RH, Goff DJ y cols. Scope and specificity of acarbose in stocoining carbohydrate absorption in man. *Diabetes* 1981; **30**: 951-954.
13. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacocynetic properties and therapeutic potential. *Drug* 1988; **35**: 214-243.

# Seguimiento a largo plazo de la efectividad de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y glibenclamida en pacientes con DM tipo II con fracaso secundario

A. Torres, T. Martín, F. Enciso, I. Serrano, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano

Servicio de Endocrinología. H.U. «Virgen Macarena». Sevilla.

Correspondencia: Alberto Torres Cuadrado, Casablanca 37, 41940 Tomares, Sevilla.

Aceptado: Octubre 1997

**RESUMEN: Objetivo.** Conocidos los problemas que pueden plantear la instauración y uso de la monoterapia insulínica en pacientes con DM tipo II y fracaso terapéutico a antidiabéticos orales (ADO), hemos querido valorar la eficacia y duración de la terapia combinada con insulina ultralenta y una sulfonilurea en este tipo de pacientes.

**Material y métodos.** Se han estudiado 30 pacientes adultos con DM tipo II de más de 5 años de duración ( $12,2 \pm 6,9$  años), con una edad media de  $53,9 \pm 7,1$  años (46-74) y aceptable cumplimiento dietético. Todos ellos estaban en tratamiento con dosis máximas de glibenclamida (15 mg/día) asociada a metformina (1.700 mg/día) y presentaban un empeoramiento en su control metabólico. Se sustituyó la biguanida por una única administración de insulina ultralenta nocturna según necesidades individualizadas, a una dosis que osciló entre 6-16 UI/24 h ( $19,29 \pm 4,16\%$  del peso corporal) hasta conseguir un adecuado control metabólico. Los parámetros evaluados en este estudio fueron autocontrol preingesta (GPI) y 2 horas postingesta (GPP) en las tres comidas principales (D-A-C), HbA1c, colesterol total (CT), triglicéridos (TGC), índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial sistólica (TAS), así como el tiempo de eficacia terapéutica. La comparación del tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba de la «t» de Student pareada.

**Resultados.** El tratamiento se consideró eficaz durante  $27,10 \pm 9,89$  meses (entre 10 y 55 meses). Se encontró una mejoría, significativamente estadística, en todos los parámetros estudiados, salvo en la tensión arterial.

**Conclusiones.** En nuestra revisión la terapia combinada de sulfonilureas más insulina ultralenta nocturna constituyó una buena alternativa al tratamiento insulínico convencional, se logró una optimización de los controles glucémicos y de HbA1c durante un considerable período de tiempo y se evitó la incomodidad de varias inyecciones al día y los riesgos de una excesiva insulización.

**PALABRAS CLAVE:** DMNID; Fracaso a antidiabéticos orales; Terapia combinada; Insulina ultralenta nocturna.

**ABSTRACT: Objective.** A variable percentage of non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients do not respond to oral hypoglycemic agents. The treatment with insulin monotherapy in this patients can produced complications. Then, we have investigate the efficiency and long-term metabolic effects of combined therapy with ultralente insulin and sulphonylurea in NIDDM patient with failure to oral hypoglycemic agents (OHA).

**Material and methods.** 30 NIDDM adult patient were studied. The disease-time was more than 5 years ( $12.2 \pm 6.9$  years), with a mean age of  $53.9 \pm 7.1$  years (46-74) and acceptable dietetic accomplishment. All of them had failed to respond to therapy with maximal dose of glibenclamide (15 mg/day) associate to phenformin (1,700 mg/day). After a basal evaluation, the patients continued their glibenclamide dosage, with the adition of ultralente insulin in a single dose administered at night, according to individualized requirements, with average dose between 6-16 UI/24 h ( $19.29 \pm 4.16\%$ ) of the body weight). The treatment was continued until obtaining a suited metabolic control. The parameters evaluated in this study were blood glucose concentration (fasting and postprandial) in breakfast, lunch and dinner, glycosilated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, body mass index and systolic blood pressure as well as the therapeutic efficiency time. Statistical evaluation was carried out using the Student's test for paired data.

**Results.** Good long-term glycemetic control ( $27.10 \pm 9.89$  months, between 10 and 55 months) can be achieved with combined therapy. There was a significantly improvement in all of the parameters studied, unless in blood pressure, that did not change.

**Conclusions.** Combined therapy with sulphonylurea and nocturnal ultralente insulin constituted a good alternative to the conventional insulin therapy. A improvement in blood glucose concentrations and glycated hemoglobin was achieved during a long-term and the problem of the inconvenience of several insulin doses in day and the risks of an hyperinsulinemia was avoided.

**KEY WORDS:** NIDDM; Failure to oral hypoglycemic agents; Combined therapy; Nocturnal ultralente insulin.

## INTRODUCCIÓN

El fracaso secundario a antidiabéticos orales (ADO), bien por agotamiento de la célula beta pancreática, bien por aumento de la resistencia insulínica o por ambas<sup>(1,2)</sup> es un evento muy frecuente en la evolución de los pacientes con diabetes mellitus no insulínica (DMNID) que obliga al uso de terapia insulínica. Aparte del frecuente rechazo que suele provocar por parte del paciente la instauración y uso de la monoterapia insulínica, ésta no está exenta de problemas como hipoglucemias<sup>(3,4)</sup>, ganancia ponderal<sup>(4,5-8)</sup>, hiperinsulinemia<sup>(3-5)</sup> y alteraciones en el metabolismo lipídico. También, aunque no esté aceptado por todos los autores<sup>(9)</sup>, la hiperinsulinemia, en sí misma, puede ser un factor de riesgo cardiovascular<sup>(10-12)</sup> por sus posibles efectos sobre la pared arterial, en relación con la producción de aterosclerosis y la inducción de cardiopatía isquémica<sup>(13)</sup>.

El uso de terapias combinadas con ADO e insulina es generalmente aceptado<sup>(14-16)</sup> como paso previo a la monoterapia insulínica. La estrategia de la administración nocturna de la insulina, dentro de la gran multitud de regímenes de terapia combinada existentes, suele ser el más habitual, ya que previene, la hiperglucemia de ayuno<sup>(10,17)</sup>, al disminuir la neoglucogénesis hepática<sup>(18)</sup>. Se ha señalado, aunque no siempre se ha podido confirmar debido a que aún no se conocen los mecanismos implicados en las anomalías enzimáticas intracelulares y su relación con hiperglucemia e hiperinsulinemia, una mejoría del rendimien-

to de las vías de utilización de la glucosa (oxidativa y no oxidativa)<sup>(19-21)</sup>.

Aunque existen numerosos trabajos, a corto plazo, sobre la validez de la terapia combinada, en sus múltiples formas, pocos datos se han recogido sobre el tiempo efectivo de duración de la misma<sup>(22-24)</sup>.

Hemos querido valorar la eficacia y duración de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y una sulfonilurea (glibenclamida) en este tipo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado, previo consentimiento, la respuesta al tratamiento de 30 pacientes adultos con DM tipo II, según los criterios de la OMS<sup>(25)</sup>, de más de 5 años de evolución conocida ( $12,2 \pm 6,9$  años), con una edad media de  $53,9 \pm 7,1$  años (46-74) y con un aceptable cumplimiento dietético (20-35 Kcal/kg de peso ideal/día repartidas en 50% de carbohidratos, 25-30 de lípidos y 20% de proteínas). Todos ellos habían sido tratados con dosis máximas de glibenclamida (15 mg/día, repartidas en tres tomas, 1-1-1) asociada a metformina (1.700 mg/día, repartidas en 2 tomas, 1-0-1), y presentaban un deterioro en su control metabólico (glucemias preprandiales y/o 2 horas posprandiales, respectivamente mayores de 140 y 180 mg/dl y/o HbA1c mayor del 8%). Se sustituyó la biguanida por una única administración de insulina ultralenta nocturna según necesidades individualizadas, a una dosis que osciló entre 6-16 UI/24 h ( $19,29 \pm 4,16\%$  del peso corporal) con ajuste semanal hasta conseguir un acep-

table control metabólico. Se determinaron los parámetros siguientes cada 3 meses hasta el fallo de la terapia: autocontrol preingesta (GPI) y 2 horas postingesta (GPP) en las tres comidas principales (D-A-C), presencia de reacciones hipoglucémicas, HbA1c, colesterol total (CT), triglicéridos (TGC), índice de masa corporal (IMC) mediante el índice de Quetelet y tensión arterial sistólica (TAS), así como el tiempo de eficacia terapéutica.

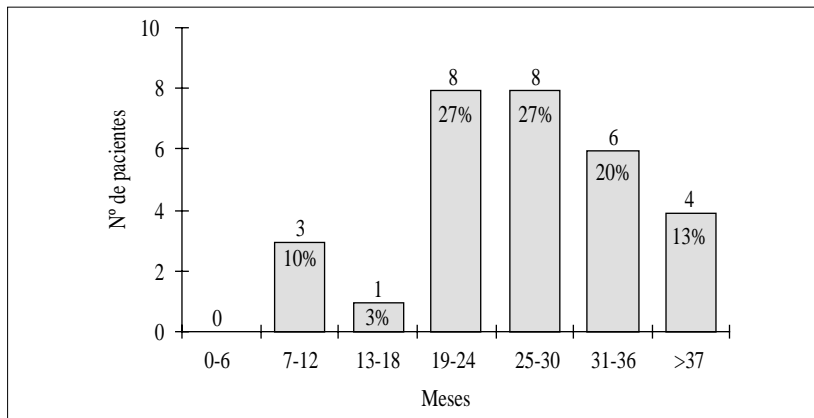
Los parámetros analíticos se determinaron mediante un autoanalizador CHEM-1, método habitual del laboratorio de nuestro hospital, usando el método enzimático hexoquinasa para la glucemia, el colesterol esterasa para el colesterol total, los triglicéridos mediante método enzimático y la HbA1c por cromatografía (HPLC). El autocontrol glucémico mediante tiras reactivas y glucómetros, asegurándonos previamente del correcto calibrado de los mismos y adecuado uso por parte del paciente.

La terapia combinada se consideró agotada, pasándose a régimen insulínico en 2-3 inyecciones al día cuando las necesidades de insulina ultralenta superaron las 0,3 UI/kg/día.

La comparación del tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba de la «t» de Student pareada.

## RESULTADOS

El tratamiento se consideró eficaz durante  $27,1 \pm 9,9$  meses (con límites en 10 y 55 meses). En más del 85% de los pacientes la terapia combinada resultó adecuada más de 18 meses, agrupándose el 50% en una duración



**Figura 1.** Distribución de la duración de la eficacia de la terapia combinada agrupada en semestres. En la parte superior de las barras el número de pacientes, en el interior el porcentaje.

**TABLA I** GLUCEMIAS POR AUTOCONTROL PREINGESTA (GPI) Y 2 HORAS DESPUÉS DE INGESTA (GPP) EN DESAYUNO (D), ALMUERZO (A) Y CENA (C), TANTO PARA TERAPIA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADO) SÓLA COMO COMBINADA, EXPRESADO COMO MEDIA  $\pm$  2 DE

	Terapia con ADO	Tto. combinado	p
GPI-D	1,93 $\pm$ 0,33	1,29 $\pm$ 0,32	p < 0,01
GPP-D	2,44 $\pm$ 0,49	1,73 $\pm$ 0,30	p < 0,01
GPI-A	1,96 $\pm$ 0,34	1,50 $\pm$ 0,38	p < 0,01
GPP-A	2,47 $\pm$ 0,47	1,88 $\pm$ 0,39	p < 0,05
GPI-C	2,00 $\pm$ 0,31	1,47 $\pm$ 0,40	p < 0,05
GPP-C	2,44 $\pm$ 0,52	1,85 $\pm$ 0,44	p < 0,01

**TABLA II** HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c), ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC), TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (TAS), COLESTEROL TOTAL (CT) Y TRIGLICÉRIDOS (TGC), TANTO PARA TERAPIA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADO) SÓLA COMO COMBINADA, EXPRESADO COMO MEDIA  $\pm$  2 DE

	Terapia con ADO	Tto. combinado	p
HbA1c	8,78 $\pm$ 1,51	6,56 $\pm$ 1,02	p < 0,001
IMC	28,38 $\pm$ 4,10	29,23 $\pm$ 3,88	p < 0,05
TAS (mmHg)	141,3 $\pm$ 16,80	138,1 $\pm$ 15,50	NS
CT (mg/dl)	221,1 $\pm$ 37,90	209,7 $\pm$ 34,00	p < 0,05
TGC (mg/dl)	154,5 $\pm$ 98,40	128,2 $\pm$ 61,30	p < 0,05

entre los 19 a 30 meses, como se puede observar, con mayor detalle, en la figura 1.

En la tabla I se aprecian las modificaciones en los valores glucémicos pre y post-ingesta, en las tres comidas

principales del día, tanto con terapia con antidiabéticos orales, como con terapia combinada, pudiéndose observar un descenso significativo de los niveles glucémicos.

En la tabla II está el resto de los parámetros. Se puede observar una disminución significativa en los niveles de HbA1c (8,78  $\pm$  1,51 vs 6,56  $\pm$  1,02; p < 0,001), significativa, también, para CT y TGC (p < 0,05), así como el ligero incremento del IMC (28,4  $\pm$  4,1 vs 29,2  $\pm$  3,9; p < 0,05). Las tablas reflejan los valores medios y DE de los parámetros referidos en los 6 meses de inicio del tratamiento y ajuste de dosis de insulina.

No se presentaron reacciones hipoglucémicas moderadas o severas, ni hubo constatación de las mismas en los autocontroles.

## DISCUSIÓN

El objetivo de la combinación de insulina con sulfonilureas es alcanzar óptimos resultados metabólicos con dosis menores de insulina a las necesitadas con monoterapia insulínica. Este hecho, propugnado por primera vez en los años 50<sup>(26)</sup>, ha sido objeto de notable controversia en los últimos años. El último gran metaanálisis<sup>(14)</sup>, abarcando los trabajos realizados en la última década, concluyó que la terapia combinada no sólo es una buena alternativa a la monoterapia insulínica en sujetos con DMNID que presentaron fallo primario o secundario a sulfonilureas, sino que puede ser un tratamiento de mejor coste/efectividad en el seguimiento de este grupo de pacientes, sobre todo en ancianos.

En nuestros pacientes se consiguió un control metabólico bastante aceptable durante la mayor parte del tiempo de seguimiento con una dosis relativamente pequeña de insulina (alrededor de 0,2 UI/kg/día). Con esta dosis la optimización de sus niveles de HbA1c fue similar a la de otros estudios<sup>(27,28)</sup> y coincide con datos de trabajos previos en los que el uso de insulina ultralenta se asocia a una menor dosis de insulina total<sup>(29)</sup>.

Aun así hemos constatado, a largo plazo, un incremento significativo en el índice de masa corporal de los sujetos estudiados. Este incremento fue, no obstante, menor que el habitualmente observado en la monoterapia insulínica<sup>(4,5,8)</sup> y que puede estar en relación con la mejor utilización de la glucosa<sup>(28)</sup>. Por otra parte, tras revisión de la bibliografía, hemos considerado la dosis máxima de 0,3 UI/kg/día, como límite de la obtención de ventajas con la terapia combinada.

Nosotros hemos preferido, de entre la multitud de regímenes propuestos, la administración de una dosis nocturna de insulina, dado que la sobreproducción de glucosa por el hígado es la principal causa de hiperglucemia basal en pacientes con DMNID<sup>(30)</sup>. El régimen de administración nocturna de insulina, que minimiza los efectos de la neoglucogénesis hepática nocturna sobre las concentraciones basales de glucosa<sup>(18)</sup>, ha demostrado ser más efectivo que otros en el control glucémico<sup>(31-33)</sup>, determinando la normalización de la glucemia basal una mejoría, tanto en el perfil glucémico de 24 horas, como en la hemoglobina glicosilada<sup>(18,34)</sup>, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia<sup>(35)</sup> en los pacientes, menor

hiperinsulinismo y ganancia ponderal y mejorando, además, la secreción endógena de insulina, sobre todo en respuesta a las comidas<sup>(34,36)</sup>, además de aumentar la sensibilidad a la insulina<sup>(37)</sup>.

Al igual que otros autores<sup>(31,38,39)</sup> hemos encontrado una disminución significativa en los valores totales de CT y TGC. Aunque la mayor parte de los autores no han encontrado variaciones sustanciales de estos parámetros<sup>(12,40,41)</sup> o sólo la han encontrado para el CT<sup>(42)</sup> sí han observado, al menos, una tendencia a la mejoría de los mismos al optimizar el control metabólico.

Asimismo, el hecho de ser una sola inyección de insulina al día, en vez de dos o, incluso, tres, minimiza la restricción sobre el estilo de vida del diabético aportando una mayor comodidad y aceptación de la terapia<sup>(35)</sup>. También se ha comprobado que las sulfonilureas potencian la acción de la insulina, tanto en el hígado, como en los tejidos periféricos<sup>(43-45)</sup>. Ha sido descrita una cierta recuperación en la función de la célula beta pancreática en pacientes con terapia combinada<sup>(23,24)</sup>.

La efectividad de la terapia combinada a corto plazo ha sido ampliamente documentada, pero apenas existen estudios de su seguimiento<sup>(42,46)</sup> ya que son pocos los trabajos que han analizado el mantenimiento de la respuesta a la terapia combinada durante más de 6 meses<sup>(23,46,47)</sup>. Sólo uno de los mismos, y en una población altamente seleccionada, ha mostrado eficacia mantenida durante tres años<sup>(48)</sup>, aunque en este trabajo fue preciso aumentar la dosis diaria de insulina para mantener dicha respuesta. El resto ha mostrado peores resultados con una tendencia al deterioro progresivo del control glucé-

mico<sup>(46,47)</sup>, lo que ha llevado a sugerir que la insulina perdería su efectividad en el control de la glucemia en sujetos no insulino dependientes<sup>(49)</sup>. Aunque en el trabajo no se valoró la secreción endógena de insulina, los diferentes tiempos de evolución observados bien pudieran estar en relación con la misma ya que no encontramos relaciones significativas entre la duración de la terapia y otros parámetros estudiados como antigüedad, índice de masa corporal y sexo.

## CONCLUSIONES

En nuestra revisión la terapia combinada de sulfonilureas más insulina ultralenta nocturna constituyó una buena alternativa al tratamiento insulínico convencional, lográndose una optimización de los controles glucémicos y de HbA1c durante un considerable período de tiempo, evitándose la incomodidad de dos inyecciones al día y los riesgos de una excesiva insulinización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fronzo RA, Ferrannini E, Koivisto VA. New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; **74**: 52-61.
2. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993; **42**: 405-410.
3. Galloway JA. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1209-1239.
4. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1240-1264.
5. The University Group Disease Program. Effects

- of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; **31**: 1-26.
6. UK Prospective Study of Therapies of Maturity-Onset Diabetes I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983; **24**: 404-411.
  7. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1988; **11**: 567-573.
  8. Groop L, Widén E, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Schalin C, Eriksson J. Difference effects of insulin and oral antidiabetic agents glucose and energy metabolism in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; **32**: 599-605.
  9. Berger M. Is hyperinsulinaemia a risk factor for atherosclerosis? *Av Diabetol* 1992; **5**(Suppl 2): 43-48.
  10. Janke HV, Standle E. Hypersulinemia as a possible risk factor of macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1987; **13**: 279-282.
  11. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; **14**: 461-469.
  12. Rojo G, Pancorbo G, Morell M. Influencia de la insulinización nocturna sobre los factores bioquímicos de riesgo cardiovascular en pacientes con DMNID. *Endocrinología* 1995; **42**(4): 109-112.
  13. Herrera Pombo JL. Insulinoterapia en la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Medicine* 1994; **6**: 33-47.
  14. Jhonson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulpholynurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; **156**(3): 259-264.
  15. Groop LC, Groop PH, Stenman S. Combined insulin sulphonylurea therapy in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1990; **13**(3): 259-264.
  16. Turner RC, Hollan RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1011-1020.
  17. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Philipson BE, Yourker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulphonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989; **12**: 623-629.
  18. Riddle MC. New tactics for type II diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet* 1985; **26**: 192-194.
  19. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; **34**: 222-234.
  20. Eriksson J, Koranyi L, Bourey R, Schalin-Janti C, Widen E, Mueckler M, Permutt MA, Groo L. Insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in human skeletal muscle. *Diabetologia* 1992; **35**: 143-147.
  21. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; **34**: 239-245.
  22. Lotz N, Bachmann W, Ladik T, Melmert H. The combination of insulin and sulphonylureas in the treatment of type II diabetes with «secondary failure of sulphonylurea». Long-term results. *Klin Wochenschr* 1988; **66**: 1079-1084.
  23. Greco AV, Caputo S, Bertoli A, Ghirlanda G. The beta cell function in NIDDM patients with secondary failure: A three years follow-up of combined oral hypoglycemic and insulin therapy. *Horm Metab Res* 1992; **24**: 280-283.
  24. Grulet H, Gross A, Pasqual C, Durlach, Leutenegger M. Remission of insulin requirement in late secondary failure to oral hypoglycemic agents (IRD): Results at 24 months and analysis of predictive factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; **13**: 189-198.
  25. Alberti KGM. The World Health Organization and Diabetes. *Diabetologia* 1980; **19**: 169-173.
  26. Volk BW, Lazarus SS. Significance of effectiveness of combined insulin-orninase treatment in maturity-onset diabetes. *Am J Med Sci* 1959; **237**: 1-7.
  27. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulphonylurea agent for treating type II diabetes. *Ann Intern Med* 1991; **115**(1): 45-53.
  28. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 953-959.
  29. Holman RR, Steemson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type II diabetes: treatment with a basal insulin supplement. *Diabetic Med* 1987; **4**: 457-462.
  30. Firth RG, Bell PM, Marsch HM, Hansen I, Rizza RA. Post-prandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1525-1532.
  31. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppala P, Tulokas T, Viikari J, Karjalainen J, Taskinen MR. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1426-1433.
  32. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; **18**: 307-314.
  33. Landsted-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combines

- with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; **18**: 1183-1186.
34. Seigler DE, Olsson GM, Skyler JS. Morning versus bedtime isphane insulin in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1992; **9**: 826-833.
35. UK Prospective Study of Therapies of Maturity Onset Diabetes. The effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over 1 year. *Diabetologia* 1983; **24**: 404-411.
36. UK Prospective Diabetes Study. II. Reduction of HbA1c with basal insulin supplement, sulphonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. A multicenter study. *Diabetes* 1985; **34**: 793-798.
37. Andrews WJ, Vázquez B, Nagulesparan M. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; **33**: 634-642.
38. Stenman C, Groop PH, Salorante C, Totterman KJ, Fyhrqvist F, Groop LC. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologia* 1988; **31**: 206-213.
39. Groop LC, Harno K, Nikkila ER, Pelkonen R, Tolppanen EM. Transient effect of the combination of insulin and sulphonylurea (glibenclamide) on glycemic control in non-insulin-dependent diabetes poorly controlled with insulin alone. *Acta Med Scand* 1985; **217**: 33-39.
40. Trischitta V, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S. Low dose bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1989; **12**: 582-585.
41. Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jänti C. Morning or bedtime NPH insulin combined with sulphonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; **15**: 831-834.
42. Sane T, Helve E, Yki-Järvinen H, Tasjinen MR. One year response to evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes. *J Intern Med* 1992; **231**: 253-260.
43. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, Schultz B, Widstrom A, Reaven GM. Effect of sulphonylurea treatment of in vivo insulin secretion and action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; **31**: 307-312.
44. Mandarinò LJ, Gerich JE. Prolonged sulphonylurea administration decreases insulin resistance and increases insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for improved insulin action at a post-receptor site in hepatic as well as extrahepatic tissues. *Diabetes Care* 1984; **7**(Suppl 1): 89-99.
45. Ward G, Harrison LC, Proietto J, Aitken P, Nankervis A. Glyclazide therapy is associated with potentiation of post-binding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 1985; **34**: 241-259.
46. Gutniak M, Karlander SG, Efendic S. Glyburide decreases insulin requirement, increases B-cell response to mixed meal, and does not affect insulin sensitivity: effects of short and long-term combined treatment in secondary failure to sulphonylurea. *Diabetes Care* 1987; **10**: 545-549.
47. Casner PR. Insulin-glyburide combination therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a long-term double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1988; **44**: 594-603.
48. Lindstrom T, Eriksson P, Olsson AG, Arnqvist HJ. Long-term improvement of glycemic control by insulin treatment in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1994; **17**: 719-721.
49. Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity-onset diabetes: tablets or insulin? *Br Med J* 1984; **288**: 1956-1959.

# Seguimiento a largo plazo de la efectividad de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y glibenclamida en pacientes con DM tipo II con fracaso secundario

A. Torres, T. Martín, F. Enciso, I. Serrano, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano

Servicio de Endocrinología. H.U. «Virgen Macarena». Sevilla.

Correspondencia: Alberto Torres Cuadrado, Casablanca 37, 41940 Tomares, Sevilla.

Aceptado: Octubre 1997

**RESUMEN: Objetivo.** Conocidos los problemas que pueden plantear la instauración y uso de la monoterapia insulínica en pacientes con DM tipo II y fracaso terapéutico a antidiabéticos orales (ADO), hemos querido valorar la eficacia y duración de la terapia combinada con insulina ultralenta y una sulfonilurea en este tipo de pacientes.

**Material y métodos.** Se han estudiado 30 pacientes adultos con DM tipo II de más de 5 años de duración ( $12,2 \pm 6,9$  años), con una edad media de  $53,9 \pm 7,1$  años (46-74) y aceptable cumplimiento dietético. Todos ellos estaban en tratamiento con dosis máximas de glibenclamida (15 mg/día) asociada a metformina (1.700 mg/día) y presentaban un empeoramiento en su control metabólico. Se sustituyó la biguanida por una única administración de insulina ultralenta nocturna según necesidades individualizadas, a una dosis que osciló entre 6-16 UI/24 h ( $19,29 \pm 4,16\%$  del peso corporal) hasta conseguir un adecuado control metabólico. Los parámetros evaluados en este estudio fueron autocontrol preingesta (GPI) y 2 horas postingesta (GPP) en las tres comidas principales (D-A-C), HbA1c, colesterol total (CT), triglicéridos (TGC), índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial sistólica (TAS), así como el tiempo de eficacia terapéutica. La comparación del tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba de la «t» de Student pareada.

**Resultados.** El tratamiento se consideró eficaz durante  $27,10 \pm 9,89$  meses (entre 10 y 55 meses). Se encontró una mejoría, significativamente estadística, en todos los parámetros estudiados, salvo en la tensión arterial.

**Conclusiones.** En nuestra revisión la terapia combinada de sulfonilureas más insulina ultralenta nocturna constituyó una buena alternativa al tratamiento insulínico convencional, se logró una optimización de los controles glucémicos y de HbA1c durante un considerable período de tiempo y se evitó la incomodidad de varias inyecciones al día y los riesgos de una excesiva insulización.

**PALABRAS CLAVE:** DMNID; Fracaso a antidiabéticos orales; Terapia combinada; Insulina ultralenta nocturna.

**ABSTRACT: Objective.** A variable percentage of non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients do not respond to oral hypoglycemic agents. The treatment with insulin monotherapy in this patients can produced complications. Then, we have investigate the efficiency and long-term metabolic effects of combined therapy with ultralente insulin and sulphonylurea in NIDDM patient with failure to oral hypoglycemic agents (OHA).

**Material and methods.** 30 NIDDM adult patient were studied. The disease-time was more than 5 years ( $12.2 \pm 6.9$  years), with a mean age of  $53.9 \pm 7.1$  years (46-74) and acceptable dietetic accomplishment. All of them had failed to respond to therapy with maximal dose of glibenclamide (15 mg/day) associate to phenformin (1,700 mg/day). After a basal evaluation, the patients continued their glibenclamide dosage, with the adition of ultralente insulin in a single dose administered at night, according to individualized requirements, with average dose between 6-16 UI/24 h ( $19.29 \pm 4.16\%$ ) of the body weight). The treatment was continued until obtaining a suited metabolic control. The parameters evaluated in this study were blood glucose concentration (fasting and postprandial) in breakfast, lunch and dinner, glycosilated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, body mass index and systolic blood pressure as well as the therapeutic efficiency time. Statistical evaluation was carried out using the Student's test for paired data.

**Results.** Good long-term glycemetic control ( $27.10 \pm 9.89$  months, between 10 and 55 months) can be achieved with combined therapy. There was a significantly improvement in all of the parameters studied, unless in blood pressure, that did not change.

**Conclusions.** Combined therapy with sulphonylurea and nocturnal ultralente insulin constituted a good alternative to the conventional insulin therapy. A improvement in blood glucose concentrations and glycated hemoglobin was achieved during a long-term and the problem of the inconvenience of several insulin doses in day and the risks of an hyperinsulinemia was avoided.

**KEY WORDS:** NIDDM; Failure to oral hypoglycemic agents; Combined therapy; Nocturnal ultralente insulin.



## INTRODUCCIÓN

El fracaso secundario a antidiabéticos orales (ADO), bien por agotamiento de la célula beta pancreática, bien por aumento de la resistencia insulínica o por ambas<sup>(1,2)</sup> es un evento muy frecuente en la evolución de los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) que obliga al uso de terapia insulínica. Aparte del frecuente rechazo que suele provocar por parte del paciente la instauración y uso de la monoterapia insulínica, ésta no está exenta de problemas como hipoglucemias<sup>(3,4)</sup>, ganancia ponderal<sup>(4,5-8)</sup>, hiperinsulinemia<sup>(3-5)</sup> y alteraciones en el metabolismo lipídico. También, aunque no esté aceptado por todos los autores<sup>(9)</sup>, la hiperinsulinemia, en sí misma, puede ser un factor de riesgo cardiovascular<sup>(10-12)</sup> por sus posibles efectos sobre la pared arterial, en relación con la producción de aterosclerosis y la inducción de cardiopatía isquémica<sup>(13)</sup>.

El uso de terapias combinadas con ADO e insulina es generalmente aceptado<sup>(14-16)</sup> como paso previo a la monoterapia insulínica. La estrategia de la administración nocturna de la insulina, dentro de la gran multitud de regímenes de terapia combinada existentes, suele ser el más habitual, ya que previene, la hiperglucemia de ayuno<sup>(10,17)</sup>, al disminuir la neoglucogénesis hepática<sup>(18)</sup>. Se ha señalado, aunque no siempre se ha podido confirmar debido a que aún no se conocen los mecanismos implicados en las anomalías enzimáticas intracelulares y su relación con hiperglucemia e hiperinsulinemia, una mejoría del rendimien-

to de las vías de utilización de la glucosa (oxidativa y no oxidativa)<sup>(19-21)</sup>.

Aunque existen numerosos trabajos, a corto plazo, sobre la validez de la terapia combinada, en sus múltiples formas, pocos datos se han recogido sobre el tiempo efectivo de duración de la misma<sup>(22-24)</sup>.

Hemos querido valorar la eficacia y duración de la terapia combinada con insulina ultralenta nocturna y una sulfonilurea (glibenclamida) en este tipo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado, previo consentimiento, la respuesta al tratamiento de 30 pacientes adultos con DM tipo II, según los criterios de la OMS<sup>(25)</sup>, de más de 5 años de evolución conocida ( $12,2 \pm 6,9$  años), con una edad media de  $53,9 \pm 7,1$  años (46-74) y con un aceptable cumplimiento dietético (20-35 Kcal/kg de peso ideal/día repartidas en 50% de carbohidratos, 25-30 de lípidos y 20% de proteínas). Todos ellos habían sido tratados con dosis máximas de glibenclamida (15 mg/día, repartidas en tres tomas, 1-1-1) asociada a metformina (1.700 mg/día, repartidas en 2 tomas, 1-0-1), y presentaban un deterioro en su control metabólico (glucemias preprandiales y/o 2 horas posprandiales, respectivamente mayores de 140 y 180 mg/dl y/o HbA1c mayor del 8%). Se sustituyó la biguanida por una única administración de insulina ultralenta nocturna según necesidades individualizadas, a una dosis que osciló entre 6-16 UI/24 h ( $19,29 \pm 4,16\%$  del peso corporal) con ajuste semanal hasta conseguir un acep-

table control metabólico. Se determinaron los parámetros siguientes cada 3 meses hasta el fallo de la terapia: autocontrol preingesta (GPI) y 2 horas postingesta (GPP) en las tres comidas principales (D-A-C), presencia de reacciones hipoglucémicas, HbA1c, colesterol total (CT), triglicéridos (TGC), índice de masa corporal (IMC) mediante el índice de Quetelet y tensión arterial sistólica (TAS), así como el tiempo de eficacia terapéutica.

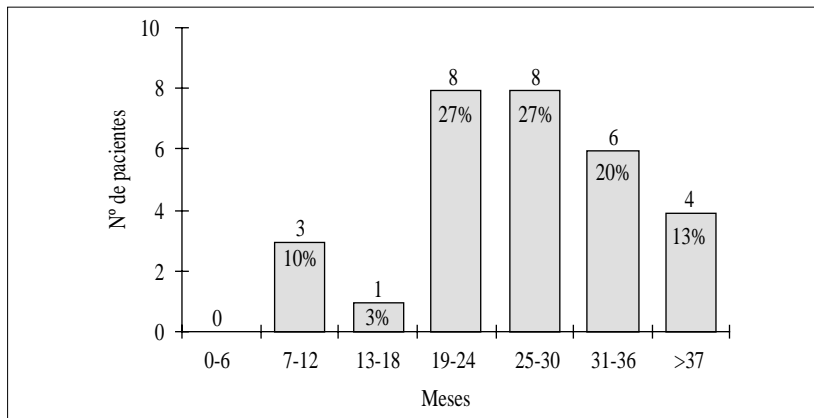
Los parámetros analíticos se determinaron mediante un autoanalizador CHEM-1, método habitual del laboratorio de nuestro hospital, usando el método enzimático hexoquinasa para la glucemia, el colesterol esterasa para el colesterol total, los triglicéridos mediante método enzimático y la HbA1c por cromatografía (HPLC). El autocontrol glucémico mediante tiras reactivas y glucómetros, asegurándonos previamente del correcto calibrado de los mismos y adecuado uso por parte del paciente.

La terapia combinada se consideró agotada, pasándose a régimen insulínico en 2-3 inyecciones al día cuando las necesidades de insulina ultralenta superaron las 0,3 UI/kg/día.

La comparación del tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba de la «t» de Student pareada.

## RESULTADOS

El tratamiento se consideró eficaz durante  $27,1 \pm 9,9$  meses (con límites en 10 y 55 meses). En más del 85% de los pacientes la terapia combinada resultó adecuada más de 18 meses, agrupándose el 50% en una duración



**Figura 1.** Distribución de la duración de la eficacia de la terapia combinada agrupada en semestres. En la parte superior de las barras el número de pacientes, en el interior el porcentaje.

**TABLA I** GLUCEMIAS POR AUTOCONTROL PREINGESTA (GPI) Y 2 HORAS DESPUÉS DE INGESTA (GPP) EN DESAYUNO (D), ALMUERZO (A) Y CENA (C), TANTO PARA TERAPIA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADO) SÓLA COMO COMBINADA, EXPRESADO COMO MEDIA  $\pm$  2 DE

	Terapia con ADO	Tto. combinado	p
GPI-D	1,93 $\pm$ 0,33	1,29 $\pm$ 0,32	p < 0,01
GPP-D	2,44 $\pm$ 0,49	1,73 $\pm$ 0,30	p < 0,01
GPI-A	1,96 $\pm$ 0,34	1,50 $\pm$ 0,38	p < 0,01
GPP-A	2,47 $\pm$ 0,47	1,88 $\pm$ 0,39	p < 0,05
GPI-C	2,00 $\pm$ 0,31	1,47 $\pm$ 0,40	p < 0,05
GPP-C	2,44 $\pm$ 0,52	1,85 $\pm$ 0,44	p < 0,01

**TABLA II** HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c), ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC), TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (TAS), COLESTEROL TOTAL (CT) Y TRIGLICÉRIDOS (TGC), TANTO PARA TERAPIA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADO) SÓLA COMO COMBINADA, EXPRESADO COMO MEDIA  $\pm$  2 DE

	Terapia con ADO	Tto. combinado	p
HbA1c	8,78 $\pm$ 1,51	6,56 $\pm$ 1,02	p < 0,001
IMC	28,38 $\pm$ 4,10	29,23 $\pm$ 3,88	p < 0,05
TAS (mmHg)	141,3 $\pm$ 16,80	138,1 $\pm$ 15,50	NS
CT (mg/dl)	221,1 $\pm$ 37,90	209,7 $\pm$ 34,00	p < 0,05
TGC (mg/dl)	154,5 $\pm$ 98,40	128,2 $\pm$ 61,30	p < 0,05

entre los 19 a 30 meses, como se puede observar, con mayor detalle, en la figura 1.

En la tabla I se aprecian las modificaciones en los valores glucémicos pre y post-ingesta, en las tres comidas

principales del día, tanto con terapia con antidiabéticos orales, como con terapia combinada, pudiéndose observar un descenso significativo de los niveles glucémicos.

En la tabla II está el resto de los parámetros. Se puede observar una disminución significativa en los niveles de HbA1c (8,78  $\pm$  1,51 vs 6,56  $\pm$  1,02; p < 0,001), significativa, también, para CT y TGC (p < 0,05), así como el ligero incremento del IMC (28,4  $\pm$  4,1 vs 29,2  $\pm$  3,9; p < 0,05). Las tablas reflejan los valores medios y DE de los parámetros referidos en los 6 meses de inicio del tratamiento y ajuste de dosis de insulina.

No se presentaron reacciones hipoglucémicas moderadas o severas, ni hubo constatación de las mismas en los autocontroles.

## DISCUSIÓN

El objetivo de la combinación de insulina con sulfonilureas es alcanzar óptimos resultados metabólicos con dosis menores de insulina a las necesitadas con monoterapia insulínica. Este hecho, propugnado por primera vez en los años 50<sup>(26)</sup>, ha sido objeto de notable controversia en los últimos años. El último gran metaanálisis<sup>(14)</sup>, abarcando los trabajos realizados en la última década, concluyó que la terapia combinada no sólo es una buena alternativa a la monoterapia insulínica en sujetos con DMNID que presentaron fallo primario o secundario a sulfonilureas, sino que puede ser un tratamiento de mejor coste/efectividad en el seguimiento de este grupo de pacientes, sobre todo en ancianos.

En nuestros pacientes se consiguió un control metabólico bastante aceptable durante la mayor parte del tiempo de seguimiento con una dosis relativamente pequeña de insulina (alrededor de 0,2 UI/kg/día). Con esta dosis la optimización de sus niveles de HbA1c fue similar a la de otros estudios<sup>(27,28)</sup> y coincide con datos de trabajos previos en los que el uso de insulina ultralenta se asocia a una menor dosis de insulina total<sup>(29)</sup>.

Aun así hemos constatado, a largo plazo, un incremento significativo en el índice de masa corporal de los sujetos estudiados. Este incremento fue, no obstante, menor que el habitualmente observado en la monoterapia insulínica<sup>(4,5,8)</sup> y que puede estar en relación con la mejor utilización de la glucosa<sup>(28)</sup>. Por otra parte, tras revisión de la bibliografía, hemos considerado la dosis máxima de 0,3 UI/kg/día, como límite de la obtención de ventajas con la terapia combinada.

Nosotros hemos preferido, de entre la multitud de regímenes propuestos, la administración de una dosis nocturna de insulina, dado que la sobreproducción de glucosa por el hígado es la principal causa de hiperglucemia basal en pacientes con DMNID<sup>(30)</sup>. El régimen de administración nocturna de insulina, que minimiza los efectos de la neoglucogénesis hepática nocturna sobre las concentraciones basales de glucosa<sup>(18)</sup>, ha demostrado ser más efectivo que otros en el control glucémico<sup>(31-33)</sup>, determinando la normalización de la glucemia basal una mejoría, tanto en el perfil glucémico de 24 horas, como en la hemoglobina glicosilada<sup>(18,34)</sup>, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia<sup>(35)</sup> en los pacientes, menor

hiperinsulinismo y ganancia ponderal y mejorando, además, la secreción endógena de insulina, sobre todo en respuesta a las comidas<sup>(34,36)</sup>, además de aumentar la sensibilidad a la insulina<sup>(37)</sup>.

Al igual que otros autores<sup>(31,38,39)</sup> hemos encontrado una disminución significativa en los valores totales de CT y TGC. Aunque la mayor parte de los autores no han encontrado variaciones sustanciales de estos parámetros<sup>(12,40,41)</sup> o sólo la han encontrado para el CT<sup>(42)</sup> sí han observado, al menos, una tendencia a la mejoría de los mismos al optimizar el control metabólico.

Asimismo, el hecho de ser una sola inyección de insulina al día, en vez de dos o, incluso, tres, minimiza la restricción sobre el estilo de vida del diabético aportando una mayor comodidad y aceptación de la terapia<sup>(35)</sup>. También se ha comprobado que las sulfonilureas potencian la acción de la insulina, tanto en el hígado, como en los tejidos periféricos<sup>(43-45)</sup>. Ha sido descrita una cierta recuperación en la función de la célula beta pancreática en pacientes con terapia combinada<sup>(23,24)</sup>.

La efectividad de la terapia combinada a corto plazo ha sido ampliamente documentada, pero apenas existen estudios de su seguimiento<sup>(42,46)</sup> ya que son pocos los trabajos que han analizado el mantenimiento de la respuesta a la terapia combinada durante más de 6 meses<sup>(23,46,47)</sup>. Sólo uno de los mismos, y en una población altamente seleccionada, ha mostrado eficacia mantenida durante tres años<sup>(48)</sup>, aunque en este trabajo fue preciso aumentar la dosis diaria de insulina para mantener dicha respuesta. El resto ha mostrado peores resultados con una tendencia al deterioro progresivo del control glucé-

mico<sup>(46,47)</sup>, lo que ha llevado a sugerir que la insulina perdería su efectividad en el control de la glucemia en sujetos no insulino dependientes<sup>(49)</sup>. Aunque en el trabajo no se valoró la secreción endógena de insulina, los diferentes tiempos de evolución observados bien pudieran estar en relación con la misma ya que no encontramos relaciones significativas entre la duración de la terapia y otros parámetros estudiados como antigüedad, índice de masa corporal y sexo.

## CONCLUSIONES

En nuestra revisión la terapia combinada de sulfonilureas más insulina ultralenta nocturna constituyó una buena alternativa al tratamiento insulínico convencional, lográndose una optimización de los controles glucémicos y de HbA1c durante un considerable período de tiempo, evitándose la incomodidad de dos inyecciones al día y los riesgos de una excesiva insulinización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fronzo RA, Ferrannini E, Koivisto VA. New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; **74**: 52-61.
2. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993; **42**: 405-410.
3. Galloway JA. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1209-1239.
4. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1240-1264.
5. The University Group Disease Program. Effects

- of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; **31**: 1-26.
6. UK Prospective Study of Therapies of Maturity-Onset Diabetes I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983; **24**: 404-411.
  7. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1988; **11**: 567-573.
  8. Groop L, Widén E, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Schalin C, Eriksson J. Difference effects of insulin and oral antidiabetic agents glucose and energy metabolism in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; **32**: 599-605.
  9. Berger M. Is hyperinsulinaemia a risk factor for atherosclerosis? *Av Diabetol* 1992; **5**(Suppl 2): 43-48.
  10. Janke HV, Standle E. Hypersulinemia as a possible risk factor of macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1987; **13**: 279-282.
  11. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; **14**: 461-469.
  12. Rojo G, Pancorbo G, Morell M. Influencia de la insulinización nocturna sobre los factores bioquímicos de riesgo cardiovascular en pacientes con DMNID. *Endocrinología* 1995; **42**(4): 109-112.
  13. Herrera Pombo JL. Insulinoterapia en la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Medicine* 1994; **6**: 33-47.
  14. Jhonson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulpholynurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; **156**(3): 259-264.
  15. Groop LC, Groop PH, Stenman S. Combined insulin sulphonylurea therapy in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1990; **13**(3): 259-264.
  16. Turner RC, Hollan RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1011-1020.
  17. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Philipson BE, Yourker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulphonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989; **12**: 623-629.
  18. Riddle MC. New tactics for type II diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet* 1985; **26**: 192-194.
  19. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; **34**: 222-234.
  20. Eriksson J, Koranyi L, Bourey R, Schalin-Janti C, Widen E, Mueckler M, Permutt MA, Groo L. Insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in human skeletal muscle. *Diabetologia* 1992; **35**: 143-147.
  21. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; **34**: 239-245.
  22. Lotz N, Bachmann W, Ladik T, Melmert H. The combination of insulin and sulphonylureas in the treatment of type II diabetes with «secondary failure of sulphonylurea». Long-term results. *Klin Wochenschr* 1988; **66**: 1079-1084.
  23. Greco AV, Caputo S, Bertoli A, Ghirlanda G. The beta cell function in NIDDM patients with secondary failure: A three years follow-up of combined oral hypoglycemic and insulin therapy. *Horm Metab Res* 1992; **24**: 280-283.
  24. Grulet H, Gross A, Pasqual C, Durlach, Leutenegger M. Remission of insulin requirement in late secondary failure to oral hypoglycemic agents (IRD): Results at 24 months and analysis of predictive factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; **13**: 189-198.
  25. Alberti KGM. The World Health Organization and Diabetes. *Diabetologia* 1980; **19**: 169-173.
  26. Volk BW, Lazarus SS. Significance of effectiveness of combined insulin-orninase treatment in maturity-onset diabetes. *Am J Med Sci* 1959; **237**: 1-7.
  27. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulphonylurea agent for treating type II diabetes. *Ann Intern Med* 1991; **115**(1): 45-53.
  28. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 953-959.
  29. Holman RR, Steemson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type II diabetes: treatment with a basal insulin supplement. *Diabetic Med* 1987; **4**: 457-462.
  30. Firth RG, Bell PM, Marsch HM, Hansen I, Rizza RA. Post-prandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1525-1532.
  31. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppala P, Tulokas T, Viikari J, Karjalainen J, Taskinen MR. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1426-1433.
  32. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; **18**: 307-314.
  33. Landsted-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combines

- with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; **18**: 1183-1186.
34. Seigler DE, Olsson GM, Skyler JS. Morning versus bedtime isphane insulin in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1992; **9**: 826-833.
35. UK Prospective Study of Therapies of Maturity Onset Diabetes. The effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over 1 year. *Diabetologia* 1983; **24**: 404-411.
36. UK Prospective Diabetes Study. II. Reduction of HbA1c with basal insulin supplement, sulphonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. A multicenter study. *Diabetes* 1985; **34**: 793-798.
37. Andrews WJ, Vázquez B, Nagulesparan M. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; **33**: 634-642.
38. Stenman C, Groop PH, Salorante C, Totterman KJ, Fyhrqvist F, Groop LC. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologia* 1988; **31**: 206-213.
39. Groop LC, Harno K, Nikkila ER, Pelkonen R, Tolppanen EM. Transient effect of the combination of insulin and sulphonylurea (glibenclamide) on glycemic control in non-insulin-dependent diabetes poorly controlled with insulin alone. *Acta Med Scand* 1985; **217**: 33-39.
40. Trischitta V, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S. Low dose bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1989; **12**: 582-585.
41. Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jänti C. Morning or bedtime NPH insulin combined with sulphonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; **15**: 831-834.
42. Sane T, Helve E, Yki-Järvinen H, Tasjinen MR. One year response to evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes. *J Intern Med* 1992; **231**: 253-260.
43. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, Schultz B, Widstrom A, Reaven GM. Effect of sulphonylurea treatment of in vivo insulin secretion and action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; **31**: 307-312.
44. Mandarinò LJ, Gerich JE. Prolonged sulphonylurea administration decreases insulin resistance and increases insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for improved insulin action at a post-receptor site in hepatic as well as extrahepatic tissues. *Diabetes Care* 1984; **7**(Suppl 1): 89-99.
45. Ward G, Harrison LC, Proieto J, Aitken P, Nankervis A. Glyclazide therapy is associated with potentiation of post-binding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 1985; **34**: 241-259.
46. Gutniak M, Karlander SG, Efendic S. Glyburide decreases insulin requirement, increases B-cell response to mixed meal, and does not affect insulin sensitivity: effects of short and long-term combined treatment in secondary failure to sulphonylurea. *Diabetes Care* 1987; **10**: 545-549.
47. Casner PR. Insulin-glyburide combination therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a long-term double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1988; **44**: 594-603.
48. Lindstrom T, Eriksson P, Olsson AG, Arnqvist HJ. Long-term improvement of glycemic control by insulin treatment in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1994; **17**: 719-721.
49. Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity-onset diabetes: tablets or insulin? *Br Med J* 1984; **288**: 1956-1959.

## ¡Ya estamos en Internet!

Dr. Albert Goday Arno

---

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, Sociedad Española de Diabetes.

La Sociedad Española de Diabetes, adaptándose a las nuevas tecnologías de la comunicación, ha creado una página Web de la propia Sociedad con múltiples contenidos de interés para los profesionales dedicados a la diabetes.

En esta página hemos incluido todo aquello que pueda ser de interés para los socios de la Sociedad Española de Diabetes, para los profesionales de la diabetes en general y para los usuarios de la red. La página contiene información específica de la Sociedad Española de Diabetes (Estatutos, Junta Directiva, solicitud de admisión, grupos de trabajo), publicaciones propias de la Sociedad Española de Diabetes, conexiones con otras publicaciones médicas de diabetes, organizaciones de diabetes y otros "links" de interés. Asimismo, contiene información sobre

congresos, cursos, becas, premios, y en un futuro próximo, foros de debate sobre diabetes.

La dirección para acceder a la página, ya disponible actualmente, es:

**<http://www.nhcg.es/sed>**

y su acceso no está restringido en la mayoría de las páginas.

Dado el dinamismo que caracteriza a la información disponible en Internet, el contenido actual de la página se irá actualizando periódicamente. Por este motivo, sería muy interesante recibir cualquier sugerencia acerca de nuevas Webs para incluir en los "links" de interés, nuevas secciones de la página, o cualquier otro comentario que pueda mejorar este valioso medio de comunicación. Puede enviar estas sugerencias a nuestra recién inaugurada nueva sede social.

---

## Fe de erratas

En el Vol. 13 nº 2 de Junio de 1997, en el artículo "Efecto de la aminoguanidina sobre la supervivencia del alo-transplante de islotes pancreáticos" escrito por José F. Mendola, Helena Corominola, Enric Esmatjes, Alex Saenz, Laureano Fernández Cruz y

Ramón Gomis del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínic Universitari de Barcelona, por error fueron publicadas dos fotos (Figura 2) las cuales no pertenecían a este artículo siendo las verdaderas dos fotos de islotes pancreáticos.