

S U M A R I O



DOCUMENTO DE CONSENSO

Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo II. Documento de Consenso (pág. 17)

ORIGINALES

Asociación del locus *IDDM2* (*INS-VNTR*) en población española con diabetes tipo I

G. Pérez de Nanclares, B. Calvo, J.R. Bilbao, I. Rica, S. Gaztambide, M.A. Busturia, L. Castaño (pág. 43)

Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas

M.J. Alcázar Villar, F. García Sánchez-Montejo, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos (pág. 49)

Efectividad del tratamiento con Sildenafil en pacientes diabéticos con disfunción eréctil

P. Carrasco, I. Oyágüez, E. Martínez, Á. Gil (pág. 55)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 1

Enero-Marzo 2001

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

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

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

Pedro Martul Tobio, Bilbao
Bernat Soria Escoms, Alicante

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
Isabel Valverde, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

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

EDICIONES ERGON S.A.

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

Publicación trimestral

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

Copyright 1999

Sociedad Española de Diabetes
Ediciones Ergon S.A.

Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 1

Enero-Marzo 2001

SUMARIO

DOCUMENTO DE CONSENSO

Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo II. Documento de Consenso 17

ORIGINALES

Asociación del locus *IDDM2* (*INS-VNTR*) en población española con diabetes tipo I
G. Pérez de Nanclares, B. Calvo, J.R. Bilbao, I. Rica, S. Gaztambide, M.A. Busturia, L. Castaño 43

Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas
M.J. Alcázar Villar, F. García Sánchez-Montejo, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos 49

Efectividad del tratamiento con Sildenafil en pacientes diabéticos con disfunción eréctil
P. Carrasco, I. Oyágüez, E. Martínez, Á. Gil 55

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN GENERAL

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se describirán de una forma clara y concisa los estudios

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

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

TABLAS

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

ILUSTRACIONES

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

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

ABREVIACIONES

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

DENOMINACIONES PARA DROGAS

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

AUTORIZACIONES

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

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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

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. Eduardo Faure Noguera, Editor of "Avances en Diabetología", (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page on the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s. The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly

and concisely describing the work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

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

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

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

LITERATURE CITED

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

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, 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.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.

Crterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo II

Documento de consenso

Coordinadores del Proyecto COMBO

Dr. Albert Goday Arno
Dr. Josep Franch Nadal

Redactores del manuscrito

Dr. Albert Goday Arno
Dr. Manuel Mata Cases

Revisores de la Sociedad Espaola de Medicina Familiar y Comunitaria

Dr. Fernando lvarez Guisasola
Dr. Javier D'ez Espino
Dra. Isabel Fernndez Fernndez
Dr. Dant's T'rtola Graner

Revisores de la Sociedad Espaola de Diabetes

Dr. Domingo Acosta Delgado
Dr. Manuel Aguilar Diosdado
Dr. Jos' Luis Herrera Pombo
Dr. Luis Felipe Pallardo

1. INTRODUCCI'N

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto social y sanitario, dada su elevada prevalencia, sus complicaciones cr'nicas y la alta mortalidad que conlleva⁽¹⁾. Los pacientes con DM2 tienen un incremento de 3-4 veces en la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte. Las repercusiones de las complicaciones microvasculares (retinopat'a, nefropat'a y neuropat'a) y del pie diab'tico afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes y comportan un elevado coste para el sistema sanitario. El control de la DM ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares en los diab'ticos tipo I⁽²⁾ y tipo II⁽³⁻⁶⁾. En cuanto a la prevenci'n de las complicaciones macrovasculares es a'n debatible la influencia del control estricto de la glucemia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, pese a los recientes estudios del UKPDS, por lo que el tratamiento de la hiperglucemia se contempla como parte del abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes, como por ejemplo, la hipertensi'n arterial, el tabaquismo o la dislipemia. As'í, el estudio UKPDS tambi'n ha demostrado los beneficios del estricto control de la presi'n arterial tanto sobre la morbilidad por complicaciones micro y macrovasculares, como sobre mortalidad en la DM2⁽⁷⁾.

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los objetivos del tratamiento de los pacientes afectados de DM2 van m'as

all' de la simple normalizaci'n de la glucemia e incluyen:

- a) Desaparici'n de los s'ntomas derivados de la hiperglucemia.
- b) Evitar las descompensaciones agudas de la enfermedad.
- c) Evitar o retrasar la aparici'n o progresi'n de las complicaciones cr'nicas:
 - Microangiop'ticas: retinopat'a diab'tica, nefropat'a diab'tica, neuropat'a diab'tica.
 - Macroangiop'ticas: cardiopat'a isqu'mica, enfermedad cerebrovascular, arteriopat'a perif'rica.
- d) Disminuir la tasa de mortalidad.
- c) Mantener una buena calidad de vida.

Los objetivos terap'uticos deben ser m'as estrictos en los pacientes m'as j'venes, ya que tienen m'as posibilidades de desarrollar cualquiera de las complicaciones diab'ticas. En pacientes ancianos (mayores de 75 a'os) o con una esperanza de vida muy limitada no es necesario, o incluso puede ser peligroso, un control gluc'mico estricto, por lo que debe evitarse el sobretratamiento. En el modelo te'rico propuesto por Vijan, los beneficios del control gluc'mico acerca de las complicaciones microvasculares se limitan a los pacientes que inician la diabetes antes de los 50 a'os y a aquellos con control metab'lico deficiente⁽⁶⁾. Tambi'n se observa que el beneficio es mayor cuando se cambia de un control deficiente a moderado que cuando se hace de un control moderado a un control de casi normoglucemia⁽⁶⁾. Estas observaciones evidencian la necesidad de priorizar las intervenciones en los pacientes m'as j'venes y en los que tienen peor control metab'lico⁽⁸⁻¹²⁾.

3. CRITERIOS DE CONTROL EN LA DM2

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-4 meses previos. En estudios epidemiológicos se ha observado que a partir de valores superiores al 8% aumentan las complicaciones micro y macrovasculares⁽¹⁾. En estudios de intervención como el DCCT⁽²⁾, el UKPDS⁽⁴⁾ y el de Kumamoto⁽³⁾, los beneficios en los grupos de terapia intensiva se obtuvieron con valores de HbA_{1c} medios próximos al 7%. A la luz de dichos estudios, tanto el Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 como las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) proponen unos criterios de HbA_{1c} basados en el intervalo de normalidad utilizado en el estudio DCCT (4-6%, media = 5% y DE = 0,5). Sin embargo, mientras que el Consenso Europeo considera buen control una HbA_{1c} < 6,5% y aceptable una HbA_{1c} < 7,5%⁽¹⁰⁾, la ADA considera como objetivo terapéutico una HbA_{1c} < 7% y propone intensificar las medidas terapéuticas cuando la HbA_{1c} es superior al 8%⁽⁸⁾. En nuestro país, la Guía del GEDAPS recomienda utilizar la propuesta de la ADA y propone como indicador de resultados intermedios el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 8% (media ± DE)⁽¹¹⁾ (Tabla I).

En el manejo terapéutico son también de gran utilidad las cifras de glucemia, tanto en sangre venosa en ayunas (determinación del laboratorio) co-

TABLA I CRITERIOS DE CONTROL EN LA DIABETES TIPO II

	Objetivo de control	Intensificar intervenciones
HbA _{1c} (%)*	< 7	> 8
Glucemia basal y preprandial (mg/dl)	80-110	> 125
Glucemia posprandial	100-140	> 140
Glucemia al acostarse	100-140	> 160
Colesterol total		
mg/dl	< 185	> 230
mmol/l	< 4,8	> 6
LDL		
mg/dl	< 100	> 130
mmol/l	< 2,6	> 3,35
HDL		
mg/dl	> 40	< 35
mmol/l	> 1,1	< 0,9
Triglicéridos		
mg/dl	< 150	> 200
mmol/l	< 1,7	> 2,3
Presión arterial (mmHg)	≤ 130/85	> 140/90
Consumo de tabaco	No	Sí

Adaptada del Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 y de la Guía de tratamiento de la diabetes tipo II Gedaps 2000 (basada en las recomendaciones de la ADA).

** El objetivo de control de 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto de 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media.*

mo las efectuadas en sangre capilar en ayunas o en período posprandial, ya que permiten seleccionar, tanto el fármaco más adecuado, como valorar cambios en dosis o pautas.

Actualmente se da tanta importancia a la normalización de los parámetros glucémicos como a la del resto de factores de riesgo cardiovascular: presión arterial, lípidos, índice de masa corporal y el abandono del hábito tabáquico⁽⁸⁻¹³⁾. El hecho de ser diabético comporta un riesgo cardiovascular equiparable al de un paciente que ya presenta cardiopatía isquémica (CI)⁽¹⁴⁾, por lo que los objetivos terapéuticos tensionales y de lípidos propuestos ac-

tualmente para las personas con diabetes son mucho más estrictos que en la población general y son equivalentes a los propuestos para pacientes con enfermedad coronaria establecida. Pequeñas mejoras en el conjunto de ellos seguramente son más beneficiosas que un control muy estricto en uno de ellos, junto a una actitud poco intervencionista en el resto.

4. BASES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Tras la ingesta alimentaria, los valores de glucemia se mantienen en los

límites normales por tres mecanismos que se realizan de forma coordinada: el estímulo de la secreción de insulina, la supresión de la producción hepática de glucosa por la insulina (y en menor grado por la hiperglucemia) y la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos periféricos (fundamentalmente el muscular).

En los pacientes con DM2 e hiperglucemia en ayunas, la producción hepática de glucosa es excesiva pese a las altas concentraciones de insulina circulantes. Por tanto, existe una resistencia hepática a la acción de la insulina. A mayor producción hepática de glucosa, mayor hiperglucemia basal. Esta alteración queda reflejada en la práctica clínica en pacientes afectados de DM2 a los que se realiza un perfil glucémico. Con cierta frecuencia, los valores máximos de glucemia se obtienen en ayunas. En general, se considera que la hiperglucemia basal es el mayor determinante de la glucemia media durante todo el día y de la HbA_{1c}; y los fármacos que actúan disminuyendo la producción hepática de glucosa son especialmente efectivos mejorando el control glucémico. No obstante, algunos estudios recalcan la importancia de la hiperglucemia postprandial sobre la HbA_{1c}.

La resistencia a la acción de la insulina se manifiesta, asimismo, en el tejido muscular. Tras la ingesta, la captación muscular de glucosa inducida por la secreción de insulina está disminuida. La hiperglucemia postprandial está producida tanto por una disminución de la captación muscular como por un aumento de la producción hepática de glucosa. Por tanto, los fármacos que mejoran la sensibilidad

muscular a la insulina serán efectivos disminuyendo la hiperglucemia postprandial. La importancia que desempeña la hiperglucemia postprandial en el control metabólico global es un tema de debate. Se ha cuantificado en un 22% de la hiperglucemia global de 24 horas.

El deterioro de la secreción de insulina también desempeña un papel en la alteración de la homeostasis de la glucosa en la DM2, aunque éste es un tema controvertido. Es evidente que en términos de concentraciones eficaces, en la DM2 existe un déficit de la secreción de insulina. Este defecto puede ser cualitativo o cuantitativo, relativo o, más raramente, absoluto (en fases avanzadas de la enfermedad). Cuando existe hiperglucemia basal moderada (glucemia inferior a 140 mg/dl, 7,8 mmol/l), la insulinemia tras la ingesta está elevada en términos absolutos, aunque sea insuficiente para conseguir el efecto deseado. Cuando existe hiperglucemia basal más intensa (glucemia superior a 180-200 mg/dl, 10-11,1 mmol/l), existe ya un déficit de secreción insulínica. Por tanto, en esta situación clínica serán efectivos los fármacos que aumentan la secreción de insulina.

A partir de todo lo anterior, en la fisiopatología de la DM2 intervienen varias alteraciones que contribuyen en mayor o menor grado, en función de las características del paciente y estadio de la enfermedad, a la disfunción metabólica que provoca la hiperglucemia. La DM2 es una enfermedad evolutiva, de forma que la alteración fisiopatológica dominante variará desde diferentes grados de resistencia insulínica al déficit absoluto de esta hor-

mona. Los distintos tratamientos farmacológicos inciden más o menos específicamente en algunas de estas alteraciones. Aunque no son absolutamente independientes unas de otras, pueden desglosarse en las siguientes causas:

- a) Resistencia a la insulina: defectos en la sensibilidad del tejido muscular y del hígado a la insulina.
- b) Defectos de secreción de insulina: falta del pico de secreción precoz y déficit de secreción global de insulina.

Los principales efectos son: la hiperglucemia en ayunas (por aumento de producción hepática de glucosa) y la hiperglucemia tras las comidas (por defecto de secreción postprandial de insulina).

Si los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la DM2 inciden en la corrección de alteraciones distintas, parece lógico y plausible pensar que la combinación de ellos puede ser eficaz. Así, si un paciente padece un déficit de insulina a la vez que una resistencia, combinar insulina con un fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina parece beneficioso a nivel teórico. En otra situación, si coexiste hiperglucemia intensa en ayunas y moderada durante el día, una dosis de insulina nocturna que actúe en las primeras horas del día sobre la hiperglucemia basal, junto con un hipoglucemiante oral que mejore la hiperglucemia moderada del resto, parecería una combinación razonable. En definitiva, si en la DM2 intervienen varias alteraciones, actuar farmacológica e independientemente sobre cada una de ellas tiene una buena base teórica.

5. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DM2

A diferencia de lo que ocurre en la DM tipo I, que se basa universalmente en la combinación del tratamiento con insulina, dieta y ejercicio físico, el tratamiento de la DM2 es muy variable en función de las características del paciente y de la evolución de la enfermedad. Los fármacos indicados en un paciente afectado de DM2 variarán desde la abstención de los mismos (tratamiento únicamente dietético) a la utilización de los diferentes tipos de fármacos orales o bien la administración de insulina, todos ellos solos o en diferentes combinaciones. Por tanto, es fundamental reconsiderar periódicamente la efectividad del tratamiento. Los cambios vendrán motivados por diversos aspectos de la evolución de la enfermedad, como son el estado ponderal (obesidad o normopeso), grado de resistencia a la insulina, grado de déficit de secreción de insulina, predominio de la hiperglucemia en ayunas o en estadio posprandial, así como de la existencia de las distintas complicaciones crónicas.

El esquema terapéutico propuesto por las diferentes guías terapéuticas⁹⁻¹³⁾ es básicamente el siguiente:

- a) El tratamiento inicial ante un paciente al que se diagnostica la enfermedad y que no presenta criterios de insulinización inmediata consiste en una dieta adecuada a su estado ponderal (hipocalórica en caso de sobrepeso y normocalórica en caso de normopeso) y una pauta de ejercicio físico adecuada.
- b) Cuando a pesar de estas medidas no se consigue un control adecua-

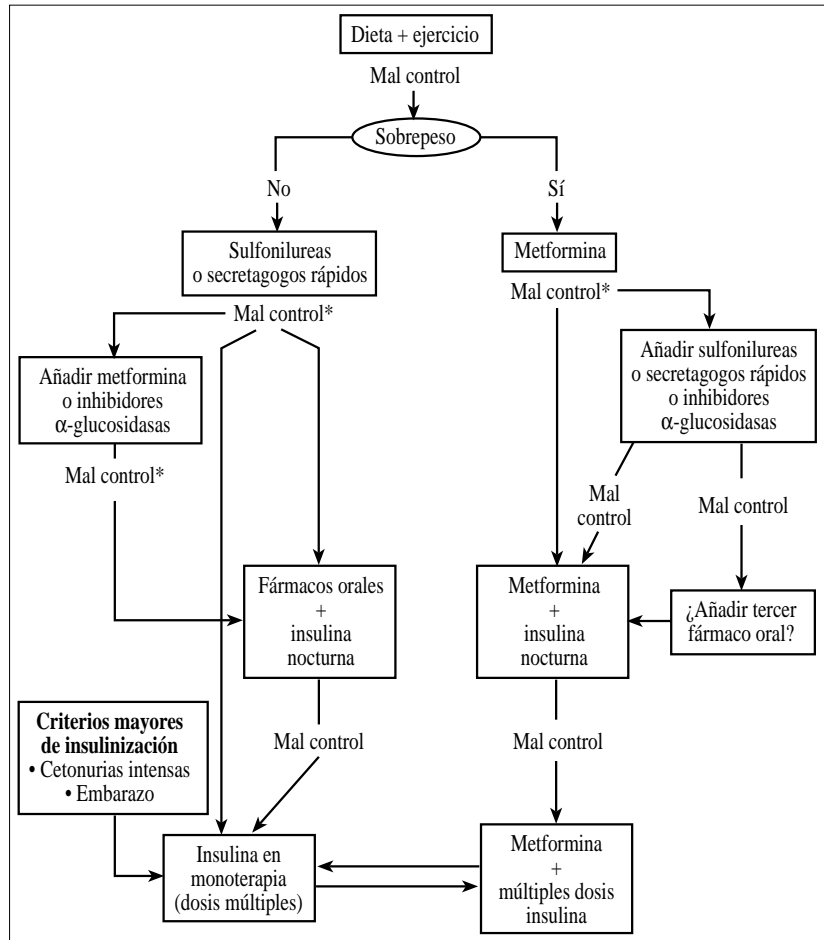


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo II. *Valorar una u otra opción en función del grado de hiperglucemia y de las características individuales de cada caso.

do se debe prescribir un fármaco hipoglucemiante oral. Si el paciente presenta sobrepeso u obesidad es de elección la metformina, ya que tiene claras ventajas sobre el resto de fármacos orales al mejorar la sensibilidad a la insulina y no comportar aumento de peso. Si el control no es adecuado, puede asociarse una sulfonilurea, un secretagogo de acción rápida o un inhibidor de las alfa-glucosidasas. En el paciente con normopeso, si el tratamiento dietético fracasa se recomienda instaurar un fármaco que estimule la secreción de insulina

(secretagogos). En este caso son de elección las sulfonilureas por su mayor experiencia de uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida. Si el control no es adecuado, puede asociarse a la sulfonilurea otro fármaco como los inhibidores de la alfa-glucosidasa o la metformina.

- c) Por último, si fracasa el tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, solos o combinados, debe pasarse al tratamiento con insulina sola o asociada a fármacos orales.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de tratamiento.

TABLA II FÁRMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DISPONIBLES EN ESPAÑA (SEPTIEMBRE DE 2000)

	<i>Nombre comercial</i>	<i>Presentación</i>	<i>Dosis diaria (mg)</i>	<i>Duración de la acción</i>
Sulfonilureas				
Tolbutamida	Rastinon	500 mg env. 40/20	500-1.500	6-12 h
Clorpropamida*	Diabinese	250 mg env. 30	125-500	60 h
Glibenclamida	Daonil	5 mg env. 30/100	2,5-15	16-24 h
	Euglucon-5	5 mg env. 30/100		
	Glucolon	5 mg env. 30/100		
	Norglicem-5	5 mg env. 100		
Gliclacida	Diamicron	80 mg env. 20/60	40-160	16-24 h
Glipentida	Staticum	5 mg env. 30/100	2,5-15	16-24 h
Glipicida	Glibenese	5 mg env. 30/100	2,5-15	12-24 h
	Minodiab	5 mg env. 30/100		
Gliquidona	Glurenor	30 mg env. 20/60	15-90	12-24 h
Glimepirida	Amaryl	2 mg env. 30/120	1-6	16-24 h
		4 mg env. 30/120		
	Roname	2 mg env. 30/120		
		4 mg env. 30/120		
Secretagogos de acción rápida				
Repaglinida	Novonorm	0,5 mg env. 90	1,5-12	4-6 h
		1 mg env. 90		
		2 mg env. 90		
Biguanidas				
Metformina	Dianben	850 mg env. 50	850-2.550	3-4 h
Inhibidores de las alfa-glucosidasas				
Acarbosa	Glucobay 50	50 mg env. 30/90	25-300	4 h
	Glucobay 100	100 mg env. 30/90		
	Glumida 50	50 mg env. 30/100		
	Glumida 100	100 mg env. 30/100		
Miglitol	Diastabol	50 mg env. 30/90	25-300	4 h
		100 mg env. 30/90		
	Plumarol	50 mg env. 30/90		
		100 mg env. 30/90		

*No aconsejada por el riesgo elevado de efectos secundarios graves o frecuentes.

6. TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ORALES EN MONOTERAPIA

El tratamiento inicial en la DM2 consiste en establecer un plan de alimentación y actividad física adecuadas que permita controlar las cifras de glu-

cemia. Estas medidas son insuficientes en la mayoría de pacientes, por lo que, tras aproximadamente 3 meses sin conseguir un control metabólico aceptable y en ausencia de criterios de insuliniización, se debe instaurar tratamiento con un fármaco oral^(8-13, 15, 16). De acuer-

do con el Consenso Europeo se considera control metabólico aceptable, en general, HbA_{1c} < 6,5% o glucemia basal < 110 mg/dl. En personas sin factores de riesgo o con cortas expectativas de vida, HbA_{1c} < 7,5% o glucemia basal < 125 mg/dl. Los cambios en el

TABLA III PRINCIPALES EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ORALES EN MONOTERAPIA

	<i>Sulfonilureas</i>	<i>Secretagogos de acción rápida</i>	<i>Biguanidas (metformina)</i>	<i>Inhibidores alfa-glucosidadas (acarbosa y miglitol)</i>	<i>Glitazonas*</i>
Mecanismo de acción	Aumento de la secreción de insulina	Aumento de la secreción de insulina posprandial inmediata	Reducción de la producción hepática de glucosa	Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos	Aumenta la captación de glucosa en la célula muscular
Descenso de glucemia	Preferentemente basal 60-70 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 50-60 mg/dl	Preferentemente basal 35-40 mg/dl
Descenso de HbA_{1c}	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 0,5-1%	↓ 0,5-1,9%
Posología	30 min antes de las comidas (excepto glimepirida)	Al principio de las comidas	Con las comidas	Al principio de las comidas	Con las comidas
Hipoglucemias	Frecuentes (menor frecuencia con tolbutamida y glimepirida)	Poco frecuentes (menos que glibenclamida)	No producen	No producen	No producen
Cambios en el peso	Aumento	Discreto aumento (menor que glibenclamida)	Sin aumento o ligera reducción	Sin aumento	Aumento
Insulinemia	Incremento	Incremento menor que glibenclamida	Descenso	Sin cambios	Descenso
Efecto en los lípidos	No modifican	No modifican	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL	↓ Tg	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios			Diarrea (30%), acidosis láctica si insuficiencia renal o hipoxia asociadas	Flatulencia (30%)	Hepatotoxicidad, anemia dilucional, edemas

* Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España (Septiembre 2000). Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

tratamiento deben ser precoces para prevenir las complicaciones o retardar su progresión si ya están presentes⁽¹³⁾.

Debe considerarse siempre la necesidad de insulinización cuando el paciente presenta sintomatología hiperglucémica severa junto a una glucemia basal mayor de 300 mg/dl^(12, 13). Con cierta frecuencia, tras un tiempo prudencial y una vez conseguido un control aceptable, se puede suspender la in-

sulina y reemplazarla por un fármaco oral^(10, 11), ya que al mejorar el control se reduce la glucotoxicidad de la hiperglucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. Se considera necesaria una insulinización transitoria cuando aparecen enfermedades intercurrentes graves (infecciones), cirugía mayor, en la fase aguda de un IAM y durante el embarazo y la lactancia⁽⁹⁻¹³⁾. En la tabla II se relacionan los fármacos orales dis-

ponibles en nuestro país. En primer lugar revisaremos las características principales de cada uno de los grupos de fármacos orales disponibles y sus indicaciones en monoterapia (Tabla III).

6.1. Sulfonilureas

Su principal mecanismo de acción es la estimulación de la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, motivo por el que requieren la exis-

tencia de cierta reserva insulínica. Se han descrito otros beneficios a nivel extrapancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque no está bien establecida su relevancia clínica⁽¹⁵⁾.

Son fármacos muy eficaces (reducción de la HbA_{1c} de 1,5 a 2 puntos) y han demostrado en el estudio UKPDS reducciones de las complicaciones crónicas similares a las obtenidas con la insulina⁽⁴⁾. Este mismo estudio ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con sulfonilureas, sugerida en la década de los años cincuenta por el estudio UGDP. En un período de 10 años se consiguió una reducción de 0,7 puntos en la HbA_{1c} en los pacientes tratados con glibenclamida frente al tratamiento convencional (7,2 vs 7,9) con sólo un incremento de peso de 1,7 kg respecto al otro grupo y con un 0,6% de hipoglucemias graves.

La sulfonilurea más utilizada en nuestro medio es la glibenclamida. Salvo el caso de la tolbutamida que tiene una acción más débil, todas las sulfonilureas son prácticamente equipotentes. Sin embargo, sus diferentes características farmacológicas permiten individualizar su indicación: tolbutamida y glibepirida se han recomendado para los ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves; tolbutamida en casos de insuficiencia hepática por su escasa eliminación biliar y glicidona cuando existe insuficiencia renal moderada por su eliminación biliar⁽¹¹⁾.

Los alimentos interfieren su absorción (excepto en el caso de glibepirida), por lo que el fármaco se adminis-

trará al menos 30 minutos antes de iniciar la ingesta. Las dosis se aumentarán cada una o dos semanas hasta conseguir corregir las glucemias basales.

El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia grave, que puede ser prolongada y recidivante y que es más frecuente con las de vida media prolongada, como la glibenclamida. El riesgo de hipoglucemia grave con glibenclamida (1,66 por 100 personas/año) es el mismo que con clorpropamida y casi el doble que con glipicida o gliclacida⁽¹⁵⁾. La glibepirida oscila entre el 0,9 y 1,7 por 100 personas/año, y la menor incidencia se ha observado con tolbutamida (0,35 por 100 personas/año). En este punto cabe recordar que los pacientes tratados con insulina tienen una mayor incidencia de hipoglucemias (2,76 por 100 personas/año)⁽¹⁵⁾. Los factores predisponentes más frecuentes son la edad superior a 60 años, la disminución de la ingesta, la insuficiencia renal y, en menor grado, el consumo de alcohol y fármacos que interfieren en su metabolismo y eliminación⁽¹⁵⁾. La frecuencia de hipoglucemias (graves y no graves) en pacientes tratados con sulfonilureas en el estudio UKPDS fue la mitad que en los tratados con insulina (17% vs 37%, respectivamente)⁽¹⁶⁾. Clorpropamida, una sulfonilurea de primera generación, puede producir mayores interacciones farmacológicas, inhibición de ADH y «flushing» por efecto antabús, por lo que no se recomienda actualmente su uso⁽¹¹⁾.

En los últimos años ha habido un intenso debate sobre el posible aumento del riesgo de infarto en pacientes tratados con sulfonilureas, especialmente con glibenclamida⁽¹⁵⁾. Las sulfonilu-

reas actuarían sobre los canales K_{ATP} de la célula pancreática pero también, aunque en menor medida, sobre los canales K_{ATP} cardiovasculares (especialmente del miocardio), lo que podría aumentar el riesgo de isquemia aguda y fibrilación ventricular al interferir la activación de dichos canales *in vitro* e *in vivo*⁽¹⁵⁾. Sin embargo, el estudio UKPDS no ha demostrado que el tratamiento con clorpropamida o glibenclamida tenga una repercusión negativa en la morbimortalidad cardiovascular⁽⁴⁾ y, por tanto, queda en el terreno de la especulación el posible beneficio de utilizar fármacos más selectivos de los canales K_{ATP} pancreáticos⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la dosificación de las sulfonilureas, diferentes estudios han demostrado que la mayor parte de ellas llegan al máximo de su efecto hipoglucemiante con dosis menores a las usadas habitualmente. Así, por ejemplo, con 10 mg de glibenclamida, 15 mg de glipicida o 4 mg de glibepirida se controlan más del 75% de los pacientes⁽¹⁵⁾. En contra de lo que cabría esperar, cuando se superan estas dosis, se observa una menor secreción de insulina y un empeoramiento del control glucémico en bastantes pacientes. Esto se debe a una desensibilización de la liberación de insulina inducida por las sulfonilureas y se relaciona muy probablemente con una reducción del cierre del canal K_{ATP} secundario a la regulación a la baja del receptor de sulfonilureas o a un efecto inhibitorio directo sobre el propio canal K_{ATP}⁽¹⁵⁾.

Las contraindicaciones de las sulfonilureas son la alergia a las sulfamidas; la DM tipo 1 y la DM secundaria a alteración pancreática; la insuficiencia hepática grave y la insuficiencia re-

nal por la menor eliminación del fármaco y consiguiente aumento del riesgo de hipoglucemia. Finalmente, también están contraindicadas en el embarazo y la lactancia por el riesgo de hipoglucemia en el recién nacido.

La glimepirida es la sulfonilurea de introducción más reciente, y su efectividad es similar a la de otras sulfonilureas de segunda generación (reducción de la HbA_{1c} entre 1,2 y 1,9 puntos). Presenta algunas ventajas sobre el resto como una menor incidencia de hipoglucemias (especialmente en la fase de ajuste de dosis), su absorción es independiente de las ingestas y se puede administrar en dosis única⁽¹⁷⁻²⁰⁾, lo que es un factor importante a considerar en pacientes polimedicados. La dosis de inicio es de 1 mg, pudiéndose aumentar semanalmente hasta 6 mg, aunque la dosis de 4 mg es la más habitual. Se metaboliza en el hígado y se elimina en un 60% por la orina. Ha sido utilizada en pacientes con insuficiencia renal crónica sin que se haya observado acumulación del fármaco ni incremento de las hipoglucemias, hecho que se atribuye a un mayor aclaramiento del fármaco al aumentar el volumen de distribución por una menor ligadura a proteínas plasmáticas⁽¹⁵⁾. Finalmente, se ha observado que induce menos hiperinsulinemia y menos episodios de hipoglucemia que glibenclamida, por lo que podría ser una sulfonilurea más indicada en ancianos (como lo es la tolbutamida) y en obesos⁽¹⁸⁾.

6.2. Biguanidas

La metformina es la única biguanida recomendada actualmente, ya que la fenformina y la buformina tienen un

riesgo elevado de acidosis láctica^(9-13, 15, 21). El riesgo de acidosis láctica ha sido el principal freno a la utilización de metformina a pesar de estar disponible en el mercado desde 1957 y tener numerosas ventajas con respecto a las sulfonilureas.

El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la neogluco-génesis hepática, aunque también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular⁽²¹⁾.

Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA_{1c} entre 1,5 y 2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias y se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos y LDL⁽²¹⁻²³⁾. En algunos estudios también se ha observado una reducción de peso⁽²⁴⁾. Además es el único fármaco que ha demostrado una reducción de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS⁽⁴⁾. Por todo ello, se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso⁽⁹⁻¹³⁾.

Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) en la comida principal, para mitigar los frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada 1 ó 2 semanas hasta un máximo de 2 ó 3 comprimidos según la respuesta clínica⁽¹¹⁾. Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de HbA_{1c} (2%) con dosis de 2.000 mg, sin obtener reducciones adicionales cuando se llega a los 2.500 mg⁽²³⁾. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea (30%), que es dependiente de la dosis, autolimitada y transitoria, y que suele remitir al reducir la dosis del fármaco. Un 5% no tolera ni la dosis mínima⁽²⁴⁾. El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica con una incidencia de 0,01-0,067 casos por 1.000 pacientes/año y una mortalidad del 50%. La mayoría de casos se han dado en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que estaba claramente contraindicada^(21, 25). Recientemente se ha cuestionado el papel de la metformina en la acidosis láctica, llegándose a sugerir que podría tratarse de una asociación no causal en pacientes con una enfermedad grave y una alteración previa del metabolismo del lactato⁽²⁵⁾. El riesgo de morir por una acidosis láctica por metformina no es superior al de morir por una hipoglucemia grave producida por una sulfonilurea⁽²¹⁾. El déficit de absorción de vitamina B₁₂, observado en un 30% de pacientes, raramente provoca anemia perniciosa.

Son contraindicaciones la insuficiencia renal por el riesgo de acumulación, la insuficiencia respiratoria o cardíaca crónicas, la cirrosis con insuficiencia hepática, el embarazo y la lactancia, el consumo crónico de alcohol y los déficits de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Puede prescribirse en pacientes ancianos, aunque a partir de los 80 años siempre debe garantizarse que el aclaramiento de creatinina sea superior^(12, 13, 21) a 60 ml/min/1,73 m², ya que los valores de creatinina sérica no son una medida fiable de la función renal en las personas de edad avanzada.

Debe suspenderse el tratamiento

y proceder a la insulinización transitoria en caso de cirugía mayor, infarto agudo de miocardio, infecciones graves y cualquier otra situación que predisponga a insuficiencia renal aguda o acidosis. En caso de exploraciones radiológicas con contrastes yodados debe suspenderse hasta 24-48 horas después de su realización por el riesgo de insuficiencia renal aguda.

6.3. Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Este grupo está constituido por miglitol y acarbosa. Inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas de las microvellosidades intestinales retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial^(12, 13). En monoterapia no producen incremento de peso ni hipoglucemia. Sin embargo, cuando se utilizan asociados a una sulfonilurea o insulina es necesario recordar que en caso de hipoglucemia debe utilizarse glucosa pura, ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido. Algunos estudios han mostrado un modesto descenso de los triglicéridos sin cambios en el colesterol LDL ni HDL⁽²⁶⁾.

El efecto de los inhibidores de las alfa-glucosidasas sobre la HbA_{1c} es inferior al observado con sulfonilureas y metformina (0,5-1 puntos)^(12, 13, 27-31). Su efectividad es menor en pacientes con dietas pobres en hidratos de carbono⁽¹³⁾. En el estudio UKPDS se utilizó frente a placebo en 1.946 pacientes, independientemente del tratamiento que estuvieran recibiendo: dieta, sulfonilureas, metformina, insulina sola o combinada con sulfonilurea o metformina. Globalmente, en los pacientes que todavía

tomaban el tratamiento al cabo de los 3 años, se observó una reducción de la HbA_{1c} del 0,5%⁽³⁰⁾.

Se recomienda su uso como primer fármaco en pacientes con valores elevados de HbA_{1c} y glucemias basales aceptables en los que predominan las hiperglucemias posprandiales, así como en los casos en que existen contraindicaciones o riesgo de efectos adversos graves con sulfonilureas o metformina⁽¹³⁾. La dosis inicial aconsejada es de 25 mg (1/2 comprimido) al iniciar las comidas y sin masticar. La dosis debe ser aumentada semanalmente para minimizar los efectos secundarios, hasta llegar a la dosis de 300 mg/día, que es la dosis habitual. Con dosis superiores de acarbosa (200 ó 300 mg tres veces al día) se produce un descenso algo mayor de la HbA_{1c} (1,1 puntos) pero empeorando los efectos secundarios. Su acción máxima se observa a los 3 meses⁽²⁷⁾.

El efecto secundario más importante de acarbosa y miglitol es la flatulencia, que se observa con una frecuencia similar (30%) y que puede verse acentuada por dietas ricas en hidratos de carbono complejos, legumbres y hortalizas. Los efectos gastrointestinales debidos a la acarbosa, flatulencia en el 30% y diarrea en el 16%, son frecuentes y comportaron una importante tasa de abandonos en el estudio UKPDS (58% frente al 39% con placebo) que debe ser tenida en cuenta⁽³⁰⁾. Se han descrito algunos casos de elevación de transaminasas con dosis elevadas de acarbosa y que desaparece al suspender el fármaco, por lo que podría ser aconsejable su determinación a los 3 meses de iniciar el tratamiento.

Las contraindicaciones de los inhi-

bidores de las alfa-glucosidasas son las enfermedades intestinales crónicas, el embarazo y la lactancia, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal con niveles de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl, ya que puede aumentar los niveles plasmáticos de acarbosa, y no se dispone de estudios sobre las posibles consecuencias de este fenómeno⁽¹³⁾.

6.4. Nuevos secretagogos de acción rápida (repaglinida y nateglinida)

La repaglinida, comercializada recientemente, es un secretagogo que actúa a nivel pancreático facilitando la liberación posprandial de insulina mediante la activación de un receptor diferente al de las sulfonilureas y con un menor incremento de la insulinemia basal⁽¹⁵⁾. Se trata de un derivado del ácido benzoico (familia de las meglitinidas) que se absorbe rápidamente, con una vida media corta y que se elimina por vía biliar, por lo que tiene menos riesgo de hipoglucemia y podría ser ventajosa para controlar las hiperglucemias posprandiales, y en pacientes con insuficiencia renal o riesgo de hipoglucemia. La reducción de HbA_{1c} es semejante a la descrita para sulfonilureas y metformina (1,5-2 puntos), pero con unos valores de glucemia 2 horas postingesta significativamente inferiores⁽³²⁾.

En un estudio comparativo a 12 meses con repaglinida y glibenclamida no se observaron grandes diferencias en cuanto a eficacia (reducción de HbA_{1c} de 1,3), ni frecuencia de hipoglucemias (19% y 15%, respectivamente). Sólo se observó una ligera ganancia de peso que fue menor en los pacientes tratados con repaglinida (2,45

y 3,64 kg, respectivamente). Los niveles de insulínemia basal y péptido C también fueron inferiores en el grupo tratado con repaglinida⁽³³⁾.

Las indicaciones de repaglinida son prácticamente las mismas que las de las sulfonilureas, con especial énfasis en el control de las hiperglucemias posprandiales^(10, 11, 13, 15) y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal. Dado que se trata de un fármaco de reciente introducción el nivel de evidencia científica que soporta su utilización como fármaco de primera elección es menor que el de las sulfonilureas.

Otra familia dentro de los secretagogos de acción rápida son los derivados de la D-fenilalanina (nateglinida), actualmente en fase de investigación.

6.5. Glitazonas

Este grupo, también conocido como tiazolidinedionas o agonistas ppar-gamma, está formado por pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona. Las dos primeras están comercializadas en EE.UU., mientras que la troglitazona ha sido retirada por el elevado riesgo de toxicidad hepática grave. Actualmente no están disponibles en nuestro país.

Su principal mecanismo de acción es a nivel del músculo y tejido graso, aumentando la captación y uso de la glucosa en los tejidos, básicamente en músculo y tejido graso. También disminuyen, aunque en menor medida, la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático. Todo ello hace que además de mejorar los niveles de glucosa en plasma aumente la sensibilidad a la insulina sin hacerlo su secreción⁽¹⁵⁾. Por este motivo, no produ-

cen hipoglucemias. Se metabolizan en hígado y se excretan por heces. Sus indicaciones son básicamente situaciones de predominio de resistencia a la insulina, especialmente cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metformina.

La mayor parte de la información sobre la efectividad de este grupo se debe a troglitazona, el fármaco con más experiencia clínica. Su efectividad es inferior a la de las sulfonilureas y la metformina (entre 0,5 y 1 punto de descenso de la HbA_{1c})^(34, 35), por lo que para muchos autores sería preferible usarlos como fármacos coadyuvantes para pacientes con obesidad y resistencia a la insulina en los que fracasa la monoterapia^(10, 13). No obstante, se ha registrado un discreto aumento de peso de trascendencia clínica incierta.

La troglitazona se asocia con daño hepatocelular en un 2% de pacientes, en la mayoría de casos leve, excepto en un pequeño número de pacientes que desarrollaron una necrosis hepática grave⁽³⁶⁾, lo cual ha provocado recientemente su retirada definitiva del mercado en EE.UU. Estos efectos parecen ser debidos a una reacción idiosincrática de algunos pacientes sin relación con la edad, sexo, dosis ni asociaciones con otros fármacos. Los aumentos de transaminasas se dieron entre el tercero y séptimo mes, y en algunos pacientes en los que se continuó la terapia las cifras, posteriormente, se normalizaron. Por todo ello se recomienda un control periódico y estricto de la función hepática⁽³⁶⁾, recomendación que parece razonable mantener para el resto de los fármacos del grupo.

Además de estas alteraciones se han comunicado otros efectos adversos:

náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, edema que desaparece al retirar el fármaco, aumento del volumen plasmático con disminución de las cifras de hemoglobina y cardiomegalia sin hipertrofia del ventrículo izquierdo. La troglitazona y la rosiglitazona provocan un aumento del colesterol total sin variar el índice LDL/HDL, mientras que la pioglitazona se asocia a una discreta mejoría del perfil lipídico⁽³⁵⁾.

7. TRATAMIENTO COMBINADO CON FÁRMACOS ORALES

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico en monoterapia hasta un 30% de pacientes responden de manera insuficiente. Este fenómeno, conocido como «fracaso primario» y atribuido inicialmente sólo a las sulfonilureas, se ha descrito también con el resto de fármacos orales y tiene relación con el grado de hiperglucemia⁽¹³⁾. En general, es necesario esperar aproximadamente 3 meses para observar el beneficio del tratamiento y si persiste esta respuesta insuficiente se puede sustituir por un fármaco de otro grupo con un perfil de acción más adecuado a las características del paciente, aunque probablemente se observe el mismo fenómeno. En la mayoría de casos, sin embargo, se puede conseguir un control aceptable que puede durar varios años, tras los cuales se observa un progresivo empeoramiento del control metabólico independientemente del fármaco utilizado⁽⁴⁾. Este fenómeno, conocido como «fracaso secundario», es debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina, forma parte de la evolución natural de la DM2 y está de-

TABLA IV PRINCIPALES EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS CON FÁRMACOS ORALES

	<i>Sulfonilurea + metformina</i>	<i>Repaglinida + metformina</i>	<i>Sulfonilurea + inhibidores de las alfa-glucosidasas</i>
Descenso de glucemia	Preferentemente basal 70-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal 60-80 mg/dl
Descenso de HbA_{1c}	↓ 1,5-2,5%	↓ 1,4%	↓ 0,5-1%
Hipoglucemias	Frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes
Cambios en el peso	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea
Insulinemia	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea
Efecto en los lípidos	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Tg
Otros efectos secundarios	Diarrea (30%), acidosis láctica	Diarrea (30%), acidosis láctica	Flatulencia (30%)
	<i>Metformina + inhibidores de las alfa-glucosidasas</i>	<i>Sulfonilurea + glitazonas*</i>	<i>Metformina + glitazonas*</i>
Descenso de glucemia	Preferentemente posprandial 50-60 mg/dl	Preferentemente basal 60-80 mg/dl	Preferentemente basal 60-80 mg/dl
Descenso de HbA_{1c}	↓ 0,5-1%	↓ 0,7-1,7	↓ 1,2
Hipoglucemias	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Cambios en el peso	Sin aumento	Aumento	Sin aumento
Insulinemia	Sin cambios	Reducción	Reducción
Efecto en los lípidos	↓ Tg, colesterol total y LDL ↑ HDL	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL, HDL	↓ Tg
Otros efectos secundarios	Flatulencia (30%), diarrea (30%), acidosis láctica	Hepatotoxicidad grave, edemas	Hepatotoxicidad grave, edemas, diarrea (30%), acidosis láctica

* Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

terminado genéticamente. Se estima que hasta un 10% de pacientes/año dejan de responder a la monoterapia. En

el estudio UKPDS, al cabo de 9 años del tratamiento en monoterapia (sulfonilureas, metformina e insulina), me-

nos del 25% de los pacientes presentaban valores de HbA_{1c} < 7%⁽³⁷⁾. Para mejorar el control glucémico en esta si-

tuación, actualmente todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo fármaco oral⁽⁹⁻¹³⁾. En algunos casos podría considerarse la posibilidad de utilizar insulina sola o asociada a un fármaco oral, pero la menor aceptación de la terapia insulínica por parte de los pacientes probablemente condiciona esta posibilidad (Fig. 1). La justificación de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo sino en el hecho, avalado por diferentes estudios, de que es factible aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos⁽⁹⁻¹³⁾. La terapia combinada permite, además, utilizar menores dosis de los fármacos, lo que puede reducir la frecuencia o gravedad de los efectos adversos (generalmente dependientes de la dosis), y con una efectividad superior. En la tabla IV se presentan resumidas las ventajas e inconvenientes de las diferentes pautas de tratamiento combinado.

7.1. Sulfonilurea-metformina

Constituye la asociación con más experiencia de uso y la que es potencialmente más beneficiosa ya que incide en los dos principales mecanismos fisiopatológicos de la DM2: la deficiencia de insulina (sulfonilureas) y la resistencia a la insulina (metformina). La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA_{1c} en un 1,7-2,3% sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias^(24, 38-40). También se ha observado una disminución entre el 10% y el 15% del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y un aumento de colesterol HDL. Aunque la

mayor parte de estudios se han realizado con glibenclamida cabe pensar que el resto de sulfonilureas sean igualmente eficaces.

En el estudio realizado por De Fronzo⁽²⁴⁾, 422 pacientes con control deficiente con glibenclamida fueron asignados a placebo o metformina. En el grupo de placebo la HbA_{1c} aumentó en 0,2 puntos mientras que en el de metformina se redujo en 1,7 puntos al cabo de 29 semanas. El estudio de Hermann⁽³⁸⁾ estableció que la mejora en la HbA_{1c} es independiente del fármaco con que se inicie el tratamiento. Así, 144 pacientes tratados sólo con dieta y control deficiente fueron distribuidos aleatoriamente a empezar por glibenclamida o metformina o la asociación de ambos. Los dos grupos de monoterapia necesitaron el otro fármaco para conseguir mejorar el control. Al cabo de 6 meses los descensos de la HbA_{1c} fueron de 2,3 para los que empezaron por metformina, 2,0% para los que empezaron por glibenclamida y 2,2 para los que empezaron con ambas a la vez. Todos los pacientes consiguieron valores de HbA_{1c} < 7%⁽³⁸⁾.

En el estudio UKPDS se probó esta asociación mediante la asignación aleatoria a tratamiento durante 3 años con metformina en un subgrupo de pacientes con mal control a pesar de dosis plenas de sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida), observándose un exceso de mortalidad del 96% frente al grupo que recibió placebo, lo que ha cuestionado la utilización de esta combinación. En un estudio observacional también se constató este fenómeno, aunque no se puede descartar que un peor control glucémico fuera la causa del exceso de la mortalidad y a

su vez el motivo de la adición de metformina⁽⁴¹⁾. Sin embargo, los autores del UKPDS atribuyen este hecho al azar, ya que ambos grupos presentaron una mortalidad menor que la esperada en relación con el conjunto de la cohorte del estudio, además del pequeño número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento. De hecho, el número de eventos cardiovasculares fue el mismo⁽⁵⁾. Actualmente se acepta que esta asociación es segura y de elección cuando fracasa cualquiera de los dos fármacos en monoterapia⁽⁹⁻¹³⁾.

La demostrada efectividad de esta asociación ha llevado a algunos autores a sustituir el tratamiento con insulina por la combinación de glibenclamida y metformina⁽⁴⁰⁾. Así, en 55 pacientes obesos, con menos de 10 años de tratamiento insulínico y péptido C positivo, se logró suspender la insulina en 42 de ellos (76%) con una reducción de 1,3 puntos en la HbA_{1c} y un descenso del peso de 2,3 kg. Los restantes debieron volver a usar insulina por empeoramiento del control glucémico o intolerancia gastrointestinal al fármaco. Los pacientes con más probabilidades de responder fueron los que presentaban un tiempo de insulinización menor (media de 5 años) y menores requerimientos de insulina (media: 0,77 U/kg) y de índice de masa corporal (media: 30)⁽⁴⁰⁾.

Fundamento fisiopatológico

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas y una reducción de la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por metformina. Metformina también mejora la sensibilidad a la insulina (captación de

glucosa) a nivel periférico en la célula muscular.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,5 a 2 puntos independientemente del fármaco de partida.

Efectividad sobre el estado ponderal

La adición de metformina a un paciente tratado con sulfonilurea no supone un incremento de peso e incluso puede producirse una discreta reducción. Cuando es la sulfonilurea la que se añade a la metformina cabe la posibilidad de que se produzca un ligero aumento de peso.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Las sulfonilureas tienen un efecto neutro, mientras que metformina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL e induce un leve aumento de HDL.

Hipoglucemias

Cabe esperar un incremento del riesgo cuando se añade sulfonilureas a pacientes tratados con metformina. Al añadir metformina a una sulfonilurea también puede aumentar la frecuencia de hipoglucemias por la mejora de los niveles glucémicos basales.

Efectos secundarios

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de hipoglucemias y de acidosis láctica. Pueden aparecer diarreas al añadir metformina.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con o sin sobrepeso en tratamiento con sulfoni-

lurea o metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. La adición de sulfonilureas o metformina es la combinación con mayor experiencia y efectividad y, por tanto, de primera elección siempre y cuando no existan contraindicaciones.

7.2. Sulfonilurea-inhibidor de las alfa-glucosidasas

La adición de un inhibidor de las alfa-glucosidasas (acarbosea o miglitol) a una sulfonilurea disminuye la glucemia posprandial en 25-30 mg aproximadamente y la HbA_{1c} de 0,5-1% sin que se observen cambios en los niveles de insulina ni aumento de las hipoglucemias^(26, 42-45). Miglitol, introducido en el mercado en 1999, presenta el mismo perfil terapéutico y de efectos secundarios que acarbosea, por lo que no parece aportar ningún beneficio adicional importante⁽¹³⁾. Por otra parte, acarbosea fue utilizada en el estudio UKPDS (añadida a la sulfonilurea que ya tomaba el paciente) durante 3 años, observándose una reducción significativa de 0,51 puntos de la HbA_{1c} en los pacientes que al finalizar el período seguían tomando el tratamiento⁽³⁰⁾. En el estudio de Chiasson también se obtuvo una reducción de 0,5 puntos en la HbA_{1c} al añadir acarbosea a pacientes tratados con sulfonilureas⁽⁴²⁾. La asociación de sulfonilureas y miglitol proporciona resultados similares⁽⁴⁴⁾. Debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia que debe ser tratada con glucosa pura (ya que la sacarosa, azúcar común, es un disacárido), así como los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Fundamento fisiopatológico

Efecto sinérgico al producirse una

estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas y una reducción de las glucemias posprandiales por el retraso en la absorción de hidratos de carbono.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,5 a 2 puntos cuando se añade la sulfonilurea y entre 0,5 y 1 punto cuando se añade un inhibidor de las alfa-glucosidasas.

Efectividad sobre el estado ponderal

Cuando se añade una sulfonilurea a pacientes tratados con inhibidores cabe la posibilidad de que se produzca un ligero aumento de peso durante los primeros meses. Acarbosea y miglitol no producen cambios en el peso.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Tanto las sulfonilureas como los inhibidores tienen un efecto neutro, aunque se podrían reducir los niveles de triglicéridos de manera indirecta al mejorar el control glucémico.

Hipoglucemias

Cabe esperar un incremento del riesgo cuando se añade sulfonilureas a pacientes tratados con inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Efectos secundarios

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de hipoglucemia severa. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con acarbosea y miglitol.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con o sin

sobrepeso, en tratamiento con una sulfonilurea con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas. También cuando existe contraindicación o intolerancia a la metformina.

7.3. Metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas

Hay muy pocos estudios sobre la eficacia de la asociación metformina-acarbose, y sus resultados son inferiores a los de la asociación de sulfonilureas con metformina. Se debe tener en cuenta el riesgo de que se potencien sus efectos secundarios y la interferencia en la biodisponibilidad de la metformina. En el estudio de Chiasson se obtuvo una reducción de 0,8 puntos en la HbA_{1c} y de 62 mg en la glucemia posprandial al añadir acarbose a los pacientes tratados con metformina⁽⁴²⁾. En el estudio de Rosenstock los efectos adversos no aumentaron y no sobrepasaron el 30%, siendo la reducción de la HbA_{1c} del 0,65%. No se observaron cambios en las concentraciones de insulina, perfil lipídico ni en el peso⁽⁴⁵⁾. En cuanto al riesgo de interacciones, aunque se han descrito, no parecen tener relevancia clínica.

Esta asociación fue también utilizada en el estudio UKPDS y se observó a los 3 años una reducción no significativa de 0,70 puntos de la HbA_{1c} en los pacientes que al finalizar el período seguían tomando el tratamiento⁽³⁰⁾. Debe tenerse en cuenta el riesgo de posible sumación de los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Fundamento fisiopatológico

Efecto sinérgico al producirse una

reducción de las glucemias basales al disminuir la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por la metformina y una reducción de las posprandiales por efecto del inhibidor, sin aumento de la insulinemia.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,5 a 2 puntos cuando se añade la metformina y entre 0,5 y 1 punto cuando se añade un inhibidor.

Efectividad sobre el estado ponderal

Ninguno de los dos tienen efectos negativos sobre el control ponderal. La adición de metformina a un paciente tratado con acarbose podría producir una discreta reducción.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Los inhibidores tienen un efecto neutro, mientras que la combinación con metformina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, y produce un leve aumento de HDL.

Hipoglucemias

Ninguno de los dos fármacos producen hipoglucemia por sí mismos.

Efectos secundarios

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de acidosis láctica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de agravamiento de los efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con ambos fármacos.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con metformina con control metabólico in-

adecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas.

7.4. Repaglinida-metformina

Se trata de una asociación equiparable a la de las sulfonilureas con metformina, aunque dada la reciente introducción de repaglinida se dispone de menor experiencia. La menor frecuencia de hipoglucemias graves observada con repaglinida en comparación con glibenclamida haría preferible esta asociación en pacientes con riesgo de hipoglucemia (ancianos, por ejemplo) o en pacientes en los que predominan las hiperglucemias posprandiales.

En un estudio en el que pacientes tratados con metformina fueron aleatorizados a seguir con metformina, sustituir ésta por repaglinida o terapia combinada con ambos fármacos, se observó una reducción de HbA_{1c} (1,4 puntos) del tratamiento combinado sin que se apreciaran cambios en los dos grupos que siguieron en monoterapia⁽⁴⁶⁾. La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comportó un incremento de peso de 2,4 kg y un 33% de ellos presentaron alguna hipoglucemia (sólo en dos pacientes la glucemia capilar fue menor de 50 mg/dl)⁽⁴⁶⁾.

Fundamento fisiopatológico

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina posprandial por parte de repaglinida y una reducción de la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por metformina. Esta última también mejora la sensibilidad a la insulina (captación de glucosa) a nivel periférico en la célula muscular. Esta asociación podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales que la asociación de metfor-

mina con una sulfonilurea, aunque no se dispone de estudios comparativos.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,4 en pacientes tratados previamente con metformina en monoterapia.

Efectividad sobre el estado ponderal

La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comporta un incremento de peso semejante al observado con sulfonilureas.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Repaglinida tiene un efecto neutro, mientras que metformina se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL y un leve aumento de HDL.

Hipoglucemias

La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comporta la aparición de hipoglucemias leves de manera similar a lo que ocurre con las sulfonilureas.

Efectos secundarios

A pesar de que repaglinida no está contraindicada en caso de insuficiencia renal, sí que lo está metformina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.

Perfil de paciente idóneo

Paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con repaglinida o metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. Repaglinida es terapéuticamente equivalente a una sulfonilurea y es una alternativa en el paciente en el que predominan las

hiperglucemias posprandiales o existe riesgo de hipoglucemias graves.

7.5. Terapia combinada con tres fármacos orales: secretagogo, metformina (o glitazonas) y un inhibidor de las alfaglucosidasas

El Consenso Europeo plantea la posibilidad de utilizar tres fármacos cuando el control es insuficiente con dos fármacos orales⁽¹⁰⁾. Aunque no parece descabellado utilizar la asociación de un secretagogo, metformina y un inhibidor de las alfaglucosidasas (o una glitazona en los países en que están comercializadas) parece más recomendable asociar insulina nocturna a los fármacos orales que ya toma el paciente^(11, 13). La triple terapia podría ser una alternativa a la insulinización cuando existen dificultades (pacientes ancianos con escaso soporte familiar, por ejemplo) o el paciente no acepta la insulinización de ninguna manera. No existen estudios prospectivos que evalúen la efectividad de esta posibilidad terapéutica, aunque cabe esperar una reducción adicional de 0,5 a 1 punto en la HbA_{1c}⁽¹³⁾. En un pequeño estudio sin grupo control la adición de acarbose a 11 pacientes tratados con metformina y sulfonilureas comportó una reducción adicional de 1,4 puntos en la HbA_{1c}. En todo caso, la combinación de distintos fármacos orales nunca puede ser una alternativa válida a la terapéutica con insulina en pacientes que precisan dicho tratamiento.

Fundamento fisiopatológico

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas, una reducción de la producción hepática de

glucosa (metformina) y de mejora de la sensibilidad a la insulina a nivel periférico por glitazona y un retardo en la absorción de hidratos de carbono con el inhibidor de las alfaglucosidasas.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Reducción adicional de 0,5 a 1,0 puntos al añadir el inhibidor o la glitazona.

Efectividad sobre el estado ponderal

La adición del inhibidor no supone cambios en el peso.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Cabe esperar una reducción de los niveles de triglicéridos.

Hipoglucemias

Al mejorar los niveles glucémicos basales pueden ser más frecuentes. La hipoglucemia debe ser tratada con glucosa pura ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido.

Efectos secundarios

Puede empeorar o aparecer flatulencia o diarrea.

Perfil de paciente idóneo

Paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con sulfonilureas y metformina, y control metabólico deficiente mantenido que no acepta la insulinización.

7.6. Asociaciones con fármacos actualmente no disponibles en nuestro país

Sulfonilurea-glitazona

En dos estudios recientes, la adición de 600 mg de troglitazona a pacientes tratados con una sulfonilurea disminu-

yó la glucemia en 25-60 mg aproximadamente y la HbA_{1c} en 0,7 y 1,7 puntos, respectivamente^(48,49). Esta combinación se asocia a una reducción significativa de las concentraciones de insulina. Estos resultados son similares a los observados con la asociación de troglitazona con metformina⁽⁵⁰⁾ y notablemente superiores a los descritos con troglitazona en monoterapia⁽³⁵⁾. Debe tenerse en cuenta el incremento de peso y de colesterol LDL que se ha observado en los estudios mencionados, ya que es un efecto secundario consustancial a la utilización de ambos fármacos. Aunque se dispone de menos información con rosiglitazona y pioglitazona, cabe esperar unos beneficios similares, motivo por el que parece razonable usarlas como fármacos de segunda línea y básicamente como terapia combinada.

Metformina-glitazona

Se trata de una asociación potencialmente útil, aunque con escasa experiencia en la bibliografía. En un pequeño estudio reciente con 29 pacientes, el tratamiento con troglitazona o metformina en monoterapia durante 3 meses no produjo reducciones significativas de la HbA_{1c}, mientras que el tratamiento combinado durante 3 meses más produjo una reducción significativa de 1,2 puntos de la HbA_{1c}. La glucemia basal se redujo en 41 mg al final del tratamiento combinado.

8. TRATAMIENTO COMBINADO CON INSULINA MÁS FÁRMACOS ORALES

8.1. Tratamiento combinado con insulina más sulfonilureas

Hasta la década de los noventa se

habían realizado numerosos estudios para evaluar la eficacia de la combinación de insulina con sulfonilureas, pero con pocos pacientes y de corta duración. En los últimos 10 años, tanto el conocimiento más exacto de la fisiopatología de la DM2 como realización de ensayos clínicos metodológicamente muy estrictos, ha permitido valorar de forma adecuada los beneficios de esta asociación farmacológica⁽⁵¹⁻⁶⁶⁾.

En un extenso metaanálisis realizado en 1991 sobre los datos de 22 trabajos publicados en los 12 años previos⁽⁵¹⁾, los autores concluyen que la adición de una sulfonilurea a pacientes tratados con insulina mejora ligeramente el control metabólico, utilizando menor dosis de insulina al compararla con la utilización de insulina en monoterapia. Otro metaanálisis más reciente, publicado en 1996⁽⁵²⁾, estudia únicamente los ensayos clínicos realizados con una metodología rigurosa (aleatorizados, placebo-control, población homogénea), seleccionando 16 publicaciones, y concluye que la adición de sulfonilureas a pacientes tratados con insulina puede ser apropiada, dado que disminuye significativamente la glucemia basal y la HbA_{1c} con una dosis menor de insulina, sin cambios significativos en el peso corporal. Los autores apuntan que aumenta el cociente coste/efectividad del tratamiento. Más recientemente, en el estudio de Feinglos⁽⁶⁴⁾ se demuestran los beneficios de añadir una sulfonilurea (glicípida) a pacientes con mal control, a pesar del tratamiento con insulina.

Probablemente la experiencia más interesante es la publicada por Yki-Jarvinen⁽⁵³⁾ en 1992, al evaluar en un ex-

celente ensayo clínico no únicamente insulina en una o más dosis con o sin sulfonilurea, sino diferentes formas de combinar dichos fármacos. El estudio comparó, en 153 pacientes DM2 con mal control previo con hipoglucemias orales, cinco grupos: sulfonilurea más insulina matutina, sulfonilurea más insulina a las 21 horas, insulina en mezcla rápida y NPH antes del desayuno y la cena, insulina NPH a las 21 horas y rápida antes de las comidas y, por último, el mantenimiento del tratamiento sólo con sulfonilureas. Se realizó un seguimiento de 3 meses. La HbA_{1c} descendió de forma similar en todos los grupos, de forma significativa respecto al grupo control. Los resultados demostraron que el grupo que recibía sulfonilurea más insulina a las 21 horas consiguió un control metabólico similar al de 2 ó 3 inyecciones de insulina, pero induciendo un menor aumento de peso, y fue superior a la pauta con insulina en dosis única por la mañana. Además, los valores de insulíemia fueron menores en este grupo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este estudio un 64% de los pacientes sin obesidad y un 86% de los obesos también recibían tratamiento con metformina, que no fue suspendida. Dado que el incremento ponderal es el inconveniente fundamental de la insulinización en la DM2, esta combinación (sulfonilurea más insulina monodosis nocturna a las 21 horas) consigue atenuar este problema. Sin embargo, el seguimiento a los 12 meses de estos pacientes mostró un empeoramiento de la HbA_{1c} sólo en los pacientes obesos que requirieron mayores cantidades de insulina con el consiguiente incremento de peso⁽⁵⁴⁾.

Con la comercialización de glimepirida se han realizado estudios específicos de combinación de este fármaco con insulina, que han motivado su aprobación como terapia combinada por la FDA y la Agencia Española del Medicamento. En 1998, Riddle y cols. estudiaron en 208 pacientes afectados de DM2, con fracaso secundario a hipoglucemiantes orales, la eficacia de insulina en monoterapia versus la asociación de glimepirida con una mezcla de insulina (30% rápida) antes de cenar durante 24 semanas. Los pacientes tratados con la asociación obtuvieron un control glucémico similar, evaluado mediante glucemia basal y HbA_{1c}, pero alcanzado más rápidamente, con menor dosis de insulina (49 vs 78 unidades/día) y menos abandonos⁽⁵⁵⁾.

Desafortunadamente, el estudio clínico sin duda más importante realizado en el ámbito de la DM2, el UKDPS, no ha evaluado la eficacia de esta asociación⁽⁴⁾. Como conclusión, en los pacientes que en tratamiento únicamente con sulfonilurea tienen mal control metabólico, la combinación de ésta con insulina no consigue un control metabólico mejor que la insulina sola, pero sí atenúa la ganancia de peso, fundamentalmente si se administra en dosis única por la noche. En la práctica, una combinación útil puede ser administrar insulina de acción intermedia al acostarse (o bien en la cena) junto con sulfonilureas de vida media corta antes de las tres comidas.

Fundamento fisiopatológico

Las sulfonilureas tienen efecto estimulador de la secreción endógena, y en menor grado un aumento de la sen-

sibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea de sulfonilureas e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menor dosis de la hormona exógena. Por su parte, la insulina nocturna controla la glucemia basal al reducir la producción hepática de glucosa nocturna.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación al tratamiento con sulfonilureas aisladas, y similar al que se observa con insulina en monoterapia.

Efectividad sobre el estado ponderal

La combinación de sulfonilureas e insulina se acompaña de un menor aumento de peso que el tratamiento con insulina sola.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Sin diferencias significativas. Estudios aislados han demostrado descenso de triglicéridos.

Hipoglucemias

En algunos estudios, menor frecuencia en tratamiento combinado.

Efectos secundarios

La tolerancia de la combinación es buena, sin efectos secundarios propios de la asociación.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con normopeso o sobrepeso moderado, en tratamiento con sulfonilureas con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemia en ayunas elevada. Opcionalmente, también se ha demostrado beneficiosa en

pacientes ya insulinizados con mal control metabólico, aunque en este caso sea preferible la indicación de metformina⁽⁹⁻¹³⁾.

8.2. Tratamiento combinado con insulina más metformina

Dado que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina, su combinación con esta hormona administrada exógenamente, en una enfermedad en que coexisten alteraciones tanto en la secreción como en la sensibilidad a la insulina, parece idónea. En efecto, los estudios actuales realizados en este sentido así lo demuestran⁽⁶⁷⁻⁷²⁾. En un reciente ensayo sobre 96 pacientes con DM2 con mal control con sulfonilureas Yki-Jarvinen⁽⁶⁸⁾ comparan la eficacia durante un año de insulina nocturna combinada con metformina, con glibenclamida, con metformina + glibenclamida, con placebo, o con una pauta de dos dosis de insulina. El estudio concluye que en pacientes con DM2 mal controlados con sulfonilureas, la combinación de insulina nocturna (*bed time*) junto con metformina evita el aumento de peso que se observa con otras combinaciones, e incluso es mejor con respecto al control glucémico o aparición de hipoglucemias que las otras pautas. En otro ensayo, los mismos autores demuestran que este efecto beneficioso de la asociación de insulina con metformina se consigue por una disminución tanto en la dosis de insulina exógena como en el aporte energético dietético exógeno⁽⁶⁹⁾.

Otra situación diferente para plantear los beneficios de esta combinación es la de pacientes con DM2 ya insulinizados pero con un control metabólico deficiente. En un ensayo publica-

do recientemente por el grupo de Raskin⁽⁷⁰⁾ en Dallas (Texas) en 43 pacientes, la asociación de insulina y metformina, comparada con insulina y placebo durante 24 semanas, consiguió un mejor valor de HbA_{1c} (reducción de 2,5 puntos vs 1,6 puntos), menor dosis de insulina (reducción de 4,5 unidades vs incremento de 22,8 unidades) y también menor aumento de peso (0,5 kg vs 3,2 kg).

En nuestro entorno, en un estudio recientemente publicado por Relimpio y cols.⁽⁷¹⁾, los autores también demuestran que añadir metformina al tratamiento previo con insulina consigue una mejoría en los valores de HbA_{1c} (7,7% vs 9,6%), colesterol total (5,2 vs 6,0 mmol/l) y colesterol LDL (3,3 vs 3,9 mmol/l), con peso estable (en relación con el aumento de peso en el grupo tratado sólo con aumento de dosis de insulina).

A partir de todo lo anterior, se debe contemplar esta asociación como alternativa a la insulinización convencional y, de hecho, la guía de consenso europeo para el tratamiento de la DM2 así lo hace⁽¹⁰⁾.

Fundamento fisiopatológico

La metformina actúa aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea de metformina e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena. Además, tiene un efecto importante sobre el control del peso.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación con el tratamiento con metformina aislada, y si-

milar al que se observa con insulina aislada.

Efectividad sobre el estado ponderal

La combinación de metformina e insulina se acompaña de una estabilidad en la evolución del peso, a diferencia del aumento que ocurre con el tratamiento con insulina en monoterapia.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Disminución de colesterol total y LDL.

Hipoglucemias

Menor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina sola.

Efectos secundarios

Se mantienen los efectos secundarios de la metformina, fundamentalmente los gastrointestinales.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con sulfonilureas, metformina, o insulina aislada, con grado de control metabólico inadecuado. En el caso de tratamiento previo con sulfonilureas o metformina básicamente, para mejorar la glucemia en ayunas. En el caso de insulina, para poder disminuir la dosis de insulina y evitar el incremento ponderal.

8.3. Tratamiento combinado con insulina e inhibidores de las alfa-glucosidasas

La acarbosa, inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales, disminuye la absorción de hidratos de carbono, por lo que atenúa la hiperglucemia posprandial. La asociación de este fárma-

co con insulina se ha postulado como un mecanismo para disminuir los requerimientos de insulina, y controlar perfiles glucémicos en pacientes en los que predominen elevaciones importantes de la glucemia en el período posprandial^(42, 73-77). Un estudio realizado en 145 pacientes con DM2 con mal control metabólico en tratamiento con insulina, demuestra que la asociación de acarbosa (en comparación con placebo) consigue disminuir la glucemia posprandial y la media de HbA_{1c} en una magnitud del 0,69% como grupo, aumentando los efectos secundarios gastrointestinales característicos del fármaco⁽⁷⁴⁾. El uso de miglitol proporciona resultados similares⁽⁷⁶⁾. Es evidente que cualquier disminución de HbA_{1c} es beneficiosa, pero este beneficio es escaso y se debe ponderar en relación con los efectos secundarios y el coste económico.

Fundamento fisiopatológico

La acarbosa y el miglitol tienen un efecto inhibitorio de las alfa-glucosidasas, disminuyendo la absorción intestinal de los hidratos de carbono, por lo que reducen la hiperglucemia posprandial. La utilización simultánea de acarbosa o miglitol e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menores requerimientos posprandiales de la hormona exógena.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} de aproximadamente 0,5-0,7% en comparación con el tratamiento con insulina aislada.

Efectividad sobre el estado ponderal

La combinación de acarbosa con

insulina no modifica la evolución del peso corporal con respecto a insulina aislada.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Sin diferencias en los valores en ayunas. Disminuye la trigliceridemia posprandial.

Hipoglucemias

Sin diferencias significativas.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios propios de los inhibidores de las alfa-glucosidasas, básicamente en forma de flatulencia, dolor abdominal y diarrea.

Perfil del paciente idóneo

Paciente afectado de DM2, en tratamiento con insulina con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas.

8.4. Tratamiento combinado con insulina y glitazonas

El mecanismo de acción de las glitazonas incide sobre la sensibilidad periférica a la insulina, por lo que su combinación con insulina se perfila como muy útil en situaciones de resistencia a esta hormona, como ocurre en la DM2. Los estudios iniciales ya realizados en este sentido así lo corroboran^(78, 79). En un estudio sobre 350 pacientes con DM2 en mal control con insulina, la adición de troglitazona durante 26 semanas consigue disminuir la HbA_{1c} 1,4%, y la dosis de insulina un 29%. Las situaciones susceptibles de esta combinación son similares a las que se podrían beneficiar con la metformina pero, a diferencia de la com-

binación con metformina, se acompaña de aumento de peso. Los efectos secundarios más importantes se centran en las alteraciones hepáticas ya comentadas.

Fundamento fisiopatológico

Las glitazonas actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea con insulina puede conseguir un efecto sinérgico, al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena.

Efectividad sobre la HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación con el tratamiento con insulina aislada, del 0,8-1,4%.

Efectividad sobre el estado ponderal

La combinación de glitazona con insulina se acompaña de un aumento de peso mayor a placebo.

Efectividad sobre el perfil lipídico

Aumenta ligeramente el colesterol total, LDL y HDL.

Hipoglucemias

Menor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina aislada.

Efectos secundarios

Alteraciones de la función hepática, que pueden ser graves en el caso de la troglitazona, mientras que con rosiglitazona y pioglitazona sólo se han registrado elevaciones ocasionales de las transaminasas.

Perfil de paciente idóneo

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con

monoterapia con insulina, con grado de control metabólico insuficiente. Pacientes en los que habiéndose creído útil y/o eficaz la asociación de insulina y metformina, presenten contraindicación o intolerancia digestiva a esta última.

Los efectos de las diferentes combinaciones de fármacos orales con insulina se detallan en la tabla V.

9. RECOMENDACIONES DE OTRAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Respecto al tratamiento combinado de la DM2, las principales Sociedades Científicas (Consenso Europeo⁽¹⁰⁾, ADA⁽¹²⁾, Canadian Diabetes Association⁽⁹⁾) son claramente favorables. Concuerdan en los siguientes puntos:

- a) Cuando con la dieta, las modificaciones del estilo de vida y la monoterapia con fármacos orales a dosis máximas no se alcanzan los objetivos de control, debe iniciarse el tratamiento combinado.
- b) El tratamiento combinado puede realizarse mediante la asociación de dos (o incluso tres) fármacos orales, o con la asociación de fármaco oral e insulina de acción intermedia (preferentemente administrada de forma nocturna). También es posible añadir un fármaco oral a un paciente previamente insulinizado que no alcance sus objetivos de control.
- c) La mayoría de los pacientes, con el tiempo, precisarán asociaciones farmacológicas para alcanzar los objetivos de control.

TABLA V PRINCIPALES EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS DE INSULINA CON FÁRMACOS ORALES

	<i>Sulfonilurea + insulina</i>	<i>Metformina + insulina</i>	<i>Inhibidores de las alfaglucosidasas + insulina</i>	<i>Glitazonas* + insulina</i>
Descenso de glucemia	↓ basal 36-45 mg/dl	↓ basal 27 mg/dl	Basal sin cambios, ↓ posprandial 55 mg/dl	↓ basal 49 mg/dl
Descenso de HbA_{1c}	↓ 0,7-1,1%	↓ 1,1-2,5%	↓ 0,69%	↓ 0,4-1,4%
Hipoglucemias	Frecuentes ↑ 11%	Sin cambios	Sin cambios	Frecuentes ↑ 20%
Cambios en el peso	Menor aumento 2,7 kg	Aumenta menos 3,2-2,7 kg de diferencia	Sin datos	↑ 4%
Dosis insulina	↓ 7-42 unidades día	↓ 29-47%	↓ 8%	↓ 25-29%
Efecto en los lípidos	No ↓ Tg, = colesterol total, = HDL	↓ colesterol total y LDL, = HDL y Tg	↓ Tg posprandial, = colesterol	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios		Diarrea (30%), náuseas (33%), dolor abdominal (4%), posibilidad acidosis láctica	Flatulencia (30%), diarrea (25-30%), dolor abdominal (7%)	Hepatotoxicidad grave, edemas

* Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

Las particularidades de cada una de las recomendaciones se desarrollan en los siguientes apartados:

Recomendaciones del Consenso Europeo

- Cuando con la dosis máxima tolerada de dos fármacos orales no se alcanzan los objetivos de control, debe añadirse un tercer fármaco.
- En pacientes con buena reserva de secreción insulínica es muy útil la asociación de fármacos orales con insulina NPH en monodosis nocturna.

Recomendaciones de la American Diabetes Association

- La elección del segundo fármaco oral debe basarse en las características individuales y en la magnitud de la hiperglucemia en el momento de iniciar el tratamiento combinado. La metformina resulta muy útil en obesos. La asociación que ha demostrado mayor descenso de la HbA_{1c} es la de sulfonilurea con metformina.
- La insulina puede asociarse a sulfonilureas, metformina, acarbose o troglitazona.
- Si el paciente toma una sulfonilu-

rea se recomienda mantenerla (con dosis aproximadamente de la mitad o un cuarto de la dosis máxima) y añadir insulina NPH al acostarse.

Recomendaciones de la Canadian Diabetes Association

- Cuando se inicia directamente un tratamiento con insulina, el uso concomitante de fármacos orales puede ser una opción aceptable (mejor control glucémico con menores requerimientos de insulina y menor incremento de peso).
- Existen evidencias científicas a

favor de las siguientes asociaciones:

- Grado A (existe una buena evidencia): metformina + sulfonilureas, metformina + acarbosa, acarbosa + sulfonilureas, acarbosa + insulina, insulina + troglitazona.
- Grado B (existe una aceptable evidencia): insulina + metformina.

cientes, y sólo debe plantearse en caso de no alcanzar los objetivos terapéuticos en monoterapia. Cuando esto sucede, estas asociaciones deben basarse en las características individuales del paciente, los objetivos de control y los mecanismos patogénicos presuntamente implicados. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de distintas pautas de tratamiento combinado.

BIBLIOGRAFÍA

10. CONCLUSIONES

En el paciente con DM2 un buen control glucémico y del resto de los factores de riesgo, puede reducir la presencia de complicaciones crónicas y disminuir la morbimortalidad cardiovascular. El tratamiento del paciente diabético debe contemplar un abordaje global con especial énfasis, no sólo en el control de la hiperglucemia, sino también de las cifras de presión arterial, lípidos y el abandono del tabaquismo.

La DM2 es una enfermedad en la que intervienen distintos mecanismos fisiopatológicos que pueden variar su importancia, según el momento evolutivo de la enfermedad. En la actualidad existen distintos grupos de fármacos (orales e insulinas) cuyo mecanismo de acción se basa en las diferentes alteraciones fisiopatológicas responsables de la enfermedad.

Estudios prospectivos de largo seguimiento han demostrado que en muchas ocasiones, para alcanzar los objetivos de control metabólico deseados, será necesario asociar varios fármacos. Obviamente, el tratamiento combinado no está indicado en todos los pa-

complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997;**127**:788-795.

Bibliografía general

1. Klein R. Hyperglucemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;**18**:258-268.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
3. Onkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S y cols. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;**28**:103-117.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-852.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-864.
6. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular

7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;**317**:703-713.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2000;**23**(Suppl 1):s32-42.
9. Canadian Diabetes Association: 1998 clinical guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;**159**(Suppl 8):s1-s29.
10. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 1999;**16**:716-730.
11. Grupo de estudio de la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). *Guía para el tratamiento de la diabetes tipo II en la Atención Primaria*. 3ª ed. Madrid: Editorial Harcourt Brace, 2000.
12. Lebovitz HE. *Therapy for Diabetes Mellitus and related disorders*. 3ª ed. Alexandria: American Diabetes Association, 1998.
13. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;**131**:281-303.
14. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakson M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229-234.

Monoterapia

15. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999;**7**:139-153.
16. Turner R, Cull C, Holman R. UK Prospective Diabetes Study 17: a nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;**124**:136-145.

17. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. The Glymepride Study Group. Glymepride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;**19**:1194-1200.
18. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schuler E, Roskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glymepride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;**28**:419-425.
19. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glymepride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996;**19**:849-856.
20. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ y cols. Short-term comparison of once-versus twice-daily administration of glymepride in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1997;**31**:671-676.
21. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;**6**:89-131.
22. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;**22**:33-37.
23. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;**102**:491-497.
24. De Fronzo R, Goodman A y cols. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. *N Engl J Med* 1995;**333**:541-549.
25. Stacpoule PW. Metformin and lactic acidosis. Guilt by association? *Diabetes Care* 1998;**21**:1587-1588.
26. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;**19**:252-259.
27. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metabolism* 1998;**24**:311-320.
28. Coniff R, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton T, Beisswenger P, McGill JB. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995;**18**:817-824.
29. Hoffman J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;**17**:561-566.
30. Holman RR, Turner RC, Cull CA on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;**22**:960-964.
31. Segal P, Feig PU, Scherthner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzina D, Berlin C. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;**20**:687-691.
32. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998;**15**(Suppl 4):s28-36.
33. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;**43**:155-166.
34. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akaa Y. Effects of troglitazone. A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet. *Diabetes Care* 1996;**19**:151-155.
35. Plosker GL, Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999;**57**(3):409-438.
36. Watkins P, Whitcomb R. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998;**338**:916-917.

Tratamiento combinado con fármacos orales

37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;**281**:2005-2012.
38. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994;**17**:1100-1109.
39. UK Prospective Diabetes Study 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:87-92.
40. Bell DS, Mayo MS. Outcome of metformin-facilitated reinitiation of oral diabetic therapy in insulin-treated patients with. *Endocrine Practice* 1997;**3**:73-76.
41. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in type II diabetic patients using sulfonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;**43**:558-560.
42. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA y cols. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;**121**:928-935.
43. Coniff R, Shapiro JA, Seaton T, Bray G. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;**98**:443-451.
44. Johnston PS, Santiago JV, Coniff RF, Hoogwerf, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in the sulfonylurea-treated

- non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 1994;**17**:20-29.
45. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D y cols. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**: 2050-2055.
 46. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffit P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:119-124.
 47. Kayer TB. Triple oral antidiabetic therapy. *J Diabet Complications* 1998;**12**:311-313.
 48. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Vennable TC, Whitcomb RW. The Troglitazone Study Group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**: 1462-1469.
 49. Iwamoto Y, Rosaka K, Kuzvyat T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effect of combination of troglitazone and sulfonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulfonylurea therapy alone. *Diabet Med* 1996;**13**:365-370.
 50. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollet GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in tupe II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;**338**:867-872.
- Tratamiento combinado insulina con sulfonilureas**
51. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991;**115**:45-53.
 52. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;**156**:259-264.
 53. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kjansuu E, Lahti J, Marjanen T y cols. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;**327**:1426-1433.
 54. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T y cols. Effect of obesity on the response to insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:4037-4043.
 55. Riddle MC, Schneider J. Begining insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glymepiride versus insulin alone. Glymepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;**21**:1052-1057.
 56. Abraira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuelle NV y cols. Response to intensive therapy steps and to glypizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM). *Diabetes Care* 1998;**21**:574-579.
 57. Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM. Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes. Effects on glucoeregulation and lipid metabolism. *Am J Med* 1984;**77**:1002-1009.
 58. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;**12**:623-629.
 59. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, Mazarino S, Sangiorgio L y cols. Efficacy of combined treatment in NIDDM patients with secondary failure to sulfonylureas. Is it predictable? *J Endocrinol Invest* 1998;**21**:744-747.
 60. Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992;**303**: 151-156.
 61. Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial. *JAMA* 1987;**257**:2441-2445.
 62. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;**18**:1183-1186.
 63. Shank ML, Del Prato S, De Fronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failure in NIDDM. *Diabetes* 1995;**44**:165-172.
 64. Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, De Atkine DD, McNeil DB y cols. Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998;**39**:193-199.
 65. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockarm 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.
 66. Pugh JA, Wagner ML, Sanyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg JJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992;**15**:953-959.
- Tratamiento combinado insulina y metformina**
67. Giugliano D, Quattraro A, Consoli G, Minel A, Ceriello A y cols. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;**44**:107-112.
 68. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**130**:389-396.
 69. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Cuases of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with

type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;**42**: 406-412.

70. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**131**:182-188.
71. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus. An open-label randomized trial. *Diabetic Med* 1998;**15**:997-1002.
72. Sánchez-Barba Izquierdo MI, Ibarra Rueda JM, Ruiz de Arana Pérez R. Asociación de insulina y metformina en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II. *Atención Primaria* 1999;**24**:462-467.

Tratamiento combinado insulina y acarbosa

73. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D y cols. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:2056-2061.
74. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. 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.
75. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999;**22**:960-964.
76. Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, Bauer RJ, Schulz H, Raptis SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY

m1099-miglitol) in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998;**15**:657-660.

77. Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio L y cols. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992;**15**:539-542.

Tratamiento combinado troglitazona e insulina

78. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998;**338**:861-866.
79. Muse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. The Troglitazone Insulin Study Group. *Diabetes Care* 1998;**21**:1455-1461.

Asociación del locus *IDDM2* (*INS-VNTR*) en población española con diabetes tipo I

G. Pérez de Nanclares¹, B. Calvo¹,
J.R. Bilbao¹, I. Rica², S. Gaztambide³,
M.A. Busturia⁴, L. Castaño^{1,5}

¹Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, ²Servicio de Endocrinología Infantil, ³Servicio de Endocrinología, ⁴Laboratorio de Hormonas. Hospital de Cruces, Barakaldo-Bizkaia. ⁵Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco. País Vasco.

Correspondencia: Dr. Luis Castaño, Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Barakaldo (Bizkaia).
e.mail: lcastano@hcr.u.osakidetza.net

RESUMEN: La región polimórfica de repeticiones en tándem en número variable situada en el extremo 5' del gen de la insulina en el cromosoma 11p15.5 (*IDDM2*) se encuentra en ligamiento con susceptibilidad a diabetes tipo I (insulino-dependiente), y en varias poblaciones se han asociado los alelos clase I con un mayor riesgo a la enfermedad y los alelos clase III con protección. El desarrollo de métodos basados en la amplificación por PCR para el subtipado de los alelos clase I ha permitido observar una diferente contribución de los distintos subtipos al desarrollo de la enfermedad. En el presente trabajo estudiamos el locus *IDDM2* en la población española y observamos que el genotipo homocigoto clase I/I está asociado con el doble de riesgo a desarrollar diabetes tipo I, que es menor al observado en otras poblaciones, lo cual podría ser explicado por la alta prevalencia en la población general de España de alelos clase I que no predisponen a la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus insulino-dependiente; Genética; Alelos; Frecuencia génica; Genotipo; Insulina; Repeticiones de minisatélite; Polimorfismo.

ABSTRACT: The variable number of tandem repeats polymorphic region upstream the insulin gene on chromosome 11p15.5 (*IDDM2*) has been linked to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus susceptibility and, in several populations, class I alleles have been associated with increased risk to the disease while class III alleles are dominantly protective. PCR-based methods for class I subtyping have shown allelic heterogeneity concerning their contribution to diabetes risk. The aim of the present work was to analyse the *IDDM2* locus in the Spanish population. We observe that among Spaniards, the class I/I homozygous genotype is associated with a two-fold increased risk for type I diabetes, which is lower than that observed among other populations, and could be explained by the high prevalence of non-predisposing class I alleles in the general population from Spain.

KEY WORDS: Insulin-dependent diabetes mellitus; Genetics; Alleles; Gene frequency; Genotype; Insulin; Minisatellite repeats; Polymorphism.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la búsqueda de genes implicados en el riesgo de desarrollar diabetes tipo I (insulino-dependiente) ha apuntado a la zona del HLA de clase II (*IDDM1*) en el cromosoma 6q21.3 como principal región implicada en la susceptibilidad a la enfermedad⁽¹⁻³⁾. Asimismo, se ha demostrado la relación de la región polimórfica de repeticiones en tándem en número variable (*Variable Number of Tandem Repeats: VNTR*) situada en el extremo 5' del gen de la insulina en el cromosoma 11p15.5 (*IDDM2*) con la enfermedad en diferentes poblaciones caucásicas y no caucásicas⁽²⁻⁶⁾. Mediante análisis por Southern Blot⁽⁷⁾, se ha observado que los alelos VNTR de

menor tamaño [clase I; longitud media: 570 pares de bases (pb)] son más frecuentes entre los pacientes con diabetes tipo I, mientras que los de mayor tamaño (clase III; tamaño medio: 2.200 pb) son, preferentemente, protectores⁽²⁻⁹⁾. Existen también alelos de tamaño intermedio (clase II; tamaño medio: 1.200 pb), pero son raros en las poblaciones caucásicas. Más recientemente, se ha desarrollado una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction: PCR*) para el subtipado de los alelos de clase I, permitiendo estudiar los efectos alelo-específicos sobre la susceptibilidad a la enfermedad^(4,5).

En el presente trabajo estudiamos el locus *IDDM2* en familias españolas con diabetes tipo I y analizamos su

efecto sobre la susceptibilidad a la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron 100 familias españolas con al menos un individuo diabético (94 simplex y 6 múltiplex), con un total de 105 pacientes (47 mujeres y 58 varones; edad media: $12,02 \pm 6,75$ años) y sus padres; así como 110 sujetos no emparentados sin historia familiar de diabetes (45 mujeres y 65 varones; edad media: $22,27 \pm 12,03$ años). Los pacientes con diabetes mellitus tipo I fueron diagnosticados en nuestro hospital siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁰⁾. El consentimiento informado de todos los pacientes o sus padres se obtuvo antes de la inclusión en el estudio.

El estudio del gen de la insulina se realizó a partir de ADN genómico aislado de sangre periférica y amplificado mediante la reacción en cadena de la polimerasa con los oligonucleótidos 5FP1 y 5FP2 que flanquean la región VNTR⁽⁶⁾. Los productos obtenidos se separaron por electroforesis en un gel de poliacrilamida desnaturizante al 3,5% y se detectaron mediante tinción con plata, según métodos previamente descritos⁽¹¹⁾. En función del tamaño obtenido, los alelos se clasificaron en clases I o III. Para subtipar los alelos de clase I las muestras de ADN fueron amplificadas con los oligonucleótidos VNTR5 y VNTR6 marcados con fluorescencia (Cy5)⁽²⁾. La electroforesis se llevó a cabo en geles de poliacrilamida desnaturizante al 6% en un secuenciador automático ALFexpress. La

asignación y análisis de tamaños se realizaron mediante un marcador de talla interno y el *software* Fragment Manager (ambos de Amersham Pharmacia Biotech, Upssala, Suiza).

Análisis estadístico

La asociación entre los alelos clase I del VNTR y la diabetes mellitus tipo I se investigó mediante el test AF-BAC (*Affected Family-Based Controls*). Para ello, los cuatro alelos de cada núcleo familiar se clasificaron como *alelos diabéticos* (aquellos presentes en el individuo afecto de diabetes tipo I) o *alelos no diabéticos* (alelos de los progenitores no transmitidos a la descendencia afectada). El riesgo relativo de cada genotipo se calculó mediante un estudio caso-control, comparando las frecuencias genotípicas de los individuos enfermos y los controles. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante los test de χ^2 y test exacto de Fisher, y se muestran sólo los valores para *p* de dos colas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de las familias españolas con diabetes tipo I mostró una mayor prevalencia de los alelos de clase I entre los *alelos diabéticos* (181/210) respecto a los *alelos no diabéticos* (144/191) [$\chi^2 = 7,59$; $p = 0,005$; RR = 1,14; (1,04-1,26)] (Fig. 1A), señalando la existencia de asociación entre los primeros y la enfermedad en esta población, tal y como se ha observado en otras poblaciones^(2, 4, 16).

En el subtipado de los alelos clase I se identificaron 17 alelos diferentes, con un rango de 29 a 45 repeticiones (de 626 a 858 pb). Sin embargo, al

contrario de la heterogeneidad alélica señalada en otras poblaciones, no se observaron diferencias significativas entre los alelos diabéticos y no diabéticos al analizar la frecuencia de cada subclase. Algunos autores han propuesto que los alelos de menor tamaño dentro de la clase I (600-756 pb) generarían susceptibilidad a la enfermedad, mientras que los alelos de mayor tamaño serían protectores^(9, 14); en concreto, el alelo 814, a pesar de pertenecer a la clase I, parece comportarse como un alelo protector⁽⁴⁾. A pesar de que en la población analizada no se alcanza significatividad estadística, algunos alelos de clase I previamente señalados como posibles protectores estaban aumentados en el grupo de alelos no diabéticos (Fig. 1B).

Estudios más recientes señalan la importancia de la clasificación alélica no sólo en función de su tamaño, sino con relación a la estructura nucleotídica de la unidad repetitiva^(14, 15). Según esto, el análisis de la variabilidad en la secuencia repetitiva permitiría, quizá, la identificación de otras variantes alélicas, definiendo mejor el efecto alelo-específico en la susceptibilidad a la enfermedad, y evitando que el alcance de un alelo quede enmascarado por otro de su mismo tamaño, pero de secuencia distinta.

Por otra parte, al comparar las frecuencias genotípicas entre los pacientes con diabetes tipo I y los individuos control, observamos que el 75,2% de los enfermos eran homocigotos para la clase I (I/I) frente al 62,7% de los individuos sanos, con un riesgo relativo de 1,20 (95% IC: 1,00-1,44; $p = 0,04$). Tanto los genotipos I/III como los genotipos III/III eran más abundantes en

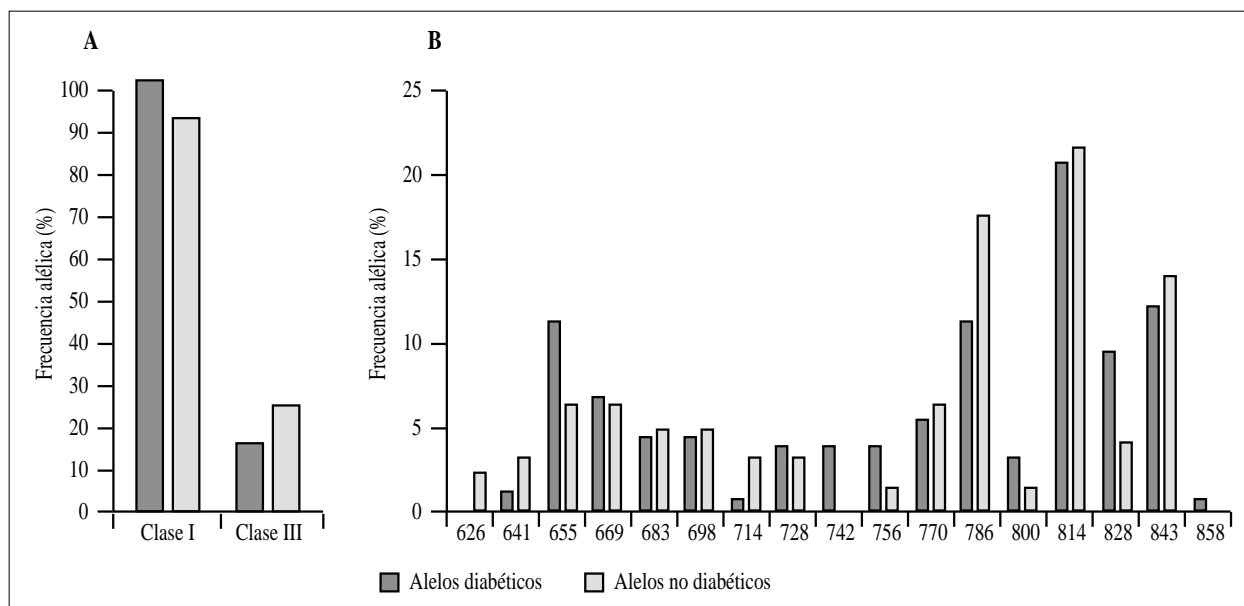


Figura 1. A) Frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR en el estudio basado en familias. Los alelos clase I están significativamente incrementados en el grupo de alelos diabéticos (test de contingencia 2 x 2; $\chi^2 = 7,59$; $p = 0,005$). B) Distribución de los subtipos del VNTR de clase I en los alelos diabéticos y no diabéticos de la población española.

el grupo control (30% y 7,3%, respectivamente) que entre los pacientes diabéticos (21,9% y 2,9%, respectivamente), pero estas diferencias no alcanzaban significatividad estadística. Al comparar las distribuciones de los genotipos de nuestra población con las de otras^(4, 16), observamos que las frecuencias genotípicas de los individuos diabéticos eran similares en todas las poblaciones; sin embargo, la proporción de homocigotos clase I en población control española era superior al del resto de los grupos estudiados. Es decir, el genotipo homocigoto clase I/I en población española está asociado con riesgo a desarrollar diabetes tipo I, pero en un grado inferior al observado en poblaciones vecinas^(2, 4, 16). Esto podría ser explicado por la alta prevalencia de alelos clase I que no predisponen a la enfermedad en la población general de España y también porque, si bien la proporción de alelos cla-

se I entre los *alelos diabéticos* en nuestra población era similar a otras mencionadas en la literatura^(2, 4), sin embargo, era significativamente más elevada en el grupo de *alelos no diabéticos* españoles.

En resumen, aunque la proporción de alelos de clase I determinados por tamaño en población control española es superior a otras poblaciones, se observa una asociación del gen *INS-VNTR* con diabetes tipo I, lo que refuerza la hipótesis que asocia la presencia de los alelos de clase I en la región del gen de la insulina con niveles menores de insulina en el timo, posiblemente insuficientes para inducir tolerancia; mientras que la presencia de alelos de clase III estaría relacionada con una producción de insulina suficiente como para permitir reconocer dicha molécula como algo propio, evitando el desencadenamiento de la respuesta autoinmune frente a ella^(12, 13).

Es importante el subtipado basado en la estructura nucleotídica para poder determinar si existen contribuciones a desarrollar la enfermedad alelo-específicas entre los grupos de alelos de clase I y/o de clase III.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Bilbatúa su colaboración en la recogida de las muestras.

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por becas del Ministerio de Sanidad Español (FIS 98/0308) y el Departamento de Educación del Gobierno Vasco (BFI 98/206).

BIBLIOGRAFÍA

1. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for

- familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998;**14**:111-128.
2. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SCL, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, Merriman ME, Kawaguchi Y, Dronsfield MJ, Pociot F, Nerup J, Bouzekri N, Cambon-Thomsen A, Ronningen KS, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995;**9**:284-292.
 3. Bennett ST, Todd JA. Human type 1 diabetes and the insulin gene: principles of mapping polygenes. *Ann Rev Genet* 1996;**30**:343-370.
 4. Urrutia I, Calvo B, Bilbao JR, the GEPV-N Group, Castaño L. Anomalous behaviour of the 5' insulin gene polymorphism allele 814: lack of association with type I diabetes in Basques. *Diabetologia* 1998;**41**:1121-1123.
 5. Bennett ST, Wilson AJ, Esposito L, Bouzekri N, Undlien DE, Cucca F, Nisticò L, Buzzetti R, the IMDIAB Group, Bosi E, Pociot F, Nerup J, Cambon-Thomsen A, Pugliese A, Shield JPH, McKinney PA, Bain SC, Polychronakos C, Todd JA. Insulin VNTR allele-specific effect of type I diabetes depends on identity of the untransmitted paternal allele. *Nat Genet* 1997;**17**:350-352.
 6. Awata T, Kurihara S, Kikuchi C, Takei S, Inoue I, Ishii C, Takahashi K, Negashi K, Yoshida I, Hagura R, Kanazawa I, Katayama S. Evidence for association between the class I subset of the insulin gene minisatellite (IDDM2 locus) and IDDM in the Japanese population. *Diabetes* 1997;**46**:1637-1642.
 7. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;**33**:176-183.
 8. Owerbach D, Gabbay KH. Localization of a type I diabetes susceptibility locus to the variable tandem repeat region flanking the insulin gene. *Diabetes* 1993;**42**:1708-1714.
 9. McGinnis RE, Spielman RS. Insulin gene 5' flanking polymorphism. Length of class I alleles. *Diabetes* 1995;**44**:1296-1302.
 10. World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. *Technical Report Series 727*. Geneva: WHO, 1985.
 11. Calvo B, Bilbao JR, Pérez de Nanclares G, Vázquez JA, Castaño L. A non-isotopic, PCR-based method for 5' insulin gene VNTR allele typing. *BioTechniques* 2000;**29**:944-948.
 12. Pugliese A, Zeller M, Fernández A, Zalberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, Pietropaolo M, Eisenbarth GS, Bennett ST, Patel DD. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 1997;**15**:293-297.
 13. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, Wickramasinghe S, Colle E, Polychronakos C. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet* 1997;**15**:289-292.
 14. Awata T, Kurihara S, Kikuchi C, Takei S, Inoue I, Ishii C, Takahashi K, Negishi K, Yoshida Y, Hagura R, Kanazawa Y, Katayama S. Evidence for association between the class I of the insulin gene minisatellite (IDDM2 locus) and IDDM in the Japanese population. *Diabetes* 1997;**46**:1637-1642.
 15. Stead JDH, Jeffreys AJ. Allele diversity and germline mutation at the insulin minisatellite. *Hum Mol Genet* 2000;**9**:712-723.
 16. Bennett ST, Wilson AJ, Cucca F, Nerup J, Pociot F, McKinney PA, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. IDDM2-VNTR-encoded susceptibility to type 1 diabetes: dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus. *J Autoimmun* 1996;**9**:415-421.

Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas

M.J. Alcázar Villar, F. García Sánchez-Montejo, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá.

Correspondencia: Dra. R. Barrio Castellanos, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km 9,100, 28034 Madrid. e-mail: rbarrio@hrc.insalud.es

RESUMEN: Antecedentes: La incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 se ha incrementado en las últimas décadas, principalmente a expensas de los niños menores de 5 años. A esta edad, la diabetes es muy inestable siendo difícil el control metabólico.

Objetivos: datos clínicos y bioquímicos al diagnóstico y durante los 5 primeros años de vida de 52 niños diabéticos diagnosticados antes de los cinco años.

Métodos: Evaluamos: edad al diagnóstico, sexo, presencia y duración de lactancia materna, antecedentes familiares de DM tipo 1, características clínico-metabólicas al debut y grado de hiperglucemia previa mediante la determinación al debut de HbA1c. También analizamos: necesidades de insulina, pauta administrada, grado de control metabólico (media anual de HbA1c), número de hipoglucemias graves, descompensaciones cetoacidóticas y patología autoinmune asociada.

En el momento de la recogida de datos se valoró la existencia de complicaciones crónicas mediante: microalbuminuria, tensión arterial, metabolismo lipídico y valoración del fondo de ojo.

Resultados: La incidencia de DM tipo 1 en menores de 5 años fue de un 17,3% con predominio en el sexo masculino. El tiempo medio de seguimiento fue de $8,9 \pm 6,3$ años. El 28,8% presentaban antecedentes familiares de DM tipo 1 en primer grado. La forma de debut más frecuente fue la cetosis sin acidosis (62,5%). La HbA1c al debut fue de $10,1 \pm 2,5\%$. La incidencia de hipoglucemias severas y cetoacidosis fue del 7,6%. La incidencia de patología autoinmune asociada fue: tiroiditis linfocitaria crónica (7,7%) y enfermedad celíaca (3,8%). Se evidenciaron marcadores de complicaciones crónicas en el 5,7% de los pacientes.

Conclusiones: El tratamiento de la diabetes tipo 1 en el niño menor de 5 años es difícil. El ajuste continuo de las dosis de insulina a los controles glucémicos permiten un adecuado control.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 1; Diabetes en la infancia; Cetoacidosis; Hipoglucemia.

ABSTRACT: Background: The incidence of type 1 diabetes (DM) has increased in the last decade, mainly in children younger than 5 years of age. This group present unstable diabetes with a difficult metabolic control.

Objective: Clinical and biochemical data of 52 diabetic children younger than five years of age were analyzed at onset and throughout the five first years of life.

Methods: We evaluated age at diagnosis, sex, breast-feeding, features at the onset of the disease, degree of previous hyperglycemia determined by glycosilated hemoglobin (HbA1c). Total amount of insulin required and daily distribution was also analyzed. Metabolic control was evaluated by the mean of HbA1c. Episodes of severe hypoglycemia and ketoacidosis were also registered along with existence of associated immune diseases.

The outcome of these patients with regard of chronic complications was also determined through determination of microalbuminuria, blood pressure, lipid metabolism and fundoscopic.

Results: the incidence of type 1 DM in children younger than 5 years of age was 17.3%, with a male preponderance. The mean duration of follow-up was 8.9 ± 6.3 years. Family history of diabetes was positive in 28.8%. The most common type of onset was ketosis without acidosis (62.5%). The mean HbA1c at diagnosis was $10.1 \pm 2.5\%$. Episodes of severe hypoglycemia and ketoacidosis occurred in 7.6%. The incidence of associated autoimmune disease: thyroiditis (7.7%) and coeliac disease (3.8%) and chronic diabetes complications (5.7%) were low.

Conclusions: Type 1 DM in infancy has a difficult control but multiple glycemetic testing together with strict supervision by their parents permit an suitable control also in this group.

KEY WORDS: Type 1 diabetes mellitus; Diabetes in infancy; Ketoacidosis; Hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la incidencia de diabetes (DM) tipo 1 se ha incrementado y esto ha sido más evidente

en los niños menores de 5 años⁽¹⁾. Aún así, este grupo de edad constituye todavía una proporción pequeña del total de niños controlados por diabetes.

Los diabéticos de esta edad tienen

unas características comunes que pueden justificar su consideración como un subgrupo especial dentro de los diabéticos en edad pediátrica. Presenta una gran inestabilidad debida, entre otros factores, a su especial sensibilidad a la insulina, irregularidad en la ingesta y en la actividad física⁽²⁾, mayor tendencia a la hipoglucemia con mayor repercusión de la misma, que además, es difícilmente percibida tanto por el niño como por sus familiares⁽²⁻⁵⁾.

Los progresos acaecidos en el campo de la diabetes en los últimos años, entre ellos, la posibilidad de utilizar análogos de insulina de acción rápida de manera postprandial⁽⁴⁾, ha facilitado su control disminuyendo al tiempo el riesgo de hipoglucemias⁽⁶⁾. La existencia de aparatos reflectantes que permiten controlar con frecuencia la glucemia capilar en el domicilio ha permitido adaptar mejor el tratamiento y minimizar sus riesgos.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar las características clínicas y el grado de control metabólico, tanto al diagnóstico como en los 5 primeros años de vida, de nuestros pacientes diabéticos menores de 5 años al debut de la enfermedad, que fueron diagnosticados entre 1980 y 1997. Además, en el momento de la recogida de datos hemos valorado la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de las características clínico-metabólicas durante los cinco primeros años de vida de los pacientes seguidos en nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica

que habían debutado antes de los 5 años de edad.

Analizamos la edad al diagnóstico, sexo, predominio estacional, presencia y duración de lactancia materna, antecedentes familiares de DM tipo 1 así como los síntomas iniciales de diabetes y su duración. Valoramos: forma de debut (hiperglucemia aislada, cetosis o cetoacidosis), glucemia media al diagnóstico y grado de hiperglucemia previa mediante la determinación de los niveles de HbA1c.

Posteriormente, en su evolución, analizamos la cantidad de insulina (unidades por kg de peso y día) recibida a lo largo de los cinco primeros años de vida, así como el tipo de pauta administrada. El control metabólico ha sido evaluado anualmente mediante la determinación del nivel de HbA1c realizada cada 2-3 meses. También valoramos el número de hipoglucemias graves así como las descompensaciones cetoacidóticas.

Valoramos también la evolución de la talla desde el diagnóstico y la patología autoinmune asociada hasta el momento del estudio. Las complicaciones crónicas de estos pacientes han sido evaluadas en el momento de la realización de la recogida de datos (en ese momento 15 pacientes eran puberales y el resto prepuberales).

Definimos cetoacidosis cuando la glucemia fue superior a 250 mg/dl, existía cetonuria y el pH sanguíneo fue inferior a 7,3 y/o el bicarbonato inferior a 15 mEq/l⁽⁷⁾.

Definimos hipoglucemia, siguiendo los criterios del DCCT, cuando la glucemia en sangre capilar fue inferior a 54 mg/dl⁽⁸⁾ e hipoglucemia grave cuando ésta se acompañaba de altera-

ción de la conciencia y/o crisis convulsivas.

Definimos remisión total si el paciente pudo ser controlado con dosis inferiores a 0,2 U/kg/día manteniendo niveles de HbA1c en rango de normalidad. Definimos remisión parcial si las necesidades de insulina fueron < 0,5 U/kg/día con niveles de HbA1c en el rango de la normalidad.

La determinación de HbA1c se realizó por el método HPLC Menarini (valores normales 3,5-4,5%).

La existencia de patología autoinmune asociada se valoró mediante la determinación anual de anticuerpos antitiroideos: antimicrosomales (ATM) y antitiroglobulina (ATG) mediante ensayo de hemoaglutinación (MB Kit), considerándose patológico títulos superiores a 1/400 de ATM y 1/600 de ATG. En caso en que existiesen anticuerpos positivos, se evaluó la función tiroidea mediante la determinación de los valores de T4 total (VN 6-12 µg/dl) o de T4 libre (VN 0,8-2,2 ng/dl), y TSH (VN 0,3-3,5 µU/ml) determinados por IRMA Yodo 125 (Orion Diagnóstica).

El despistaje de enfermedad celíaca se realizó anualmente mediante la determinación de anticuerpos antigliadina (AAG) IgA e IgG, mediante técnica de ELISA, valores < 7 para IgA AAG y < 15 para AAG IgG fueron considerados normales, y la determinación de anticuerpos antiendomiso mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), títulos superiores a 1/20 fueron considerados positivos. Siempre previamente se había descartado déficit de IgA. Otros anticuerpos estudiados fueron: anticuerpos anticélulas parietales, antinucleares y an-

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-METABÓLICAS AL DIAGNÓSTICO

	(%)
Síntomas previos	
Poliuria	94
Polidipsia	94
Polifagia	60
Pérdida de peso	47
Nicturia	29
Astenia	17
Anorexia	4
Debut	
Coma	4
Cetoacidosis	25
Cetosis	63
Hiperglucemia aislada	8
HbA1c	10,1 ± 2,2
Glucemia al diagnóstico (mg/dl)	459,5 ± 158

tiadrenales, todos ellos mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta.

El despistaje de las complicaciones crónicas se hizo mediante la medida de la presión arterial cada 2-3 meses, evaluación de microalbuminuria nocturna 1 a 2 veces al año, considerando ésta positiva si fue superior a 20 µg/minuto en 2 de 3 orinas recogidas en el intervalo de varios meses. La retinopatía fue estudiada mediante fundoscopia directa una vez al año por el mismo oftalmólogo experto.

RESULTADOS

La población menor de 5 años estaba constituida por 52 pacientes de 300 niños (17,3%) controlados en nuestra Unidad de Diabetes. La edad media al debut fue de 2,8 años (0,2-5 años). Treinta y cuatro fueron niños (65,4%) y 18 niñas (34,6%). El tiempo medio de seguimiento ha sido de 8,9 ± 6,3

años. El 75% habían recibido lactancia materna con una duración media de 77,4 días (rango de 7-150 días).

El 28,8% de los pacientes estudiados tenía antecedentes de diabetes tipo 1. Sólo 3 presentaban antecedentes de diabetes en primer grado de los cuales en dos la madre era la afecta y en uno el padre. En el resto de los pacientes los antecedentes fueron en familiares de segundo grado.

El debut de la diabetes se produjo en invierno en el 29% de los pacientes, en otoño en 27%, en verano en el 24% y en primavera en el 20%.

Los síntomas previos y modo de debut quedan recogidos en la tabla I. Sólo dos pacientes se presentaron en coma. La forma de comienzo más frecuente a esta edad ha sido la de cetosis sin acidosis (62,5%). En un estudio previo⁽⁹⁾ llevado a cabo en nuestra población diabética menor de 15 años la incidencia de cetoacidosis al diagnóstico fue del 49%.

Las cifras de glucemia y Hb A1c al diagnóstico están expresadas en la tabla I. El nivel de HbA1c al diagnóstico en el grupo de pacientes menores de 15 años en el estudio previo fue similar (10,1 ± 2,5%)⁽⁹⁾.

Nueve pacientes (17%) recibieron el primer año de tratamiento insulino-terapia con una sola dosis de insulina intermedia, y luego fueron transferidos a un régimen de dos dosis; todos ellos procedían de otros centros.

Treinta pacientes (58%) estuvieron en tratamiento con dos dosis desde el debut de la enfermedad hasta los cinco años, de ellos 14 pacientes (47%) empleaban mezcla de insulina rápida e intermedia, 12 (40%) empleaban sólo insulina de acción intermedia, y 4 (13%) de los pacientes fueron tratados inicialmente con dos dosis de insulina intermedia, pasando posteriormente a mezcla de insulina de acción intermedia y de acción rápida que se mantuvo hasta los 5 años.

El 21% recibieron insulino-terapia en pauta de tres dosis durante los primeros cinco años de vida y 4% fueron tratados con cuatro dosis.

El grado de control metabólico, valorado mediante la media anual de HbA1c a lo largo de los cinco primeros años de vida queda reflejado en la tabla II, no encontrándose diferencias significativas a lo largo de la evolución. En dicha tabla también queda reflejada la dosis de insulina a lo largo de este período.

Ningún paciente presentó remisión total. Presentaron remisión parcial el 13,3% de los pacientes, con una duración media de 0,4 años (0,2-1,2 años).

Las hipoglucemias graves y las descompensaciones cetoacidóticas se die-

TABLA II CONTROL METABÓLICO DURANTE LOS 5 PRIMEROS AÑOS DE VIDA

	HbA1c (%)	Insulina U/kg/día
1 ^{er} año de evolución (n= 52)	7,5 ± 1,5 ns	0,6 ± 1,2 ns
2 ^o año de evolución (n= 45)	7,2 ± 1,0 ns	0,8 ± 1,2 ns
3 ^{er} año de evolución (n= 40)	7,0 ± 1,4 ns	0,7 ± 0,1 ns
4 ^o año de evolución (n= 34)	7,3 ± 1,0 ns	0,8 ± 0,1 ns

n: número de pacientes evaluados. ns: no significativo.

ron en el 7,6% de los pacientes a lo largo de los 5 primeros años de vida.

La talla al diagnóstico fue de + 0,81 ± 0,99 DE, siendo a los cinco años de vida de + 0,66 ± 0,79 DE. El 21% presentaban una talla al diagnóstico por debajo de su potencial genético, a los 5 años este porcentaje era del 30,5%.

La patología autoinmune asociada que se manifestó durante el período analizado, se circunscribió a la existencia de tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) en cuatro pacientes (7,7%), en uno con hipofunción tiroidea y en tres con función tiroidea normal. Dos pacientes (3,8%) desarrollaron enfermedad celíaca. No objetivamos ninguna otra patología autoinmune asociada.

Al realizar la recogida de datos 15 pacientes eran postpuberales (28,8%) y 37 (71,2%) prepuberales. Existía microalbuminuria en un paciente postpuberal (6,6% de los postpuberales, y el 1,9 % del global de los pacientes) y ninguno prepuberal, y retinopatía sólo en dos pacientes postpuberales (13,3% de los postpuberales y 3,8% del global). Ninguno de los pacientes presentó neuropatía ni hipertensión.

DISCUSIÓN

Los pacientes con diabetes tipo 1

de inicio antes de los 5 años constituyen un grupo especial dentro de los pacientes diabéticos pediátricos. Estos presentan una diabetes inestable de difícil control, con sensibilidad a la insulina incrementada y una actividad vital más errática^(6,10). El riesgo de hipoglucemias es mayor siendo además difícilmente percibidas por el niño e incluso por sus familiares^(3,6,10) y estas tienen mayor repercusión por ser este un período importante para el desarrollo cerebral⁽¹¹⁻¹³⁾. Todo ello, junto a un apetito a veces caprichoso dificulta el control de la enfermedad. La realización de múltiples glucemias capilares diarias ha sido el avance más importante en el tratamiento de estos pacientes.

Ninguno de los pacientes analizados recibió tratamiento con análogo de insulina de acción rápida pues no fue aprobada su utilización en estas edades hasta 1999. Actualmente, su uso junto a la frecuente administración postprandial del mismo ha facilitado el control de la diabetes de estos niños disminuyendo los riesgos⁽⁴⁾.

El registro de incidencia de diabetes tipo 1 realizado en la Comunidad de Madrid en los menores de 15 años durante el período 1996 a 1999 evidenció una incidencia de 15,5 por cada 100.000 niños⁽¹⁴⁾. A lo largo de este período se encontró un aumento progresivo en los

menores de 5 años. La incidencia global en esta edad fue del 11,9 por 100.000, ésta era del 13,2 en varones y del 10,7 en niñas. Esta diferencia, de causa no aclarada, que ya había sido referida en otros estudios⁽¹⁵⁾ no se encuentra en otros momentos de la infancia. En nuestra población estudiada la diferencia fue aún más marcada.

La frecuencia de antecedentes de diabetes tipo 1 encontrada por nosotros es superior a la del estudio Oxford realizado en niños diabéticos menores de 5 años⁽¹⁵⁾ donde la incidencia de antecedentes familiares en 1^{er} grado fue sólo del 16%. En nuestros pacientes no encontramos el predominio del padre como progenitor afecto. Warran y cols, en su estudio encontraron que el padre era el familiar afecto con una frecuencia doble que la madre¹⁶. Sin embargo, en ese estudio no se analiza este dato separando a los niños por grupos de edad.

La frecuencia de lactancia materna fue elevada en estos niños, lo que iría en contra de la hipótesis de la protección que esta imprimiría sobre la diabetes. Nuestros datos concuerdan con lo evidenciado en el estudio nacional realizado por la Comisión de Diabetes Pediátrica española⁽¹⁷⁾.

Con frecuencia se ha referido un predominio estacional en otoño e invierno^(15,18), al debut de la enfermedad, esto no ha sido evidenciado por nosotros.

Aunque en la actualidad el diagnóstico parece hacerse más precozmente todavía alrededor del 30% de los casos se diagnostican en cetoacidosis lo que apoya la necesidad de una mayor concienciación sobre esta patología.

Podemos considerar que todos nuestros pacientes seguían un tratamiento intensivo aunque en la mitad de ellos sólo se administraba habitualmente dos dosis de insulina al día, ya que todos recibían suplementos de insulina ante hiperglucemias incidentales descubiertas a través de las múltiples glucemias capilares que se les realizaba diariamente. Todos los padres habían recibido educación diabetológica, contaban con la posibilidad de contacto telefónico las 24 horas del día y eran capaces de realizar modificaciones de la dosis de insulina en función de los valores de glucemia capilar y de la actividad del niño.

La escasa frecuencia de hipoglucemias graves encontrada en nuestros pacientes no es concordante con la de otros estudios^(6,10,19,20), posiblemente ello sea debido a que se realizaban controles de glucemias capilares muy frecuentes y tenían una supervisión muy estrecha por parte de sus padres o cuidadores. Además, en los pacientes de esta edad se permiten niveles glucémicos preprandiales ligeramente superiores a los exigidos en niños mayores de cinco años, por el elevado riesgo de afectación neurológica derivada de las hipoglucemias graves en los primeros años de vida⁽²⁾.

La incidencia de descompensaciones cetoadicóticas también fue baja en nuestra población teniendo en cuenta la labilidad de la diabetes y la gran frecuencia de infecciones en estas edades⁽²⁾. Esto puede ser debido a los ajustes de la insulino terapia y de la ingesta que realizaban los padres ante las enfermedades intercurrentes.

La talla, en la mayoría de nuestros pacientes, tanto al debut como a los cin-

co años de evolución, estaba por encima de su percentil de talla genética. Los datos que existe sobre la estatura al diagnóstico de la diabetes son contradictorios, esta ha sido referida como normal, alta o baja^(21,22). Los estudios que valoran la talla a largo plazo observan una afectación de esta en pacientes con diabetes de larga evolución, y debut precoz de la misma, pero esta afectación ocurre fundamentalmente durante la pubertad.

Al ser la diabetes tipo 1 una enfermedad autoinmune con frecuencia asocia otras patologías autoinmunes. Nosotros sólo encontramos asociadas durante los 5 primeros años de vida tiroiditis linfocitaria crónica y enfermedad celiaca. Para el despistaje de esta patología se recomienda realizar estudio anual de autoanticuerpos⁽²³⁻²⁵⁾.

Finalmente, el índice de complicaciones crónicas fue bajo, incluso en los pacientes actualmente pospuberales de lo que se deduce que el tratamiento intensivo en edades prepuberales puede contribuir a disminuir la incidencia de complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; **42**:1395-1403.
2. Kiess W, Kapellen T, Siebler T, Deutscher J, Raile K, Dost A, et al. Practical aspects of managing preschool children with type 1 diabetes. *Acta-Paediatr* 1998;Suppl 425:67-71.
3. Boselli E, Bougnères PF, Couprie C, Chaussain JL. Traitement du diabète de l'enfant de moins de 3 ans. *Arch Fr Pédiatr* 1987;**44**:759-764.
4. Rutledge S, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PhA, Slover R, Garg S. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1997;100(6):968-972.
5. Bougnères PF, Chaussain JL. Le diabète de l'enfant en 1987. *Arch Fr Pédiatr* 1987;**44**:757-758.
6. Lteif AN, Schewenk WF. Type 1 Diabetes Mellitus in early childhood: glycemic control and associated risk of hypoglycemic reactions. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:211-216.
7. Ros P. Cetoacidosis diabética. En: Barrio R, Pavía C, Yturriaga R. *Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia*. Madrid. Ed. Díaz de Santos 1997, pp. 109-123.
8. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
9. Moreno JC, Mustieles C, Palencia J, Barrio R, Ros P, Alonso M. *Presentación y evolución inicial de la diabetes insulino-dependiente en niños menores de 15 años en la última década*. XVII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Salamanca 1995.
10. Golden MP, Russel BP, Ingersoll GM, Gray DL, Hummer KM. Management of diabetes mellitus in children younger than 5 years of age. *Am J Dis Child* 1985;**139**:448-452.
11. Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988;**59**:226-234.
12. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985;**75**:921-927.
13. American Diabetes Association Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:1517-1520.
14. *Estudio de incidencia de la diabetes tipo 1 en la Comunidad de Madrid 1996-1999*. Consejería de Salud y Asuntos Sociales. Servicio de Epidemiología.

15. Jefferson IG, Smith MA, Baum JD. Insulin dependent diabetes in children under 5 years old. *Arch Dis Child* 1985;**60**:1144-1148.
16. Warran JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984;**311**: 149-152.
17. López MJ, Oyarzábal M, Rodríguez M Barrio R, López JP, Hermoso F et al. Alimentación del lactante como factor de riesgo de diabetes en el niño. *Endocrinología* 1995;**42**:317-321.
18. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B et al. Seasonal variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus during 1983-1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabet Med* 1999;**16**(9):736-743.
19. Joseph MG, Ginies GL, Chomienne F, Limal JM. Traitement du diabète insulino-dépendant par pompe à insuline chez l'enfant d'âge inférieur à 7 ans. *Arch Fr Pédiatr* 1992;**49**:505-510.
20. Pinkey JH, Bingley P.J, Sawtell P.A, Dunger D.B, Gale E.A.M. The Bart's-Oxford Study Group. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. *Diabetologia* 1994;**37**:70-74
21. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;**16**:101-106.
22. Roldán MB, Escobar-Morreale H, Alonso M, Barrio R. Crecimiento puberal, talla final y ganancia ponderal en niñas con DM tipo 1 diagnosticadas en estadio prepuberal. *An Esp Pediat* 1999;**51**:493-498.
23. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Diab Nutr Metab* 1999;**1**:27-32.
24. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, D'Annunzio G, Avanzini MA, de Giacomo C, Severi F. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;**9**(Suppl 1):101-111.
25. Komulainen J, Kumala P, Sabola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H et al. Clinical, autoimmune and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:1950-1955.

Efectividad del tratamiento con Sildenafil en pacientes diabéticos con disfunción eréctil

P. Carrasco, I. Oyágüez, E. Martínez, Á. Gil

Unidad de Docencia e Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Correspondencia: Angel Gil de Miguel, Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de CC. De la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avda de Atenas s/n, 28922 Alcorcón (Madrid). e-mail: a.gildemiguel@cs.urjc.es

Aceptado para publicación: Marzo 2001.

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la efectividad de Sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) en pacientes diabéticos, conociendo los efectos del tratamiento sobre la satisfacción con distintos aspectos de la vida y la satisfacción de la pareja con el tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, observacional no comparativo y multicéntrico, en el que se utilizaron 3 cuestionarios validados: el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), Life Satisfaction Check-List (LSCL) y el Índice de Satisfacción con la tratamiento para la Disfunción Eréctil, versión para la pareja (EDITS), para evaluar diferentes aspectos del tratamiento con Sildenafil. La muestra incluyó un total de 660 pacientes con DE y diabetes mellitus, tratados con 50 mg de Sildenafil, con posible ajuste a 25/100 mg, durante al menos un periodo de 10 semanas.

Resultados: En un 86,2% se observaron mejoría en sus erecciones. Según el IIEF, en la visita basal el 64,2% presentaba DE severa, frente al 48,9% con DE leve tras el tratamiento. El mayor incremento detectado en el LSCL, fue en la vida sexual (39,1%) y la vida en pareja (26,0%) El 63,3% de las parejas se mostró muy satisfecho con el tratamiento con Sildenafil.

Conclusiones: Se observaron incrementos significativos en todas las dimensiones del IIEF, en los aspectos relacionados con la vida del LSCL, y en la satisfacción de la pareja con el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Sildenafil; Disfunción eréctil; Diabetes mellitus; Efectividad.

ABSTRACT: Objectives: To evaluate the effectiveness of Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction (ED) in patients with diabetes; and the satisfaction with different aspects of life.

Methods: A multicenter, observational, prospective and non-comparative study conducted in primary care units. Effectiveness was measured by the questionnaire «International Index of Erectile Function» (IIEF), satisfaction with life by the «Life Satisfaction Check-List» (LSCL), and partner's satisfaction by «Satisfaction with treatment of erectile dysfunction» (EDITS).

The study enrolled 660 patients with DE and diabetes, treated with 50 mg (adjusted to 25/100 mg according to response) of Sildenafil for at least 10 weeks.

Results: The erections improved for the 86.2%. At the initial visit a 64.2% had a severe dysfunction, and at the post-treatment visit for the 48.9% of the sample, the dysfunction was light.

The most important increase in the LSCL was sexual activity (39.1%) and partner relationship (26.0%) 63.3% of the partners were very satisfied with the treatment.

Conclusions: Significant increases were observed in all domains of IIEF, LSCL and EDITS independent of antihypertensive treatment. Sildenafil is effective in the treatment of ED.

KEY WORDS: Sildenafil; Erectile dysfunction; Effectiveness; Diabetes.

INTRODUCCIÓN

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad de alcanzar o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria⁽¹⁾. Su origen varía desde diversas causas orgánicas (alteraciones nerviosas, arteriovenosas, anomalías anatómicas, desórdenes endocrinos, lesión medular), hasta causas psicógenas (ansiedad, depresión, problemas de relación social)⁽²⁾, incluyendo también hábitos so-

ciales, como el consumo de alcohol y/o tabaco^(3,4).

Aunque algunos hombres asumen este proceso como parte natural del envejecimiento, para otros puede suponer fuente de estrés psicológico y de problemas de relación con la pareja, la familia y el entorno social⁽⁵⁾.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que ha aumentado su prevalencia en los últimos años. En los varones diabéticos, una de las complicaciones más

frecuente es la DE, precediendo o acompañando a otras complicaciones crónicas. Esta circunstancia puede deberse a causas tales como alteraciones de tipo endocrino asociadas o no a la diabetes, alteraciones vasculares, tratamientos farmacológicos o factores psicológicos^(6,7).

Se estima que entre un 20 y un 50% de los pacientes diabéticos presentan DE. En nuestro país algunos autores cifran esta prevalencia en un 15,6% para los diabéticos de tipo I y en un 29,6% para los diabéticos de tipo II⁽⁸⁾. En el Massachusetts Male Aging Study (MMAS)⁽⁹⁾, la prevalencia de DE en varones de 40 a 70 años se estimó en un 52%, y en el estudio EDEM, realizado en España⁽¹⁰⁾, la prevalencia de DE en la población diabética entre 25 y 70 años fue del 46,2%. Factores como la edad, un pobre control metabólico y la duración de la diabetes parecen aumentar la prevalencia de la DE en este grupo de pacientes^(11,12).

La interferencia de estos factores en la función sexual de los pacientes, puede conducir a una importante pérdida de la calidad de vida, fundamentalmente de su esfera sexual⁽¹³⁾. Por eso es importante valorar la efectividad de los tratamientos disponibles desde el punto de vista del paciente, así como su repercusión sobre la calidad de vida⁽¹⁴⁾.

Sildenafil está formado por una sal de citrato de sildenafil, y es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que se administra por vía oral para el tratamiento de la DE^(15,16). Su uso ha sido evaluado en numerosos estudios a nivel mundial, demostrando ser un fár-

maco eficaz para tratar este proceso masculino^(17,18).

Los objetivos de este estudio han sido valorar la efectividad de Sildenafil para el tratamiento de la DE en pacientes con Diabetes mellitus tratados en el ámbito de la Atención Primaria (AP), conociendo los efectos del tratamiento sobre la satisfacción con distintos aspectos de la vida y la satisfacción de la pareja con el tratamiento con Sildenafil.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio abierto, observacional, no comparativo y prospectivo, donde la muestra estaba compuesta por 660 pacientes que padecían Diabetes mellitus además de DE, extraídos de un total de 2816 sujetos que formaban parte del estudio IDEAP (Investigación de la Disfunción Eréctil en Atención Primaria).

Los criterios de inclusión exigían que los sujetos fueran varones mayores de 18 años, con pareja estable, y que padecieran DE de cualquier origen. Únicamente se excluyeron pacientes con deformidades anatómicas del pene, con historia conocida de retinitis pigmentosa, en tratamiento concomitante con nitratos o donadores de óxido nítrico, alérgicos a Sildenafil o cualquier otro componente, y aquellos donde la actividad sexual está desaconsejada (hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca grave e historia reciente de infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular) de acuerdo con la ficha técnica.

El protocolo de dicho estudio establecía que los pacientes comenzaran el

tratamiento con Sildenafil, con una dosis oral de 50 mg (una hora antes de la actividad sexual), que podía sufrir un ajuste a 25 ó 100 mg en caso necesario y a criterio médico. El tratamiento debía abarcar un período de al menos 10 semanas, que determinaba el intervalo transcurrido entre la visita basal y final.

Las variables recogidas se referían a las características de los pacientes, incluyendo la edad como dato socio-demográfico, parámetros antropométricos (peso y altura) y consumo de alcohol y tabaco; así como información sobre las patologías concomitantes consideradas como posibles factores de riesgo para padecer DE (diabetes, lesión medular, enfermedad cardiovascular y depresión) y el tratamiento seguido por el paciente para cada una de ellas^(3,4,5,19).

Además, se midieron otras variables específicas del tratamiento con Sildenafil, respecto al cumplimiento terapéutico (nº de comprimidos consumidos, necesidad de ajuste de dosis, dosis eficaz), la satisfacción del paciente con el fármaco (mejoría de las erecciones) y la existencia de acontecimientos adversos.

La efectividad de Sildenafil para el tratamiento de la DE se evaluó mediante el «Índice de Función Eréctil» (IIEF); un cuestionario validado, fiable, autoadministrado y multidimensional, para la valoración clínica de la DE, que era cumplimentado antes y después de la implantación del tratamiento⁽²⁰⁾.

A partir de los 15 ítems que componen el IIEF, y cuya puntuación abarca de 0 a 5 para las 10 primeras, y de 1 a 5 para las últimas 5; se identifican 5

importantes dimensiones de la función sexual masculina por la suma de las diferentes preguntas: función eréctil (preguntas de la 1 a la 5 más la 15), función orgásmica (preguntas 9 y 10), deseo sexual (preguntas 6, 7 y 8), satisfacción en la relación sexual (preguntas 11 y 12) y satisfacción global (preguntas 13 y 14).

La puntuación del dominio de la función eréctil permite detectar la existencia o ausencia de DE y clasificar ésta en diferentes grados de severidad (severa 6-10, moderada 11-16, leve 17-25, sin DE 26-30)^(9,21).

Además, se valoró el grado de satisfacción con distintos aspectos de la vida, a partir del cuestionario LSCL (Life Satisfaction Check-List), antes y después del tratamiento con Sildenafil⁽²²⁾. Se trata de un cuestionario que explora, mediante una escala de 6 categorías, que abarcan desde 1 («muy insatisfecho») a 6 («muy satisfecho»); la percepción del paciente respecto a su satisfacción con la vida en general y con otros 7 dominios relacionados (vida sexual, relación de pareja, vida familiar, relación con amigos y conocidos, vida de ocio, situación laboral y situación económica)⁽²³⁾.

La opinión de la pareja respecto a la satisfacción del tratamiento con Sildenafil, fue medida mediante un cuestionario de cumplimentación opcional en este estudio, el EDITS versión para la pareja (Índice de Satisfacción con el tratamiento para la Disfunción Eréctil), que incluía 5 variables relacionadas^(24,25). La cumplimentación de este cuestionario en la visita basal, únicamente debía realizarse, si el paciente había recibido algún tratamiento previo, distinto a Sildenafil, para la DE.

La participación de la pareja es especialmente importante, porque puede contribuir a describir cambios en el patrón de función eréctil, y aportar su opinión sobre las actitudes y las expectativas del tratamiento⁽²⁾.

La metodología estadística incluyó análisis descriptivo general de las características sociodemográficas y del perfil de salud de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó bajo el criterio de intención de tratar, incluyendo a todos los sujetos que hubieran recibido, al menos, un comprimido de Sildenafil.

La metodología empleada para estimar la efectividad de Sildenafil en el tratamiento de la DE, incluyó una comparación de medias mediante la T de Student, para establecer la existencia de diferencias significativas entre las puntuaciones pre y postratamiento.

Respecto a los datos correspondientes a los cuestionarios IIEF y LSCL, se han determinado los incrementos porcentuales de las puntuaciones, con el fin de normalizar la misma, de forma relativa, a todos los pacientes, independientemente de las puntuaciones basales previas al tratamiento con Sildenafil.

La determinación de diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento en las puntuaciones de los cuestionarios IIEF y LSCL se ha probado mediante la prueba de rangos apareados de Wilcoxon. Así mismo, se ha empleado un modelo de análisis de la varianza (ANOVA), para analizar las respuestas al IIEF y al LSCL de acuerdo al tratamiento para la diabetes de cada paciente.

Todas las pruebas utilizadas en el análisis de datos se han realizado con-

siderando un error tipo alfa máximo del 5% ($p < 0,05$) y contraste bilateral.

RESULTADOS

1. Variables sociodemográficas

La población en estudio, presentaba una edad media de $59,38 \pm 8,54$ años (mínimo de 30 y máximo de 82). La duración media de la DE era de $3,93 \pm 3,02$ años.

2. Patologías y factores de riesgo asociados

De los 660 pacientes diabéticos, el 75,0% padece diabetes tipo II, con un tiempo medio de evolución de $7,9 \pm 5,2$ años frente al 14,7% que sufre diabetes tipo I. Donde el tiempo medio de evolución es de $14,3 \pm 10,4$ años, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Un 46,7% de la muestra se declaró fumador con un consumo medio de 18,89 cigarrillos/día.

El 23,3% de los pacientes no consume alcohol, frente al 49,8% que lo hace de forma ocasional, y el 26,2% de forma moderada (2 vasos de vino/día + 2 cervezas/día + 1 copa/día).

Sólo un 0,8% (N=5) presenta una lesión medular, pero un 19,8% son pacientes con alguna patología prostática, con un tiempo medio de duración de $4,82 \pm 3,32$ años. El 24,2% de la muestra son pacientes con hipercolesterolemia. También encontramos un 31,7% de hipertensos. Además, presenta depresión un 7,3% de la muestra, siendo el tiempo medio de evolución de $4,9 \pm 5,77$ años.

Debido al pequeño número de sujetos con lesión medular y cardiopatía

TABLA I ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (AA) MÁS FRECUENTES, COMUNICADOS DURANTE EL ESTUDIO

Tipo de AA	Frecuencia
Cefalea	10,9%
Rubor facial	9,2%
Congestión nasal	3,2%
Alteración de la visión	1,7%
Dispepsia	2,1%

isquémica, no han sido tenidos en cuenta a la hora de cruzar la variable número de factores de riesgo.

3. Tratamientos coadyuvantes

En cuanto al tratamiento para la diabetes, el 63,2% (N= 417) de los pacientes controlan esta patología con antidiabéticos orales, mientras que un 24,4% (N= 161) emplean la insulina como terapia. El tratamiento con dieta es seguido por el 53,6% de los pacientes, indistintamente de otros tratamientos.

Así mismo, el 93,3% de los sujetos con depresión se encuentra en tratamiento monoterápico, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina, el grupo de fármacos más frecuentemente empleado. También

hay un 37,4% de la muestra consume antihipertensivos para controlar la presión arterial.

4. Tratamiento con Sildenafil

La media del número de comprimidos consumidos durante el período de tratamiento fue de $12,11 \pm 8,10$.

Únicamente un 14,2% (N=94) de los pacientes afirmaba haber recibido previamente un tratamiento para la DE (tratamiento oral, inyecciones intracavernosas, dispositivos de vacío, psicótrópos, otros)

El 86,2% de los sujetos declaró que el tratamiento había mejorado sus erecciones.

El número de factores de riesgo y el tipo de tratamiento para la diabetes seguido por el sujeto, no se encuentran relacionados ni con la necesidad de ajuste de dosis, ni con la dosis eficaz, ni con la mejoría de las erecciones declarada por el paciente.

5. Acontecimientos adversos

El 19,7% de los pacientes informó de algún acontecimiento adverso, siendo la cefalea y el rubor facial los dos más predominantes; 10,9% y 9,2% sobre el total de la muestra, respectivamente. La congestión nasal, la altera-

ción de la visión y la dispepsia supusieron a su vez un 3,2%; 1,7% y 2,1% (Tabla I).

No se encontraron diferencias en la existencia de acontecimientos adversos, en función del número de factores de riesgo, ni del tipo de fármaco para la diabetes consumido por el paciente.

6. Finalización del estudio

El 89,1% de la muestra completó la duración prevista del estudio, frente al 9,7% que abandonó el tratamiento por diferentes motivos; entre ellos: incomparecencia a las visitas, falta de eficacia, acontecimiento adverso, enfermedad incurrente y otras causas.

ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO IIEF

Según la dimensión de función eréctil del cuestionario IIEF, en la visita basal el 64,2% de los pacientes presentaba una disfunción eréctil de carácter severo, mientras que al final del tratamiento este porcentaje se había reducido al 3,0%, encontrándose la mayoría de la población (48,9%), en la categoría de función eréctil leve (Tabla II).

TABLA II DISTRIBUCIÓN DE LOS GRADOS DE DE EN FUNCIÓN DE LA EDAD, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

	Grado de DE pretratamiento (%)				Grado de DE postratamiento (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Sin DE	Severa	Moderada	Leve	Sin DE
Total	64,2	22,3	8,9	0,9	3,0	8,8	48,9	30,8
< 40 años	44,4	22,2	22,2	11,1	0	5,6	55,6	38,6
41-50 años	57,1	24,7	16,9	0	2,6	3,9	53,2	31,2
51-60 años	60,8	23,9	9,3	1,5	3,0	9,7	44,4	36,2
61-70 años	70,8	19,9	5,1	0	3,0	7,6	53,4	26,3
> 70 años	67,9	21,4	8,9	0	3,6	17,9	42,9	23,2

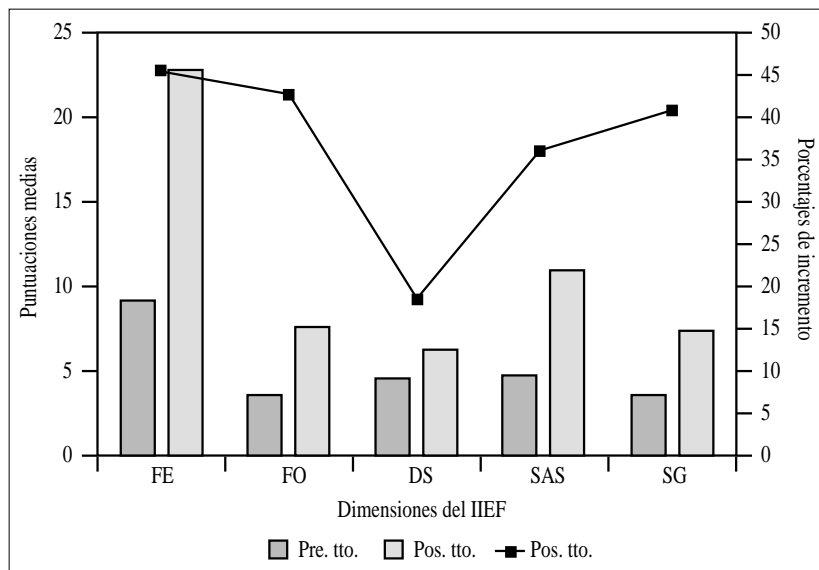


Figura 1. Variaciones de puntuaciones medias y porcentajes de incremento de las dimensiones del IIEF (FE: Función eréctil; FO: Función orgásmica; DS: Deseo sexual; SAS: Satisfacción con el acto sexual; SG: Satisfacción global).

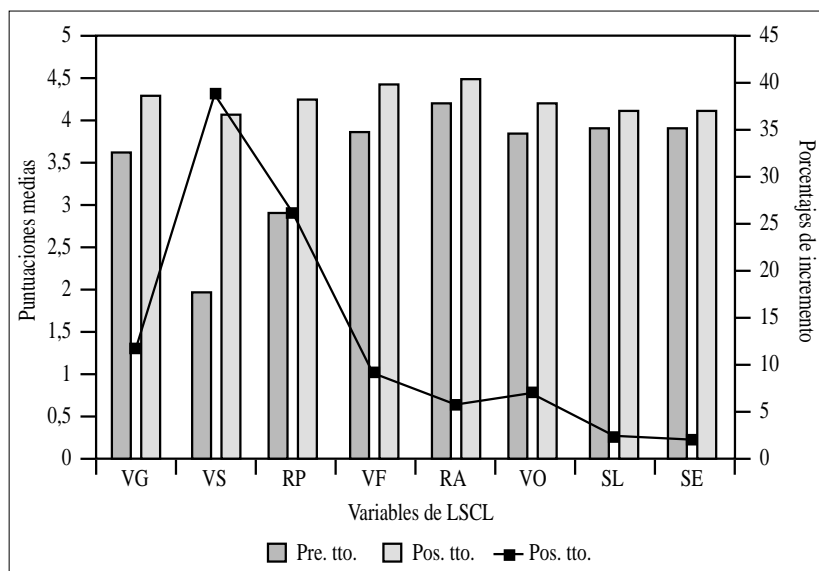


Figura 2. Variación de las medias geométricas y porcentajes de incremento de las variables del LSCL (VG: Vida general; VS: Vida sexual; RP: Relación de pareja; VF: Vida familiar; RA: Relación con amigos; VO: Vida de Ocio; SL: Situación laboral; SE: Situación económica).

Ni el número de factores de riesgo, ni el tipo de tratamiento para la diabetes establecieron diferencias con la gravedad de la DE pretratamiento.

Los incrementos entre pre y post-tratamiento detectados en cada una de

las 5 dimensiones, resultaron ser estadísticamente significativos ($p < 0,05$), aunque las mayores variaciones se relacionaban con la función eréctil, y la función orgásmica, y la menor con el deseo sexual (Fig. 1).

No se encontraron diferencias significativas en estos incrementos, en función del tipo de tratamiento para la diabetes seguido por los pacientes, ni del número de factores de riesgo presentado por los sujetos.

ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO LSCL

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados pre y post-tratamiento, en los 8 aspectos explorados mediante este cuestionario, pero el mayor incremento fue en la variable relacionada con la vida sexual (39,1%), seguida de la vida en pareja (26,0%). El resto de los incrementos fueron de 12,3% para la vida general; 7,1% vida de ocio; 8,8% para vida familiar; 3,5% para la situación laboral; 5,4% para la relación con amigos y 3,3% para la situación económica (Fig. 2).

Sin embargo, no se encontraron diferencias al comparar en función del tratamiento para la diabetes, ni del número de factores de riesgo que presentaba cada paciente.

ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO EDITS

Al tratarse de un cuestionario de cumplimentación opcional en este estudio, hay que mencionar que, únicamente 26 habían sido cumplimentados siguiendo los criterios del protocolo del estudio (existencia de tratamiento previo para la DE, distinto a Sildenafil), lo que suponía un 3,9% del total.

En el caso de los cuestionarios post-tratamiento fueron cumplimentados por 167 parejas, siendo el 25,3% del total

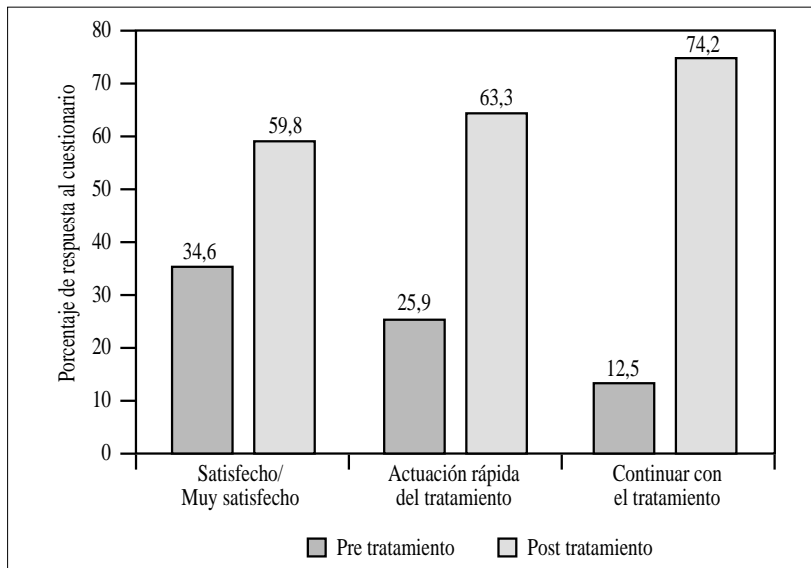


Figura 3. Respuesta al cuestionario EDITS de satisfacción de la pareja antes y después del tratamiento con Sildenafil.

de la muestra.

En el primer caso respecto a la satisfacción con el tratamiento para la DE con otras alternativas diferentes a Sildenafil, la mayoría (34,6%) respondió como «algo insatisfecho», en contraste con el 59,8% que se mostró «muy satisfecho» con el tratamiento de Sildenafil. Así mismo, la satisfacción de las expectativas con el tratamiento fue «considerable» en un 57,4% de los pacientes que tomaron Sildenafil, en oposición a un 33,3% que declaraba «un poco» con los tratamientos alternativos.

Un 62,9% de las parejas no había notado cambios en su sensación de ser sexualmente deseable con otros tratamiento, mientras que con Sildenafil un 44,3% se había sentido mucho más deseable.

Con relación a la rapidez de actuación del tratamiento, un 25,9% de las parejas con tratamientos alternativos declaró encontrarse «ni satisfecho ni

insatisfecho», frente al 63,3% de «muy satisfecho» en las parejas de los pacientes que tomaban Sildenafil.

En un 12,5% de los casos creían que a sus parejas les «gustaría algo seguir con el tratamiento» en el caso de tratamientos alternativos, frente al 72,4% que opinaba que «le gustaría mucho» continuar con Sildenafil (Fig. 3).

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios publicados sobre la efectividad de Sildenafil en pacientes que presenten Diabetes mellitus y sean tratados en el ámbito de la Atención Primaria, por lo que consideramos que este trabajo puede aportar información relevante sobre los efectos de este fármaco en este tipo de pacientes, pudiendo contribuir a un mejor tratamiento de la DE como patología derivada o concomitante a la diabetes.

Las variables sociodemográficas exploradas mostraron frecuencias y medias similares a las de la población original de donde se extrajo la muestra objeto de este estudio.

Tal y como era de esperar la dimensión del IIEF que presenta un mayor incremento es la función eréctil, y la menor el deseo sexual, coincidiendo con datos obtenidos en otras investigaciones^(18,26,27).

Un estudio reciente realizado con pacientes que presentaban DE de origen vascular, presenta datos referentes a la dimensión de función eréctil del IIEF, con valores de $10,6 \pm 6,2$ para la medida pretratamiento, y $20,8 \pm 5,6$ para la postratamiento⁽²⁸⁾, resultando similares a los obtenidos en nuestro estudio ($9,3 \pm 5,0$ y $22,7 \pm 5,3$ respectivamente).

Sin embargo, llama la atención que el tratamiento con Sildenafil además de mejorar la función sexual del paciente, incida también en otros aspectos de su vida no relacionados con la capacidad sexual; ya que en principio debería afectar únicamente sobre aquellos aspectos de la vida más relacionados con ella, como son la relación sexual y la relación de pareja, de hecho, y coincidiendo con otras investigaciones⁽²⁹⁾, los resultados de la eficacia de sildenafil son corroborados por las parejas de los pacientes. Señalar que algunos estudios muestran la existencia de una amplia gama de factores implicados en la etiología de la DE, generando un impacto negativo sobre la autoestima, las relaciones interpersonales, y por tanto sobre la calidad de vida en general. Debido a esto las mejoras en la función sexual, incrementan el nivel de autoestima, y conse-

cuentemente otros aspectos de la vida, independientes del aspecto sexual⁽²³⁾.

No obstante, los porcentajes de mayoría de las erecciones declarados por los pacientes de nuestro estudio (86,2%) resultan ligeramente superiores a los hallados en otras investigaciones que cifran este porcentaje alrededor del 57%^(30,31).

Coincidiendo con otros autores, destacamos la figura del médico de AP en el manejo de la DE con capacidad para identificar a los pacientes con esta patología, explorando principalmente la población con riesgo, donde se incluiría al paciente diabético, realizando por tanto el diagnóstico sintomático y participando en el primer escalón del tratamiento; fundamentalmente si la DE aparece como efecto derivado de las patologías consideradas como factores de riesgo o de la medicación utilizada para el tratamiento de las mismas, y que habitualmente es prescrita y controlada por el médico de AP^(32,33).

Podemos concluir que Sildenafil ha resultado ser un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de la DE en pacientes diabéticos, pudiéndose beneficiar de la utilización del mismo ya que la DE es una de las complicaciones más frecuentes de la Diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel of Impotence. Impotence. *JAMA* 1993;**270**(1):83-90.
2. Jackson SE, Lue TF. Erectile dysfunction: Therapy health outcomes. *Urology* 1998;**51**(6):874-882.
3. Guay At. Erectile dysfunction. Are you prepared to discuss it? *Postgrad Med* 1995;**97**:127-143
4. Benet AE, melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urology Clinical NA* 1995;**22**(4):699-709
5. Wagner G, Sáez de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *Br Med J* 1998;**316**:678-682
6. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetología* 1980;**18**:279-783.
7. Keinman KP, Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, McKinlay JB. A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;**53**(1):71-8.
8. Calle Pascual AL. Estimación de la prevalencia de disfunción eréctil en el varón con diabetes mellitus en la Comunidad de Madrid. *Av Diabetol* 1997;**43**:80-81.
9. Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane R, McKinlay J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;**151**:54-61
10. Martín -Morales A, Sánchez Cruz JJ, Burgos Rodríguez R. *The EDEM Project: Study of the male ED in Spain*. The 8th World Meeting on Impotence Research 25-28 August 1998. Amsterdam, The Netherlands.
11. Calle Pascual AL. *Epidemiología de la disfunción eréctil. Actualizaciones clínicas y terapéuticas de la lesión nerviosa en el diabético*. Ed. Masson 2000. Cap. 3: 21-31.
12. Escobar Jiménez L, Flores Ortiz J, Flores Ginés, Aguilar Diosdado M. *Métodos de estudio para la exploración de la disfunción eréctil. Actualizaciones clínicas y terapéuticas de la lesión nerviosa en el diabético*. Ed. Masson 2000. Cap. 4: 31-40.
13. Llisterri Caro JL, Argaya Roca M, Garrido Esteve Y, Mora González B, Baixauli Navarro S, Baño Esteve J. Calidad de vida en la esfera sexual en el paciente hipertenso en Atención Primaria. *Hipertensión* 1999;**16**(4):131-135.
14. Hanson-Divers C, Jackson SE, Lue TF, Crawford SY, Rosen RC. Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1998;**159**(5): 1541-1547.
15. Terret NK, Bell As, Brown D, Ellis P. Sildenafil (Viagra TM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorg Med Chem Lett* 1996;**6**(15):1819-1824.
16. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;**8**:47-52
17. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled study of 329 patients. *Int J Clin Prac* 1998;**52**(6):375-9.
18. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;**338**:1397-1404.
19. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol* 1998;**81**:785-795.
20. Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterlosh I, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;**49**(6):822-830.
21. Capelleri J, Rosen R, Smith M et al. Some developments on the international index of erectile function (IIEF). *Drug information Journal* 1999;**33**:179-190.
22. Fugl-Meyer AR, Lodnert G, Bränholm I-B, Fugl-Meyer KS. On life satisfaction in male erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 1997;**9**:141-148.
23. Rosen RC. Quality of life assessment in sexual dysfunction trials. *Int J Impot Res* 1998;**10** (Suppl 2): S21-S23.

24. Althof SE, Corty EW, Levine SB et al. EDITS: Development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999;**53**(4):793-799.
25. Althof S, Corty E, Levine S et al. The EDITS: Evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *J Urol* 1998;**159**(suppl): 28.
26. Dinsmore WW, Hodges M, Hargreaves C, Osterloh IH, Smith MD, Rosen RC. Sildenafil Citrate (VIAGRA) in erectile dysfunction: Near normalization in men with broad-spectrum erectile dysfunction compared with age-matched healthy control subjects. *Urology* 1999;**53**(4):800-805.
27. Montorsi F, McDermott T, Morgan R, Olsson A, Schultz A, Kirkeby HJ et al. Efficacy and safety of fixed -dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies. *Urology* 1999;**53**(5):1011-1018.
28. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of Sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. *J Urol* 1999; **162**:722-725.
29. Fonseca V, Stecher V, Diuguid C. *Patient and Partner evaluations of treatment satisfaction with Viagra (Sildenafil Citrate) for the treatment of Erectile Dysfunction in men with diabetes*. 59th annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, USA, 1999.
30. Rendell MS, Raifer J, Wicker PA, Smith MD, for Sildenafil Diabetes Study Group. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**281**:421-426.
31. Grupo de estudio colaborativo con Sildenafil en Diabetes. Influencia del Sildenafil en el tratamiento de la disfunción eréctil en DM tipo 2. Resultados preliminares del estudio colaborativo español en diabéticos. *Avances en Diabetología* 2000;**16**.
32. García Mediero JM, Sanmillán Arruti JP. Disfunción eréctil. Los nuevos tratamientos. En: Gómez Cerezo J (ed). *Las competencias del médico de Atención Primaria: Un manual para los médicos de familia*. 1ª Ed Madrid; Ediciones Ergón SA, 1999: 167-168.
33. Brotons Muntó F, Campos González JC, Gosalbes Soler V, Prosper Sierra M, Silvestre Quilez S. Manejo de la disfunción eréctil en Atención Primaria. *JANO* 1998;**55**(1280):42-50.

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

D.P.

Provincia

NIF

Suscribame a:

Avances en Diabetología (4 números/año)

España

Resto países

4.175 Ptas.

4.845 Ptas.

25,09 Euros

29,11 Euros

Impuestos y gastos de envío incluidos.



Mediante talón nº
que adjunto

A través de mi cuenta
bancaria (cumplimento
autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros

Entidad

Nº Sucursal

D.C.

Calle

Población

D.P.

Provincia

C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

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

Ediciones Ergon, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:

EDICIONES ERGON, S.A.

C/ Arboleda, 1

28220 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 , de de 2001

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2001