

TREBALL FI DE GRAU

Neuropatia diabètica i disfuncions sexuals femenines. Paper del control glicèmic estricte en la reducció de l'impacte de la hiperglicèmia sobre la salut sexual de la dona

Mariona Palou Campmol –

Tutor: Dr. Xavier Navarro Acebes

Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia

6è Curs – Grau en Medicina – Curs 2016/2017

Universitat Autònoma de Barcelona – Unitat Docent de Sant Pau

ABSTRACT

La neuropatia diabètica condiciona alteracions a la resposta sexual, i les dones amb DM2 mal controlada reporten major grau de disfunció sexual que la resta de població femenina. El tractament actual és insatisfactori, pel que s'hipotetitzava que la insulinoteràpia intensiva des de l'inici pot tenir un efecte beneficiós, per la milloria de la neuropatia i del control de la malaltia. A més a més, es vol avaluar el paper de la neuropatia autonòmica sobre la funció sexual i, a partir d'aquí proposar la disfunció sexual com a factor predictor de la neuropatia autonòmica cardiovascular, de la mateixa manera que ho fa la disfunció erèctil al sexe masculí.

Es realitza un estudi prospectiu en diferents fases. El reclutament de les pacients d'estudi exclou aquelles amb depressió, factor de risc demostrat. Es dividirà a les pacients en funció de la neuropatia, i se les avaluarà amb el qüestionari FSFI a l'inici i al final de l'estudi. Si es confirma la hipòtesi de treball, s'observarà milloria després de la intervenció.

Paraules clau: hiperglicèmia, diabetis, neuropatia, disfunció sexual femenina, insulinoteràpia.

La neuropatía diabética condiciona alteraciones en la respuesta sexual, y las mujeres con DM2 mal controlada reportan mayor grado de disfunción sexual que el resto de población femenina. El tratamiento actual no es satisfactorio, por lo que se hipotetiza que la insulinoterapia intensiva desde el inicio puede tener un efecto beneficioso, por la mejoría en la neuropatía y en el control de la enfermedad. Además, se quiere evaluar el papel de la neuropatía autonómica sobre la función sexual y, a partir de aquí, proponer la disfunción sexual como factor predictor de la neuropatía autonómica cardiovascular, del mismo modo que la disfunción eréctil lo hace en el sexo masculino.

Se diseña un estudio prospectivo en 3 fases. El reclutamiento de las pacientes a estudio excluye aquellas con depresión, factor de riesgo demostrado. Se dividirá a las pacientes en función de la neuropatía, y se las evaluará con el cuestionario FSFI al inicio y final del estudio. Si se confirma la hipótesis de trabajo, se observará mejoría después de la intervención.

Palabras clave: hiperglucemia, diabetes, neuropatia, disfunción sexual femenina, insulinoteràpia.

Diabetic neuropathy determines changes on sexual response, and type 2 diabetic women with poor control of their condition report more sexual dysfunction in comparison to the rest of female population. Current treatment is unsatisfactory, so it is hypothesized that intensive insulin therapy regimen from the beginning could have a beneficial effect, in response to the neuropathy reduction and better control on the diabetes. Furthermore, the impact of autonomous neuropathy upon sexual function is evaluated, and due to this fact, the role of female sexual dysfunction as a predictor for cardiovascular autonomous neuropathy is suggested, the same way erectile dysfunction does with male population.

A prospective study in 3 phases is designed. Patient recruitment excludes women with depression, a verified risk factor. Patients will be divided based on neuropathy, and evaluated with FSFI test at the beginning and the end of the study. If the study hypothesis is confirmed, patients will improve after intervention.

Keywords: hyperglycemia, diabetes, neuropathy, female sexual dysfunction, insulin therapy.

ABREVIACIONS

BDI-II	<i>Beck Depression Inventory-II</i>
CV	Cardiovascular
DM	Diabetis Mellitus
fC	factor de Confusió
FC	Freqüència Cardíaca
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IHQ	Immunohistoquímica
IMC	Índex de Massa Corporal
INS	Insulina
LDF	<i>Laser Doppler Flowmetry</i>
ND	Neuropatia Diabètica
NO	Òxid Nítric
PDE5	Fosfodiesterasa 5
PS	Parasimpàtic
S	Simpàtic
THS	Teràpia Hormonal Substitutiva
v	Variable
VCN	Velocitat de Conducció Nerviosa
VIP	Pèptid Intestinal Vasoactiu

ÍNDIX

ABSTRACT	i
ABREVIACIONS	ii
ÍNDIX.....	iii
INTRODUCCIÓ.....	1
ANTECEDENTS, ESTAT ACTUAL DEL TEMA I JUSTIFICACIÓ	1
HIPÒTESI	6
OBJECTIUS	6
MATERIAL I MÈTODES	7
1. POBLACIÓ DE REFERÈNCIA I D'ESTUDI.....	7
2. DISSENY DE L'ESTUDI.....	7
3. VARIABLES A ESTUDIAR I RECOLLIDA DE DADES.....	8
4. TIPUS D'ANÀLISI ESTADÍSTICA	11
5. ASPECTES ÈTICS	11
PLA DE TREBALL I CRONOGRAMA	12
RESULTATS QUE S'ESPEREN OBTENIR	13
DIFICULTATS I LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	13
RELLEVÀNCIA CLÍNICA I SOCIAL	14
BIBLIOGRAFIA.....	15
ANNEXOS	19

INTRODUCCIÓ

ANTECEDENTS, ESTAT ACTUAL DEL TEMA I JUSTIFICACIÓ

Les alteracions en la sexualitat femenina no estan gaire estudiades des de l'organicitat, en comparació amb els nombrosos estudis que hi ha al voltant de la disfunció erètil masculina i altres patologies menys prevalents, però en homes. A més, la salut sexual és un tema que sovint no es pregunta a l'anamnesi, i les dones en fan poca referència. Freqüentment s'associa disfunció sexual femenina a estats emocionals alterats, ja que és sabut que el component psicogen és clau en la resposta sexual de les dones (1), extensa i amb múltiples consideracions, però aquest treball vol treure a la llum l'infradiagnòstic de la patologia sexual femenina de base física.

Una resposta sexual normal, seguint el model de Masters i Johnson de 1966, requereix la integritat del sistema nerviós sensitiu i autonòm (SNP), per assegurar la interpretació correcta i la bona resposta davant estímuls eròtics (2), de l'eix hormonal, i del circuit hipotàlem-hipocamp-sistema límbic (SNC), que juntament amb el lòbul frontal, són elements essencials per la iniciació del desig sexual, l'*arousal* o excitació i els fenòmens sexuals relacionats (3). La cascada d'esdeveniments neurovasculars (autonòmics) que dispara les respostes somàtiques i genitals de la resposta sexual, juntament amb els comportaments socialment apropiats, està mediada pels mateixos neurotransmissors en homes i dones. Ara bé, hi ha diferències regionals i quantitatives que justifiquen les diferències entre les respostes sexuals d'ambdós sexes, el que s'anomena dimorfisme del SNC (1). La funció sexual també està basada en diversos reflexes espinals sacres, estereotipats i desencadenats per estímuls púbics i modulats per regions supraespinals, com el bulbocavernós (4). Per tant, la integritat de l'arc reflex sacre també és essencial per una bona resposta sexual. Lesions tant superficials com profundes de les fibres nervioses autonòmiques, motores i sensibles d'aquest poden condicionar estats de disparèunia i disfunció sexual.

En relació al paper del sistema nerviós autònom (5-7), el sistema nerviós parasimpàtic (PS), amb les fibres eferents als nivells S2-S4 de la medul·la sacra, forma els nervis pelvians que tenen especial

implicació a les respostes de la fase d'excitació sexual o *arousal*. És mitjançant l'acció conjunta de NO i VIP que hi ha lubricació vaginal. L'augment de flux també és responsable de l'augment gradual de la tensió i temperatura locals, fenòmens fisiològics de la fase d'excitació. Per altra banda, el sistema nerviós simpàtic (S) relacionat amb l'àrea genital prové dels nivells medul·lars T12-L2. Aquest és l'encarregat de l'increment de freqüència cardíaca i tensió arterial propis de la fase tardana d'excitació i orgasme.

Per entendre les alteracions de la sexualitat femenina cal primer fer una revisió de les definicions utilitzades. Tenint en compte que la salut sexual de les dones és multifactorial, la definició actual de *disfunció sexual femenina* engloba les causes en diversos grups: trastorns hipoactius del desig sexual, trastorns de l'arousal, trastorns orgàsmics i dolor sexual, ja sigui per vaginisme o disparèunia. Aquests problemes tenen una prevalença del 42-60% a la població general, però si es filtren per l'impacte negatiu que tenen a la vida de la dona, causant un *distrés* important, la xifra disminueix al 15-20%.

A més del paper de l'esfera psicosocial, hi ha una relació clara entre la salut física i la salut i activitat sexuals. Els factors que influeixen a la sexualitat femenina queden categoritzats en predisponents, precipitants o mantenidors. Alguns es troben a més d'una categoria, com és el cas de l'edat, la medicació, la diabetis (DM) i les seves complicacions, canvis hormonals, etc.

Sobre la DM (8), cal dir que és una malaltia que afecta a 246 milions de persones, sent només el 10% d'aquestes, persones amb Diabetis Mellitus tipus 1 (DM1). Així doncs, la resta correspon a Diabetis Mellitus tipus 2 (DM2), avui en augment a causa de l'increment de l'esperança de vida i la tendència creixent d'obesitat i inactivitat física als països desenvolupats, entre d'altres. Per tant, per la seva elevada prevalença a la població general (13.8% a Espanya (9)) i la repercussió sobre la qualitat de vida, la DM2 constitueix una causa freqüent i major de disfunció sexual. Per aquest motiu, el treball pretén centrar-se en les disfuncions sexuals femenines en pacients amb DM2, i les repercussions de les complicacions de la malaltia (sobretot la neuropatia i la microangiopatia) sobre la salut sexual i el benestar de la dona.

S'estima que la freqüència de disfunció sexual és més del doble en dones amb DM, especialment en aquelles de més edat i amb DM2 (10). La prevalença és del 75%, davant del 30.6% en dones sanes (11), i s'associa sobretot a trastorns del desig, de la lubricació i disfunció orgàsmica, de manera molt variable. Tot i així, els estudis sobre els mecanismes per entendre-ho mostren resultats inconcloents (8); alguns afirmen poca relació de paràmetres relacionats amb la DM (temps d'evolució de la malaltia, control glicèmic, IMC) i la presència de problemes sexuals, mentre que d'altres sí que mostren correlació amb la neuropatia diabètica (ND). Ara bé, en el que sí que coincideixen és que la depressió és un factor de risc conegut per la disfunció sexual en aquest grup (2,8).

Quant a la depressió, que afecta majoritàriament al sexe femení, diversos estudis (12–14) mostren una clara associació de risc amb la DM2 respecte pacients no diabètiques, situant la prevalença entorn el 17.6%. Pel que fa a la contribució sobre la funció sexual, és sabut que la depressió en general porta a una pitjor autocura i adherència al tractament mèdic, disminueix la qualitat de vida i augmenta la morbimortalitat. Associats a DM, aquests factors poden conduir a un mal control glicèmic, que és al seu torn el factor més important pel desenvolupament de complicacions microvasculars (inclosa la ND) i macrovasculars.

La presència de ND (8% en pacients recent diagnosticades i >50% en pacients de llarga evolució (15)), pot tenir efectes negatius sobre la transducció normal dels senyals nerviosos fruits de l'estímul sexual, juntament amb alteració dels mecanismes que es disparen durant la resposta sexual. També hi pot haver disminució de la sensació vibratòria genital, canvis a la paret vaginal i disfunció del sòl pelvià com a resultat d'una disminució del to muscular. Es classifica en *sensoriomotora*, en forma de polineuropatia sensitiva simètrica distal; i *autonòmica*, amb una forma subclínica (desequilibri autonòmic) i una forma clínica (neuropatia autonòmica) que té forta repercussió cardiovascular. També hi ha disfunció gastrointestinal i genitourinària, aquesta relacionada amb sequedat vaginal i disfunció erèctil (combinació de disfunció endotelial i neuropatia autonòmica per microangiopatia), que serveix com a marcador precoç de risc CV.

Com que el dany nerviós es fa present de manera més precoç en fibres llargues, les primeres manifestacions de ND autonòmica tendeixen a estar associades a la denervació PS, amb el consegüent augment de to S. Tot i així, els símptomes clínics de disfunció autonòmica sovint no apareixen fins molt de temps després del debut de la malaltia, i afecten més a les pacients amb DM2 que a les pacients amb DM1. L'etiologia és multifactorial, les troballes són heterogènies i els estudis tenen poca mostra, però alguns la relacionen de manera forta amb la hiperglicèmia (16), i d'altres ho relacionen més amb la variabilitat glicèmica (17). Sigui com sigui, la lesió sobre el SNP a causa de la diabetis està relacionada amb un augment de morbiditat, que afecta a més del 50% dels pacients. Les investigacions actuals sobre la patogènia de la ND se centren més en el dany cel·lular associat amb diverses cascades que s'activen en resposta a la hiperglicèmia, incloent radicals lliures de l'oxigen, productes avançats del final de la glucosilació i augment de flux a la via dels poliols, que provoquen pèrdua de la senyalització de la insulina (INS), ja sigui per insulinoopènia (DM1) o per insulinoresistència (DM2), i hiperglucèmia.

La majoria de neurones no obtenen glucosa gràcies a la INS, són insulinoindependents. Ara bé, tant les neurones del SNC com del SNP (banyes dorsal i ventral medul·lars) sí que expressen receptors insulínics, com Glut1 i Glut3, i l'hipocamp i l'hipotàlem expressen Glut4. Amb tot això, es postula que malgrat les neurones no captin glucosa de manera insulíndependent, moltes poblacions neuronals són sensibles i responen a l'hormona per mantenir una funció correcta. Així doncs, la hiperglicèmia *crònica* (16,17) està involucrada en el desenvolupament del desequilibri nerviós autonòmic, ja que les cascades que es desencadenen contribueixen a la destrucció tant de la beina de mielina com dels axons, i també s'associa a menor hidratació de membranes mucoses, que es relaciona amb la manca de lubricació vaginal i dispareúnia. Per altra banda, la hiperglicèmia *aguda* augmenta les citoquines circulants més que la hiperglicèmia mantinguda. Per tant, la neuropatia diabètica és conseqüència de la hiperglicèmia, generant-se un cercle viciós on s'altera la senyalització insulínica i es va empitjorant la hiperglicèmia.

Hi ha estudis que mostren forta evidència de la relació entre el mal control glicèmic i la ND. Pacients amb control glicèmic intensiu (3-4 injeccions d'INS al dia o amb bomba) mostren un 64% de reducció de neuropatia en un període de 5 anys en comparació amb pacients amb teràpia convencional (1-2 injeccions de ràpida i intermitja). Aquests últims pacients tenen un deteriorament mantingut de la velocitat de conducció nerviosa, mentre els altres pacients o no mostren canvi o mostren una discreta milloria. Segons l'estudi (16), el millor tractament per la prevenció de complicacions nervioses és el control glicèmic estricte.

Per altra banda, baixos nivells d'INS independentment de si hi ha o no hiperglicèmia donen signes de ND. Dosis baixes d'INS (insuficients per contrarestar la hiperglicèmia) tenen efectes positius sobre el SNP, el que suggereix que hi ha altres mecanismes implicats a la neuropatia diabètica més enllà dels nivells elevats de glucosa en sang.

El projecte que es proposa vol relacionar el control glicèmic com a tractament per una milloria de la funció sexual femenina. Fins el moment, l'aproximació terapèutica de la disfunció sexual femenina (18), malgrat les dones tinguin les mateixes complicacions neurovasculars que els homes, ha estat mitjançant els següents tractaments: modificació dels factors de risc (control de pes, dieta sana, exercici regular), tractament dels problemes psicològics, psicoteràpia cognitivo-conductual en trastorns del desig o vaginisme, un dispositiu clitorià (EROS-CTD) per tractar alteracions de l'*arousal* o de l'orgasme, tractament de la depressió si es troba present i THS en dones postmenopàusiques. Cal dir que s'hipotetitza que els inhibidors PDE5 poden tenir un efecte beneficiós sobre la lubricació vaginal i congestió vulvar, però els resultats fins el moment no han estat satisfactoris, se suposa que pels baixos nivells de PDE5 a l'aparell reproductor femení en comparació amb el masculí. Així doncs, no hi ha cap estudi on s'analitzi l'efecte de la teràpia antidiabètica sobre la funció sexual, i és el que es pretén veure amb la intervenció que es proposa.

HIPÒTESI

H1 (alternativa): la hiperglicèmia és causa de neuropatia i de disfunció sexual. El control glicèmic intensiu des de fases primerenques de la diabetis comporta una milloria de la funció sexual femenina.

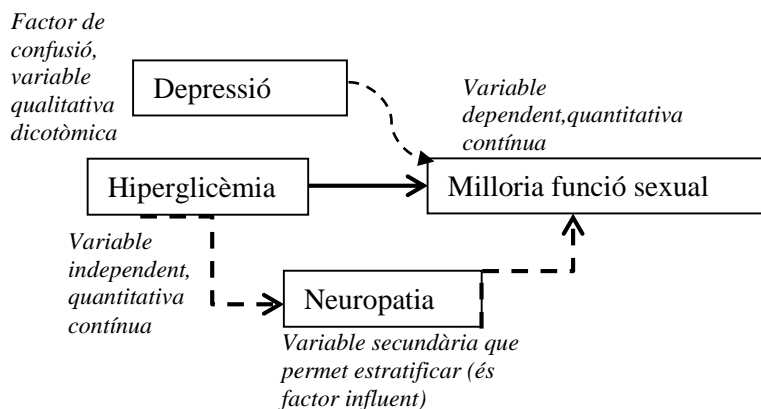


Figura 1. Esquema de la hipòtesi d'estudi (H1), amb traçat continu d'intens. Les variables secundàries es posen amb traçat discontinu, més intens o menys en funció de la rellevància a l'estudi.

OBJECTIUS

L'objectiu principal i general de l'estudi és determinar la prevalença de disfunció sexual en dones diabètiques mal controlades i, dins les pacients en les que hi ha un component de neuropatia, veure si millorant el perfil glicèmic amb insulinoteràpia intensiva la funció sexual millora.

Els objectius secundaris, que es determinen posteriorment i són més específics, consisteixen en:

- Avaluar el tipus de neuropatia i la contribució de la neuropatia autonòmica a la funció sexual
- Determinar proves eficaces i objectives per l'avaluació de la funció sexual femenina
- Establir la insulinoteràpia intensiva com a abordatge terapèutic de la disfunció sexual de causa orgànica en pacients amb neuropatia
- Proposar la disfunció sexual femenina com a factor predictor de la neuropatia autonòmica cardiovascular

MATERIAL I MÈTODES

Per arribar a l'objectiu de l'estudi, les pacients diabètiques que reportin disfunció sexual i no tinguin símptomes depressius es dividiran en dos grups de manera no aleatòria, en funció de la neuropatia, després de fer un cribatge d'aquesta. Seguidament els dos grups seran sotmesos a la mateixa intervenció i avaluats trimestralment. Finalment s'analitzaran els resultats per veure si hi ha diferències significatives.

1. POBLACIÓ DE REFERÈNCIA I D'ESTUDI

Grandària de la mostra i grups de comparació: ja que no hi ha estudis previs de característiques similars, acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta inferior al 0.20 en un contrast bilateral, calen 75 subjectes en el primer grup i 75 en el segon per detectar una diferència igual o superior a 1.5 punts a la variable principal, que és la magnitud de l'efecte clínicament rellevant a detectar. S'assumeix que la desviació estàndard comú és de 3 unitats, i s'estima una taxa de pèrdues de seguiment del 15%. S'ha utilitzat la calculadora GRANMO.

Criteris d'inclusió i exclusió:

CRITERIS D'INCLUSIÓ	CRITERIS D'EXCLUSIÓ
Dones en edat fèrtil i DM2	Símptomes depressius o depressió manifesta
Mal control glicèmic (HbA1c >7%)	Embaràs o menopausa
Puntuació ≤ 21.6 a FSFI	Tractament amb THS, anticolinèrgics
Motivació i bona educació diabetològica	Puntuació >21.6 a FSFI

Evitar biaixos: no existeix un *biaix de selecció* perquè les pacients ja es classifiquen en funció de la variable secundària que pot actuar de factor modificador de l'efecte (neuropatia). Es pot cometre un *biaix per factor de confusió* (fC) i, per aquest motiu, la depressió, que és el fC que ha demostrat augmentar el risc de disfunció sexual femenina de manera significativa, és en si mateixa un criteri d'exclusió de l'estudi (el que s'anomena restricció), i es determina *a priori*.

2. DISSENY DE L'ESTUDI

El projecte consisteix en un estudi longitudinal de 3 anys, en el que se seguiran dues cohorts amb característiques diferents sotmeses a la mateixa intervenció. Les diferents fases són les següents:

1^a fase. Analitzar la prevalença de disfunció sexual orgànica en dones diabètiques amb mal control de la seva malaltia, sense depressió → ESTUDI TRANSVERSAL, descriptiu. A continuació, inclusió de les pacients seguint un mostreig de casos consecutius per part del professional.

2^a fase. Objectivar signes de neuropatia per hiperglucèmia, seguint la cohort durant 6 mesos → SCREENING DE NEUROPATIA, que permetrà estratificar, construir dos braços. A l'estudi global es vol fer una anàlisi de la repercussió de la neuropatia per hiperglucèmia sobre la funció sexual.

3^a fase. Estimar la taxa de milloria de funció sexual amb la instauració d'una pauta insulínica estricta → ASSAIG CLÍNIC NO ALEATORITZAT EN FASE IV: estudi quasi-experimental.

3. VARIABLES A ESTUDIAR I RECOLLIDA DE DADES

1^a fase. ESTUDI TRANSVERSAL: primer es mesura HbA1c, sent el resultat >7%, que implica mal control diabètic. S'administren els qüestionaris FSFI (*Female Sexual Function Index*) i BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*), la pacient els autoresol i un entrevistador avalua les puntuacions.

Procediment:

Variable principal: **milloria de la funció sexual**, a partir de la diferència de la puntuació obtinguda a l'inici/final de l'estudi al qüestionari FSFI (19,20), tant a nivell individual com grupal. La magnitud de l'efecte a detectar (diferència de mitjanes) ha de ser igual o superior a 1.5 punts. El qüestionari avalua 6 dominis: desig, excitació, lubricació, orgasme, satisfacció i dolor. L'entrevistador pondera els resultats de cada domini (veure annex 2), i els valors que pot adoptar se situen entre 2 (mínim) i 36 (màxim) punts. Per afirmar que hi ha disfunció sexual, l'*score* haurà de ser <21.6 punts.

Variable secundària 1: presència de **depressió**, perquè és un factor de risc per l'alteració en estudi (disfunció sexual) i s'associa estadísticament a la diabetis mal controlada. Es mesurarà amb el qüestionari BDI-II (21), que conté 21 preguntes o ítems (veure annex 3) consistents en criteris diagnòstics segons el DSM-IV. Cadascun es respon en una escala de 4 punts (0 a 3) excepte els ítems 16 i 18 (0 a 6). Les puntuacions mínima i màxima són 0 i 63, amb diferents punts de tall: 0-13, mínima depressió; 14-19, lleu; 20-28, moderada; i 29-63, greu.

→ Inclusió de les pacients a l'estudi si: HbA1c >7%, FSFI <21.6 punts i BDI-II de 0-13 punts.

2^a fase. SCREENING DE NEUROPATIA, perquè la presència de **neuropatia** és la variable secundària 2, dicotòmica. Es realitzen diferents proves per evidenciar-la (veure annex 4):

A. Exploració neurològica completa: avaluar nivell de consciència, orientació, funcions superiors, parells cranials, força, sensibilitat i equilibri.

B. Electroneurografia:

PROVA 1. **Estudi de conducció nerviosa motora:** mitjançant estimulació elèctrica de nervis medià a l'extremitat superior i tibial posterior a la inferior. Enregistrar la resposta elèctrica sobre el múscul abductor *pollicis brevis* (medià) i flexor dels dits del peu (tibial), en forma de potencial d'acció compost o ona M. Es valora amplitud i latència de l'ona M i VCN motora.

PROVA 2. **Estudi de conducció nerviosa sensitiva:** estimulació proximal i distal de nervi sural i del nervi medià (mitjançant elèctrodes anulars). Es valora amplitud i latència de l'ona S, VCN sensitiva.

C. Avaluació de la funció autonòmica. Estudi de la funció cardiovascular i sudomotora:

PROVA 3. **Test de sudoració termoreguladora:** funció S distal. Exposició de superfície cutània a altes temperatures, generant una resposta sudomotora que es registra fotogràficament i es processa digitalment gràcies a la impregnació prèvia de la pell amb pols de quinizarina. Diagnòstic topogràfic de les àrees corporals amb trastorn. Requereix una hidratació adequada de la pacient i suspensió de fàrmacs amb efecte anticolinèrgic.

PROVES 4 i 5. **Maniobra de Valsalva** (funció S i PS) i **test de respiració profunda** (funció PS). Es monitoritza amb electrocardiografia i tensió arterial a la pacient i s'observen les variacions de la freqüència cardíaca (FC) amb la respiració normal i les maniobres comentades:

– Valsalva: contraindicada si hi ha retinopatia. La pacient asseguda, bufa per un bec per mantenir durant 15'' una pressió de 40mmHg. El resultat s'obté al dividir l'interval RR més llarg post-Valsalva/RR més curt intra-Valsalva. El valor normal és ≥ 1.21 i patològic ≤ 1.20 .

- **Respiració profunda:** durant 60'' la pacient ha d'inspirar i expirar amb moviments respiratoris de 5''. El resultat s'obté de valorar la diferència de la mitjana de la FC durant les inspiracions i espiracions, i és normal ≥ 15 , *borderline* entre 11-14 i patològica ≤ 10 .

D. Tècniques immunohistoquímiques (IHQ) per objectivar dany axonal mitjançant tres biòpsies amb *punch* de 3mm, sota anestèsia local i en zona estèril, a nivell de mal·lèol tibial lateral (distal) i mucosa de l'introït vaginal. Tincions amb PGP9.5, pels axons sensitius (on < 10.1 fibres/mm impliquen neuropatia (22)) i ChAT, pels axons colinèrgics PS.

E. Objectivar la lubricació vaginal, funció PS. Tècniques d'avaluació funcional:

- **Anàlisi de pH** a partir d'una mostra absorbida mitjançant una tira reactiva (viratge), que canvia en funció del moment del cicle: menstruació, pH neutre (6.8-7.2); fase premenstrual, pH àcid (3.8-4.2); resta del cicle, pH menys àcid (4.0-5.0). Valors més àcids indiquen menys lubricació vaginal. Evitar prendre la mesura durant la menstruació.
- **Anàlisi del flux sanguini vaginal** mitjançant *Laser Doppler Flowmetry*, LDF (23), tècnica no-invasiva per estimar la perfusió sanguínia de la microcirculació.

F. Avaluació de l'arc reflex sacre, S2-S4, mitjançant el reflex clitorà.

- ➔ Presència o absència de neuropatia: valors patològics a alguna de les proves dels grups B a E, podent ser A i F normals, si es tracta de l'inici de neuropatia de fibra petita.

3^a fase. ASSAIG CLÍNIC NO ALEATORITZAT EN FASE IV

Variable independent i factor d'exposició: **mal control glicèmic.** Mesurat a l'inici i al llarg de l'estudi amb Hb1Ac ($>7\%$) i nivells de glicèmia (en dejú $>130\text{mg/dL}$; postprandial, $>180\text{mg/dL}$) a partir de la sang d'una venopunció. Com a intervenció, s'administren injeccions d'INS d'acció perllongada (Glargina cada 24h o NPH cada 12h) i múltiples d'acció ràpida (Aspart o Lispro) per cobrir les necessitats postprandials (24). Avaluar si hi ha milloria de la glicèmia i del control de la malaltia, per tant, milloria de la funció sexual per disminució de la neuropatia, seguint H1. Es comparen els dos grups, per tal d'objectivar diferències. Eines per mesurar-ho:

- Valoració de paràmetres de control glicèmic: HbA1c i nivells de glicèmia en dejú i postprandial
- Repetir: proves de conducció nerviosa, de funció autonòmica, qüestionaris FSFI i BDI-II

Al final de cada bloc es recolliran les dades (veure annex 7) i es procedirà a l'anàlisi dels resultats per intenció de tractar (totes les pacients, independentment de les pèrdues).

4. TIPUS D'ANÀLISI ESTADÍSTICA

Inicialment es farà una comparació dels dos grups per avaluar possibles diferències abans de començar l'estudi; les variables amb diferències significatives i/o clínicament rellevants es faran servir al test multivariant posterior. Per les variables categòriques, expressades en percentatge, els resultats s'obtidran amb el test "Khi-quadrat", mentre que les variables quantitatives seran analitzades a partir de la mitjana/desviació estàndard amb el test "T de Student" (veure annex 5).

La variable principal, diferència de puntuació a l'escala FSFI inicial/final, s'estudiarà amb un test "T" de dades independents. Addicionalment, per compensar possibles variables confusores i/o d'interacció i establir causalitat, es farà una aproximació multivariant amb un model de regressió lineal múltiple, per predir la diferència esmentada, i afegint com a covariables el tractament, IMC, edat i presència de depressió.

Per assolir significació estadística i rellevància clínica, l'error aleatori α que es vol assumir és $p < 0.05$. S'utilitzarà el paquet estadístic IBM-SPSS (V 24.0).

5. ASPECTES ÈTICS

Se sol·licitarà consentiment informat, tant oral com escrit (veure annex 8), a totes les pacients amb prèvia explicació adequada de l'estudi. En cap cas les pacients seran sotmeses a proves invasives sense el seu consentiment explícit. Totes les dades personals estaran encriptades a fi de protegir la confidencialitat de les pacients.

PLA DE TREBALL I CRONOGRAMA

En aquest estudi, de 3 anys de durada, hi haurà un investigador principal encarregat de coordinar el projecte i col·laboradors, que seran professionals de diferents disciplines: endocrins a la 1^a i 3^a fase, que seleccionaran les pacients segons els criteris d'inclusió, fent un mostreig de casos consecutius, a continuació els hi faran signar el consentiment informat i, si entren dins l'estudi, passaran a veure l'equip de neurofisiòlegs a la 2^a fase. La durada del projecte és de 3 anys: al primer es farà el reclutament de les pacients i el cribratge de neuropatia, i durant els altres 2 es realitzarà un seguiment trimestral post-intervenció. Per tal de tenir una visió global del projecte, veure annex 6.

Primera visita (1^a fase). ESTUDI TRANSVERSAL, durant el període d'inclusió de pacients a l'estudi, que dura 6 mesos.

Visites de 2^a fase. SCREENING DE NEUROPATIA, immediatament després de la inclusió de les pacients a l'estudi es realitzen les diferents proves en dues visites. Durada aproximada: 6 mesos.

- 2^a visita, després de la inclusió a l'estudi: exploració neurològica completa (A), arc reflex sacre (F) i electroneurografia motora i sensitiva (B, proves 1 i 2). Presa de biòpsies per les tècniques IHQ (D).
- 3^a visita: avaluació de la funció autonòmica (C, proves 3, 4 i 5) i de la resposta d'excitació (E) quan la pacient no tingui la menstruació.

Intervenció i seguiment, 3^a fase. ASSAIG CLÍNIC NO ALEATORITZAT EN FASE IV. A l'any de l'inici de la inclusió de les pacients, acabat el reclutament i el cribratge de neuropatia, se sotmet a les pacients a la intervenció de l'estudi. A continuació es va fent un seguiment trimestral, on es valoren els paràmetres de control glicèmic i l'evolució de la neuropatia, repetint les proves de conducció nerviosa i d'avaluació de la funció autonòmica, juntament amb els qüestionaris FSFI i BDI-II. Presa de la 2^a biòpsia per tincions IHQ al final de l'estudi.

RESULTATS QUE S'ESPEREN OBTENIR

Segons la hipòtesi H1:

- Al grup amb neuropatia confirmada al cribratge: amb la intervenció s'espera una milloria de la puntuació al test FSFI, que implicaria milloria de la funció sexual. Permetria afirmar amb més seguretat que la hiperglucèmia també causa una disfunció sexual de causa orgànica a través de la neuropatia, i establir la intervenció com a possible tractament d'aquesta.
- Grup sense evidència de neuropatia: no s'espera milloria de la funció sexual perquè la hipòtesi d'estudi és que la neuropatia per hiperglucèmia és una causa de disfunció sexual en pacients diabètiques. Si els resultats són diferents, per tant les pacients milloren sota tractament insulínic estricte, caldria interpretar, seguint H1, que la hiperglucèmia no és la que està causant disfunció sexual. Així doncs, s'hauria de tenir en compte tant el paper que juguen els factors psicològics a l'afectació per una malaltia crònica sobre la funció sexual, com el paper de malalties concomitants.

DIFICULTATS I LIMITACIONS DE L'ESTUDI

El disseny global del projecte és longitudinal, seguint una cohort durant 3 anys, però s'estructura en 3 fases en funció de les intervencions que realitza l'equip investigador. Aquestes estan basades en diferents models d'estudi, el que disminueix la potència estadística dels resultats, però a la vegada és necessari que sigui així davant la manca de dades actualitzades sobre la prevalença de disfunció sexual en dones amb DM2 i l'associació d'aquesta amb la neuropatia. És possible detectar diferències entre els dos grups de comparació a causa de variables alienes a les estudiades, com a conseqüència dels nombrosos factors influents a la resposta sexual i la gran variabilitat entre individus. Per aquest motiu es realitza una anàlisi multivariant destacant el paper de les covariables més significatives. Una altra limitació de l'estudi rau a les traduccions no validades dels qüestionaris utilitzats a la 1^a fase.

RELLEVÀNCIA CLÍNICA I SOCIAL

El que es pretén amb la intervenció d'aquest estudi és millorar la funció sexual femenina de dones diabètiques, en les que la presència de neuropatia autonòmica condiona diversos estats de disfunció sexual, principalment a la fase d'excitació i en relació a la manca de lubricació vaginal, donant sobretot dispareúnia.

Per altra banda, el bon control glicèmic inherent a la intervenció que es proposa intenta frenar l'evolució d'una neuropatia ja establerta i, fins i tot, fer-la retrocedir. Com a objectiu secundari, l'impacte més important que aquest fet pot tenir a la salut global de la pacient i a nivell poblacional però, és un possible efecte positiu sobre la neuropatia autonòmica cardiovascular, actuant com a factor predictor (tal i com ho fa la disfunció erèctil masculina). D'aquesta manera se'n podria disminuir la gravetat o endarrerir l'aparició mitjançant canvis en les taxes de mortalitat i morbiditat de les pacients amb diabetis, que tenen aquest augment del risc cardiovascular.

A més a més, la intervenció de l'estudi té un impacte socioeconòmic important perquè fins el moment no s'ha relacionat que la milloria del perfil glicèmic pugui ser un tractament de la disfunció sexual femenina en dones diabètiques. Per aquest motiu, si els resultats de l'estudi són significatius i donen suport a la hipòtesi H1, la teràpia insulínica intensiva administrada a totes les pacients, independentment del temps d'evolució de la malaltia, que reportin disfunció sexual pot suposar una milloria a la seva qualitat de vida i repercutir a la seva salut global.

Els resultats obtinguts seran difosos mitjançant la publicació de l'estudi en articles científics o altres mitjans de comunicació. Seguidament es pretén incorporar el tractament a l'atenció primària i que des d'allà s'incideixi, a cada visita, en preguntar sobre la sexualitat de les pacients diabètiques. Les que reportin disfunció de manera objectiva (segons FSFI), serien tributàries a iniciar tractament insulínic des d'aquell moment.

BIBLIOGRAFIA

1. Graziottin A, Giraldi A. *Anatomy and physiology of Women's Sexual Function*. En: Porst H, Buvat J, editors. *Standard practice in Sexual Medicine*. 1a ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006. p. 289-304.
2. Bargiota A, Dimitropoulos K, Tzortzis V, Koukoulis GN. *Sexual dysfunction in diabetic women*. *Hormones (Athens)* [Internet]. [citat 16 febrer 2017];10(3):196-206. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001130>
3. Graziottin A, Gambini D. *Anatomy and physiology of genital organs – women*. En: Vodusek D, Boller F, editors. *Handbook of Clinical Neurology - Neurology of Sexual and Bladder Disorders*. Elsevier; 2015. p. 39-60.
4. McKenna KE. *The neurophysiology of female sexual function*. *World J Urol* [Internet]. 1 juny 2002 [citat 16 febrer 2017];20(2):93-100. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-002-0270-7>
5. Eyzaguirre C, Fidone S. *Fisiología del sistema nervioso: texto introductorio* [Internet]. 1a ed. Panamericana, editor. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1977 [citat 28 abril 2017]. 538 p. Disponible a: <http://www.worldcat.org/title/fisiologia-del-sistema-nervioso-texto-introductorio/oclc/318140161>
6. Appenzeller O, Oribe E. *The reflex control of copulatory behavior and neurogenic disorders of sexual function*. En: Elsevier Science, editor. *The autonomic nervous system: an introduction to basic and clinical concepts*. 5^a ampliada. Danvers, MA: Elsevier; 1997. p. 489-508.
7. Hendry IA, Hill CE. *Autonomic Efferent and Visceral Sensory Innervation of the Female Reproductive System: Special Reference to Neurochemical Markers in Nerves and Ganglionic Connections*. En: Maggi C, editor. *Nervous Control of the Urogenital System* [Internet]. 1a ed. London, UK: Harwood Academic; 1993 [citat 28 abril 2017]. p. 423-66. Disponible a:

https://books.google.co.in/books/about/Nervous_Control_of_the_Urogenital_System.html?id=wGei9b9ZyUkC

8. Giraldi A, Kristensen E. *Sexual Dysfunction in Women with Diabetes Mellitus*. J Sex Res [Internet]. 24 març 2010 [citat 16 febrer 2017];47(2-3):199-211. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20358461>
9. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study*. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.
10. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. *Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Sex Med [Internet]. abril 2013 [citat 16 febrer 2017];10(4):1044-51. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347454>
11. Palacios S, Castaño R, Grazziotin A. *Epidemiology of female sexual dysfunction*. Maturitas [Internet]. 20 juny 2009 [citat 16 febrer 2017];63(2):119-23. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482447>
12. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. *The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabet Med. 2006;23(11):1165-73.
13. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschurren D, Demittenaere K. *Prevalence and Predictors of Sexual Dysfunction in Patients With Type 1*. Diabetes Care [Internet]. 2003;26(2):409-14. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601572>
14. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. *Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium*. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2009;5(2):112-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442096><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2764861><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fc>

gi?artid=2764861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

15. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. *Diabetic neuropathies: diagnosis and management*. Neuroendocrinology [Internet]. 2013 [citat 16 febrer 2017];98(4):267-80. Disponible a: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000358728>
16. Grote CW, Wright DE. *A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy*. Front Neurosci [Internet]. 23 desembre 2016 [citat 16 febrer 2017];10:581. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066166>
17. Fleischer J. *Diabetic Autonomic Imbalance and Glycemic Variability*. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 1 setembre 2012 [citat 16 febrer 2017];6(5):1207-15. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063048>
18. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G. *Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives*. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther [Internet]. març 2014 [citat 16 febrer 2017];7:95. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623985>
19. Meston CM. *Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder*. J Sex Marital Ther. 2003;29(1):39-46.
20. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*. J Sex Marital Ther. 2000;26(2):191-208.
21. Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos. *Evaluación del inventario BDI-II*. Miemb la Fed Eur Asoc Psicólogos. 2013;1-15.
22. Timar B, Popescu S, Timar R, Baderca F, Duica B, Vlad M. *The usefulness of quantifying intraepidermal nerve fibers density in the diagnostic of diabetic peripheral neuropathy : a cross - sectional study*. Diabetol Metab Syndr. 2016;1-7.
23. Fredriksson I, Fors C, Johansson J. *Laser Doppler Flowmetry - a Theoretical Framework*.

Measurement. 2007;1-22.

24. Sáenz de la Fuente J, Granja Berna V, Ferrari Piquero J, Valero Zanuy M, Herreros de Tejada López-Coterilla A. *Tipos de insulinoterapia*. Rev Clin Esp. 2008;208(2):76-86.

ANNEXOS

ANNEX 1. Esquema de la fisiologia de la resposta sexual femenina

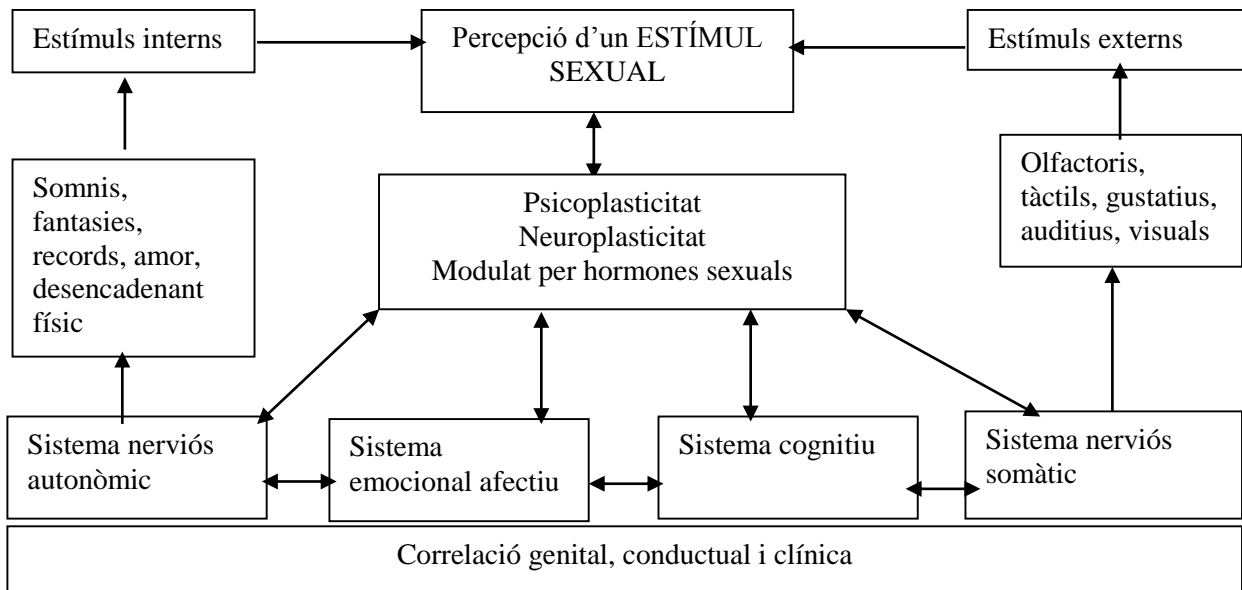


Figura 2. Fisiologia del desig sexual/interès i excitació central. Esquema adaptat de (3).

ANNEX 2. Qüestionari FSFI

FSFI

Identificació:

Data:

Instruccions: aquestes preguntes fan referència als sentiments i respostes sexuals durant les últimes 4 setmanes. Si us plau respongui les següents preguntes sincerament i amb la màxima claredat. Les seves respostes seran totalment confidencials. Durant la resposta a aquestes preguntes, les definicions següents fan referència a:

Activitat sexual pot incloure carícies, preliminars, masturbació i coit vaginal.

Coit es defineix com a penetració peniana de la vagina.

Estimulació sexual inclou situacions com preliminars amb una parella, autoestimulació (masturbació), o fantasia sexual.

EMPLENI NOMÉS UNA CASELLA PER PREGUNTA

El desig sexual o interès és un sentiment que inclou la voluntat de tenir una experiència sexual, sentir-se receptiu per la iniciació de la parella sexual i pensar o fantasiejar sobre tenir sexe.

1. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades va sentir desig sexual o interès?
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
2. Durant les últimes 4 setmanes, de quant diria que és el seu grau de desig sexual o interès?
 - (5) Molt alt
 - (4) Alt
 - (3) Moderat
 - (2) Lleu
 - (1) Molt lleu o gens

L'*arousal* sexual és un sentiment que inclou aspectes tant físics com mentals de l'excitació sexual. Pot incloure sentiments d'escalfor o formigueig dels genitals, lubricació (humitat), o contraccions musculars.

3. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades es va sentir excitada sexualment durant l'activitat sexual o el coit?
 - (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
4. Durant les últimes 4 setmanes, com qualificaria el seu nivell d'excitació sexual durant l'activitat sexual o el coit?
 - (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Molt alt
 - (4) Alt
 - (3) Moderat
 - (2) Lleu
 - (1) Molt lleu o gens
5. Durant les últimes 4 setmanes, quant de segura estava de trobar-se sexualment excitada durant l'activitat sexual o coit?
 - (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Molt segura
 - (4) Bastant segura
 - (3) Moderadament segura
 - (2) Poc segura
 - (1) Molt poc o gens segura
6. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades ha estat satisfeta de la seva excitació durant l'activitat sexual o coit?
 - (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)

- (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
7. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades es va notar lubricada (humida) durant l'activitat sexual o coït?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
8. Durant les últimes 4 setmanes, com de difícil va ser aconseguir la lubricació durant l'activitat sexual o coït?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Extremadament difícil o impossible
 - (4) Molt difícil
 - (3) Difícil
 - (2) Lleugerament difícil
 - (1) Gens difícil
9. Durant les últimes 4 setmanes, amb quina freqüència va mantenir la lubricació fins a la finalització de l'activitat sexual o el coït?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Extremadament difícil o impossible
 - (4) Molt difícil
 - (3) Difícil
 - (2) Lleugerament difícil
 - (1) Gens difícil
10. Durant les últimes 4 setmanes, com de difícil va ser mantenir la lubricació fins el final de l'activitat sexual o del coït?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Extremadament difícil o impossible
 - (4) Molt difícil
 - (3) Difícil
 - (2) Lleugerament difícil
 - (1) Gens difícil
11. Durant les últimes 4 setmanes, quan ha tingut estimulació sexual o penetració, quantes vegades va arribar a l'orgasme (clímax)?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
12. Durant les últimes 4 setmanes, quan ha tingut estimulació sexual o penetració, com de difícil va ser assolir l'orgasme (clímax)?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Extremadament difícil o impossible
 - (4) Molt difícil
 - (3) Difícil
 - (2) Lleugerament difícil
 - (1) Gens difícil
13. Durant les últimes 4 setmanes, com de satisfeta va estar amb la seva capacitat per assolir l'orgasme durant l'activitat sexual o el coït?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Molt satisfeta
 - (4) Moderadament satisfeta
 - (3) Tant satisfeta com insatisfeta
 - (2) Moderadament insatisfeta
 - (1) Molt insatisfeta
14. Durant les últimes 4 setmanes, quant satisfeta ha estat en relació a la quantitat d'afecció generada durant l'activitat sexual entre vostè i la seva parella?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Molt satisfeta
 - (4) Moderadament satisfeta
 - (3) Tant satisfeta com insatisfeta
 - (2) Moderadament insatisfeta
 - (1) Molt insatisfeta
15. Durant les últimes 4 setmanes, quant satisfeta ha estat amb la relació sexual amb la seva parella?
- (0) Absència d'activitat sexual
 - (5) Molt satisfeta
 - (4) Moderadament satisfeta
 - (3) Tant satisfeta com insatisfeta
 - (2) Moderadament insatisfeta

- (1) Molt insatisfeta
- 16. Durant les últimes 4 setmanes, quant satisfeta ha estat en relació a la seva vida sexual?
 - (5) Molt satisfeta
 - (4) Moderadament satisfeta
 - (3) Tant satisfeta com insatisfeta
 - (2) Moderadament insatisfeta
 - (1) Molt insatisfeta
- 17. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades va experimentar discomfort o dolor durant la penetració vaginal?
 - (0) No vaig intentar la penetració
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
- 18. Durant les últimes 4 setmanes, quantes vegades va experimentar discomfort o dolor després de la penetració vaginal?
 - (0) No vaig intentar la penetració
 - (5) Quasi sempre o sempre
 - (4) La majoria de vegades (més de la meitat dels cops)
 - (3) Algunes vegades (al voltant de la meitat dels cops)
 - (2) Poques vegades (menys de la meitat dels cops)
 - (1) Gairebé mai o mai
- 19. Durant les últimes 4 setmanes, com qualificaria el nivell (grau) de discomfort o dolor, durant o després de la penetració vaginal?
 - (0) No vaig intentar la penetració
 - (5) Molt alt
 - (4) Alt
 - (3) Moderat
 - (2) Baix
 - (1) Molt baix o inexistent

Gràcies per completar aquest qüestionari.

Puntuació FSFI, en funció de les respostes:

DOMINI	PREGUNTES	RANG DE VALORS	FACTOR	PUNTUACIÓ MÍNIMA	PUNTUACIÓ MÀXIMA
Desig	1, 2	1-5	0.6	1.2	6
Arousal	3, 4, 5, 6	0-5	0.3	0	6
Lubricació	7, 8, 9, 10	0-5	0.3	0	6
Orgasme	11, 12, 13	0-5	0.4	0	6
Satisfacció	14, 15, 16	0 (o 1) - 5	0.4	0.8	6
Dolor	17, 18, 19	0-5	0.4	0	6
Puntuació global				2	36

Al llarg del qüestionari, entre parèntesi hi ha escrita la puntuació atribuïda a cada ítem. Es realitza el sumatori de cada domini i es pondera pel factor de la 3^a columna superior. Finalment se sumen les puntuacions obtingudes a cada domini per tenir l'*score* global.

ANNEX 3. Qüestionari BDI-II

BDI-II

1. Tristesesa
 - (0) No em sento trista
 - (1) Em sento trista la major part del temps
 - (2) Estic trista tot el temps
 - (3) Em sento tan trista/desgraciada que no puc suportar-ho
2. Pessimisme
 - (0) No em sento desanimada respecte el meu futur
 - (1) Em sento més desanimada respecte el meu futur que de costum
 - (2) No espero que les coses es resolguin
 - (3) Sento que el meu futur no té esperança i que només anirà a pitjor
3. Fracàs passat
 - (0) No em sento fracassada
 - (1) He fracassat més del que hauria
 - (2) Quan miro enrere, veig molts fracassos
 - (3) Crec que sóc un fracàs total com a persona
4. Anhedònia
 - (0) Gaudeixo tant com abans de les coses que m'agraden
 - (1) No gaudeixo de les coses tant com solia fer
 - (2) Gaudeixo molt poc de les coses que m'agradaven
 - (3) No gaudeixo de les coses que m'agradaven
5. Sentiments de culpabilitat
 - (0) No em sento especialment culpable
 - (1) Em sento culpable de moltes coses que he fet o hauria d'haver fet
 - (2) Em sento bastant culpable la major part del temps
 - (3) Em sento culpable sempre
6. Sentiments de càstig
 - (0) No crec que estigui sent castigada
 - (1) Crec que puc ser castigada
 - (2) Espero ser castigada
 - (3) Crec que estic sent castigada
7. Aversió cap a un mateix
 - (0) Tinc la mateixa opinió de mi que de costum
 - (1) He perdut la confiança en mi mateixa
 - (2) Em sento decebuda amb mi mateixa
 - (3) No m'agrada a mi mateixa
8. Autocrítica
 - (0) No em critico o em culpo més que de costum
 - (1) Sóc més crítica amb mi mateixa que de costum
 - (2) Em critico per totes les meves faltes
 - (3) Em culpo per tot allò dolent que succeeix
9. Pensaments o desitjos de suïcidi
 - (0) No penso en suïcidar-me
 - (1) Penso en suïcidar-me, però no ho faria
 - (2) Voldria suïcidar-me
 - (1) Em suïcidaria si en tingués l'oportunitat
10. Plor
 - (0) No ploro més que de costum
 - (1) Ploro més que de costum
 - (2) Ploro per qualsevol cosa
 - (3) Tinc ganes de plorar però no puc
11. Agitació
 - (0) No estic més intranquil·la o nerviosa que de costum
 - (1) Em sento més intranquil·la o nerviosa que de costum
 - (2) Estic tan intranquil·la o agitada que m'és difícil estar quieta
 - (3) Estic tan intranquil·la o agitada que he d'estar movent-me continuadament o fer coses
12. Pèrdua d'interès
 - (0) No he perdut l'interès pels altres o per les coses
 - (1) Estic menys interessada pels altres o per les coses que abans
 - (2) He perdut la major part de l'interès pels altres o per les coses

- (3) Em resulta difícil interessar-me per alguna cosa
- 13. Indecisió
 - (0) Prenc decisions tan bé com sempre
 - (1) Em resulta més difícil prendre decisions que de costum
 - (2) Em resulta molt més difícil prendre decisions que de costum
 - (3) Tinc dificultats per prendre qualsevol decisió
- 14. Sentiments d'inutilitat
 - (0) No crec que sigui inútil
 - (1) No em considero tan valuosa i útil com de costum
 - (2) Em sento més inútil en comparació amb altres persones
 - (3) Em sento completament inútil
- 15. Pèrdua d'energia
 - (0) Tinc tanta energia com sempre
 - (1) Tinc menys energia que de costum
 - (2) No tinc suficient energia per fer moltes coses
 - (3) No tinc suficient energia per fer res
- 16. Canvis en el son
 - (0) No he notat cap canvi en el son
 - (1) Dormo més que de costum
 - (2) Dormo menys que de costum
 - (3) Dormo molt més que de costum
 - (4) Dormo molt menys que de costum
 - (5) Dormo la major part del dia
 - (6) Em desperto 1-2 hores abans i no em puc tornar a adormir
- 17. Irritabilitat
 - (0) No estic més irritable que de costum
 - (1) Estic més irritable que de costum
 - (2) Estic molt més irritable que de costum
 - (3) Estic irritable tot el temps
- 18. Canvis en la gana
 - (0) No he notat cap canvi a la meva gana
 - (1) La meva gana és menor que de costum
 - (2) La meva gana és major que de costum
 - (3) La meva gana és molt menor que abans
 - (4) La meva gana és molt major que de costum
 - (5) No tinc gens de gana
 - (6) Tinc ànsies constants de menjar
- 19. Dificultats de concentració
 - (0) Puc concentrar-me tan bé com sempre
 - (1) No em puc concentrar tan bé com de costum
 - (2) Em costa concentrar-me en alguna cosa durant molta estona
 - (3) No em puc concentrar en res
- 20. Cansament o fatiga
 - (0) No estic més cansada o fatigada que de costum
 - (1) Em canso o em sento fatigada més fàcilment que de costum
 - (2) Estic massa cansada o fatigada per fer moltes de les coses que solia fer
 - (3) Estic massa cansada o fatigada per fer la majoria de coses que solia fer
- 21. Pèrdua d'interès pel sexe
 - (0) No he observat cap canvi recent sobre el meu interès pel sexe
 - (1) Estic menys interessada pel sexe que de costum
 - (2) Estic molt menys interessada pel sexe ara
 - (3) He perdut totalment l'interès pel sexe

Gràcies per completar el qüestionari.

Puntuació BDI-II, en funció de les respostes: es realitza el sumatori de les puntuacions obtingudes a cada pregunta, que oscil·len entre 0 i 63 punts. Veure classificació en graus de depressió al punt 4 de Material i Mètodes.

ANNEX 4. Proves de cribratge de neuropatia: electroneurografia (fibres mielíniques, tipus A)

PROVA 1. Estudi de conducció nerviosa motora: enregistrar la resposta elèctrica sobre el múscul en el que actua el nervi, en forma de potencial d'acció compost o ona M. De l'ona M en cal saber: amplitud (mV), latència (ms) i velocitat de conducció nerviosa (VCN) motora (m/s).

NERVI	REGISTRE	ESTIMULACIÓ DISTAL	ESTIMULACIÓ PROXIMAL
Medià <i>Latència 2-4.5ms</i> <i>Amplitud 5-14mV</i> <i>VCN 49-65m/s</i>	Eminència tenar (abductor <i>pollicis brevis</i>)	Canell (medial al tendó del flexor <i>carpi radialis</i> , a 1cm de la línia transversal del canell)	Colze (medial al tendó del múscul bíceps, a 2cm de la flexió del colze)
Tibial posterior (ciàtic popliti intern, branca cutània és n. sural) <i>Latència 3-5ms</i> <i>Amplitud 5-9mV</i> <i>VCN 45-65m/s</i>	Flexor dits del peu, ja que dóna branques de n. Plantar medial i plantar lateral	Regió mal·leolar interna de la tíbia, part posterior	Fossa poplità
Peroneu superficial (ciàtic popliti extern) <i>Latència 3.5-6.5ms</i> <i>Amplitud 5-9mV</i> <i>VCN 45-55m/s</i>	Extensor comú dels dits del peu (branques n. Digital dorsal medial i lateral)	Turmeu, part externa	Cap del peroné

PROVA 2. Estudi de conducció nerviosa sensitiva: s'estimula el nervi amb agulla per dos punts (proximal i distal), de la mateixa manera que a l'estimulació motora. Es registra la resposta sobre el mateix nervi. En aquest cas no hi ha implicació de la placa motora, pel que no hi ha retard sinàptic i, per tant, no cal determinar les latències de manera sistemàtica (només si hi ha sospita de lesió a un nivell concret). És suficient determinar la latència distal de l'ona S. Cal tenir en compte que la temperatura altera els resultats.

NERVI	REGISTRE	ESTIMULACIÓ DISTAL	ESTIMULACIÓ PROXIMAL
Sural <i>Latència 2.5-5ms</i> <i>Amplitud 2.2-13µV</i> <i>VCN 38.5-59m/s</i>	Nervi sural a nivell retromal·leolar extern	Superfície externa del peu	Gastrocnemi
Medià <i>Latència 2.5-4ms</i> <i>Amplitud 7-20µV</i> <i>VCN 60-70 m/s</i>	Elèctrodes anul·lars al 1r/2n/3r/4t dit, separats 2-3cm	Canell	Colze

ANNEX 5. Tipus de variables de l'estudi

- Variable principal (dependent): **milloria de la funció sexual**, qualitativa transformada a quantitativa contínua. Es calcula amb la diferència mitjanes de la puntuació obtinguda al qüestionari FSFI a l'inici i a cada moment d'avaluació. Analtzada amb el test "T Student".
- Variable independent, factor d'exposició: **mal control glicèmic**, quantitativa contínua. Analtzada amb el test "T Student".
- Variables secundàries principals:
 - o Presència de **neuropatia**: qualitativa dicotòmica
 - o Presència de **depressió**: qualitativa dicotòmica

Expressió en forma de percentatge (%) i anàlisi amb el test de Khi-quadrat

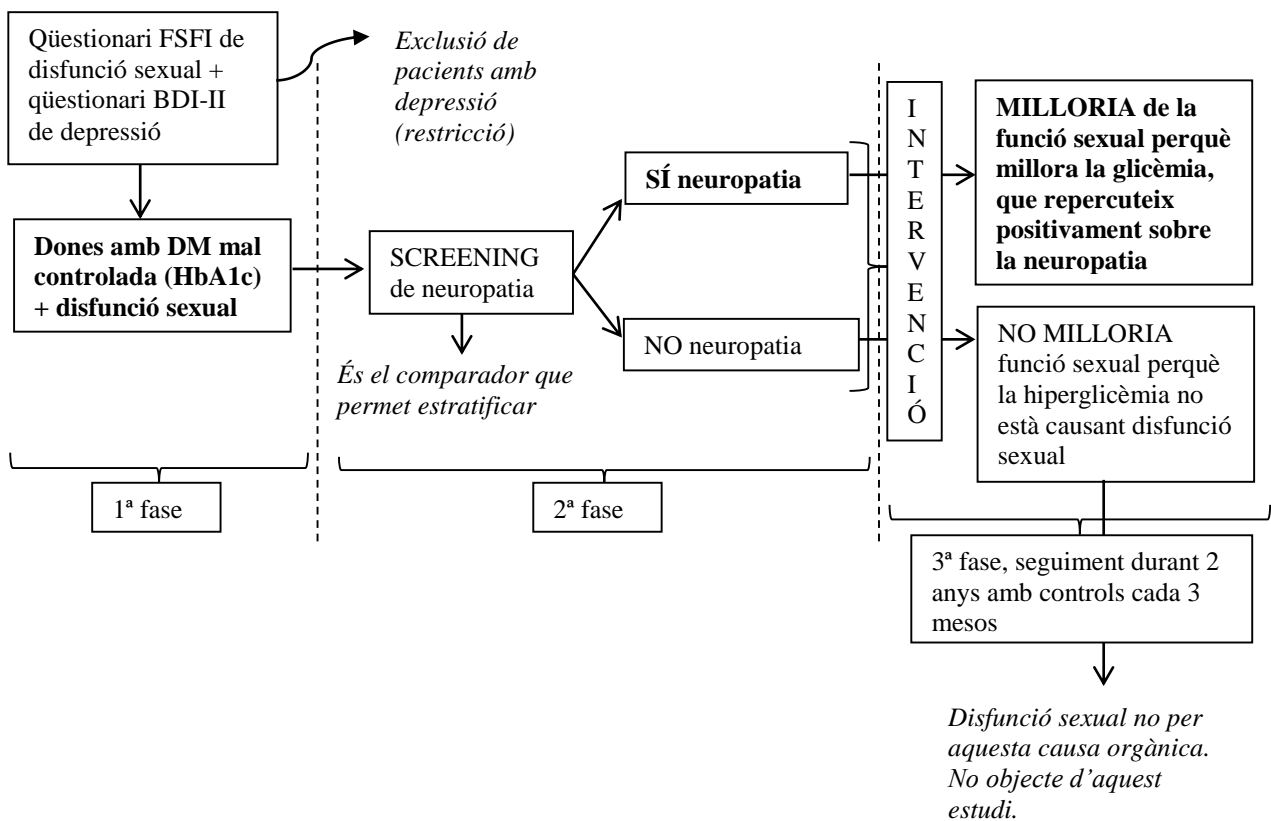
. Altres covariables poden influir-hi i s'anitzen a l'anàlisi multivariant:

- **IMC**: quantitativa contínua
- **Eat**: quantitativa contínua

Expressió mitjançant mitjanes i desviació estàndard (mesura de dispersió), anàlisi amb el test T de Student

ANNEX 6. Visió global del projecte d'estudi i cronograma

Projecte d'estudi:



Cronograma de l'equip investigador:

ETAPES	1r ANY				2n ANY				3r ANY				POST.	
	0-3m	3-6m	6-9m	9-12m	12-15m	15-18m	18-21m	21-24m	24-27m	27-30m	30-33m	33-36m		36-39m
1r. Reclutament														
2n. Avaluació de neuropatia														
3r. Seguiment + intervenció														
4t. Anàlisi de dades														

Cronograma a nivell individual de cada pacient:

F A S E	PROCEDIMENT	TRIMESTRES (36 mesos)												
		1r any				2n any				3r any				
		1r (0-3m)	2n (3-6m)	3r (6-9m)	4t (9-12m)	5è (12-15m)	6è (15-18m)	7è (18-21m)	8è (21-24m)	9è (24-27m)	10è (27-30m)	11è (30-33m)	12è (33-36m)	
1	FSFI + BDI-II													
	Estudi de prevalença													
	Inclusió a l'estudi													
2	Cribratge de neuropatia													
3	1ª intervenció													
	Controls i reavaluació													
	Presca 2ª biòpsia													

ANNEX 7. Taules de recollida de dades

Reclutament i cribratge → Fases 1 i 2: a la casella de resultat, cal anotar si és Normal (N) o Patològic (P).

IDENTIFICACIÓ				
Exploracions realitzades		VALOR	RESULTAT (N o P)	COMENTARIS
1ª fase	Qüestionari FSFI			
	Qüestionari BDI-II			
	HbA1c			
2ª fase	A. Exploració neurològica			
	B. Electroneurografia	PROVA 1		
		PROVA 2		
	C. Funció autonòmica	PROVA 3		
		PROVA 4		
		PROVA 5		
	D. Immunohistoquímica	PGP9.5		
		ChAT		
	E. Lubrificació	pH		
		LDF		
	F. Arc reflex sacre			

Intervenció → Fase 3: a les caselles de sota cada trimestre, anotar el valor obtingut, a l'esquerra, i si és Normal (N) o Patològic (P), a la dreta.

IDENTIFICACIÓ		TRIMESTRES															
Exploracions realitzades		5è (12-15m)		6è (15-18m)		7è (18-21m)		8è (21-24m)		9è (24-27m)		10è (27-30m)		11è (30-33m)		12è (33-36m)	
Qüestionari FSFI																	
Qüestionari BDI-II																	
HbA1c / IMC																	
A. Exploració neurològica																	
B. Electroneurografia	PROVA 1																
	PROVA 2																
C. Funció autonòmica	PROVA 3																
	PROVA 4																
	PROVA 5																
E. Arc reflex sacre																	
D. Immunohistoquímica	PGP9.5																
	ChAT																

ANNEX 8. Consentiment informat

FULL D'INFORMACIÓ PER LA PACIENT

Estudi de 3 anys de durada per conèixer la prevalença de disfunció sexual en dones amb Diabetis Mellitus tipus 2 (DM2) i, sota el tractament proposat basat en insulinoteràpia intensiva, estimar la milloria de la funció sexual.

Estimada pacient,

L'objectiu d'aquest document és resumir-li de forma clara i concisa el propòsit de l'estudi al que li proposem participar. Aquest document pot contenir paraules que no compregui, si és així, demani al professional responsable de l'estudi que li aclareixi el que no entengui. Quan hagi assimilat tota la informació, i si desitja participar a l'estudi, se li demanarà que signi un consentiment informat.

L'estudi té com a objectiu observar l'eficàcia de la insulinoteràpia com a tractament per la disfunció sexual femenina en dones amb neuropatia diabètica, sent aquesta conseqüència del mal control de la seva malaltia de base, la DM2.

Retirada de l'estudi

La seva participació en aquest estudi és totalment voluntària. Podrà retirar el seu consentiment i abandonar l'estudi en qualsevol moment, sense haver de donar explicacions al seu metge i sense que per aquest motiu es comprometi el seu tractament ni l'atenció mèdica futura.

El seu metge també podrà retirar-la de l'estudi en qualsevol moment si considera que és el millor per vostè, o no compleix amb els criteris necessaris per participar-hi. Podria ser retirada de l'estudi si es considera que la seva participació pot ser-li perjudicial, si precisa algun tipus de tractament no permès a l'estudi, si no segueix les instruccions de l'estudi, si es queda embarassada o si es cancel·la l'estudi.

Possibles riscos i inconvenients

Els efectes adversos que pot presentar són:

- Relacionats amb la venopunció, els mateixos que per una analítica sanguínia ordinària

- Molèsties durant l'estimulació nerviosa a l'electroneurografia, juntament amb mínim sagnat al lloc de punció
- Sensació de deshidratació durant el test de sudoració termoreguladora
- Sagnat i molèsties a la zona de la biòpsia *punch*, autolimitats. De manera excepcional, infecció de la ferida quirúrgica.
- Possible augment de pes i risc d'hipoglicèmies amb la insulinoteràpia intensiva. Per aquest motiu es fa una educació diabetològica a l'inici de l'estudi i un seguiment estret amb nombroses visites de control. Es disposa d'un número telèfon i assistència a l'Hospital de Dia d'Endocrinologia per tal de resoldre els dubtes puntuals.

Confidencialitat

L'accés a les seves dades clínic-assistencials i biològiques es farà guardant la més estricta confidencialitat, de manera que no es violi la seva intimitat personal. Les seves dades seran tractades de manera que la informació que s'obtingui no permeti identificar-la o associar-la a la seva persona. D'aquesta manera vostè no podrà ser identificada durant l'anàlisi i la presentació dels resultats en publicacions relacionades amb l'estudi. Se li garanteix l'estricta compliment de la *Ley de Protección de Datos Personales* (a Espanya, Ley 15/1999 de desembre de *Protección de Datos Personales*).

Si vostè accepta participar a l'estudi, autoritza que a més del metge i el seu equip, la seva història clínica pugui ser revisada pel personal autoritzat pel Promotor de l'estudi i per les Autoritats Sanitàries Reguladores.

Compensació

No està prevista la compensació econòmica per participar en aquest estudi.

Resultats

Una vegada l'estudi hagi conclòs i es disposi dels resultats, el seu metge podrà informar-la al respecte, si ho desitja. Si els resultats de l'estudi es publiquen i està interessada en conèixer-los, se li proporcionarà una còpia de la publicació o se li facilitarà l'accés als resultats.

Agraïment

Li agraïm el temps dedicat a llegir aquest document, que ha de guardar. Si us plau, prengui's el temps necessari abans de decidir si vol participar. Si decideix formar part de l'estudi, haurà de firmar dos exemplars de consentiment informat i quedar-se'n un. L'altre quedarà arxivat a la seva història clínica.

Si en qualsevol moment durant l'estudi li sorgeix algun dubte al respecte, o bé davant alguna urgència, no dubti en posar-se en contacte amb:

FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT

Estudi per conèixer la prevalença de disfunció sexual en dones amb DM2 i neuropatia diabètica, i seguidament observar l'eficàcia de la insulinoteràpia com a tractament.

He entès la informació que se m'ha proporcionat i he resolt els dubtes que tenia al respecte amb el professional sanitari responsable.

Autoritzo a l'equip mèdic que em tracta a extreure'm mostres de sang i glicèmies capil·lars, fer-me estudis de conducció nerviosa, sotmetre'm a altes temperatures, monitoritzar-me electrocardiogràficament, prendre'm biòpsies *punch* del mal·lèol extern i de l'introït vaginal, juntament amb la presa de mostres per l'anàlisi del pH vaginal i la realització de la fluxmetria. Totes les dades seran analitzades, processades i emmagatzemades a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. També dono el meu consentiment per la resolució dels qüestionaris propis de l'estudi.

Respecte la utilització tant de la informació clínica del meu historial mèdic com del material biològic restant una vegada acabat l'estudi:

Autoritzo que el material biològic sobrant (tractat de manera anònima) i les dades clíniques associades s'utilitzin per investigació

SÍ NO

Desitjo que se'm comuniqui la informació important derivada de la investigació

SÍ NO

Autoritzo a ser contactada en cas de necessitar més informació o mostres biològiques

SÍ NO

Nom i cognoms de la pacient o representant legal

Signatura

Nom i cognoms de la persona que obté el consentiment

Signatura