

**JUEVES 6**

## CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

### SALÓN TEATRO

11:00 A 12.30 HS.

#### **SIMPOSIO: DIABETES EN EL ADULTO MAYOR**

Coordinador: Dr. Aidilio Fabiano

Secretaria: Dra. Julieta Mendez

#### **DEPRESIÓN Y TRASTORNOS COGNITIVOS: SU TRATAMIENTO E IMPACTO SOBRE EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO**

Dra. Eva López González

La depresión es una comorbilidad frecuente en las personas con diabetes; varios autores encontraron mayor frecuencia de depresión en esta población. En un estudio que realizamos en personas con DM2 adultas mayores de 65 años encontramos que tenían el doble de depresión comparado con un grupo control, y además la presencia de depresión se asoció con peor control glucémico.

El tratamiento de la depresión implica medidas de estilo de vida saludable (actividad física, supresión de hábitos tóxicos, etc.), tratamiento psicológico y en algunos casos tratamiento farmacológico. El impacto de los distintos fármacos antidepresivos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono varía según el tipo de fármaco, la duración del tratamiento y la dosis. Se observó aumento de peso secundario al tratamiento con antidepresivos e incremento del riesgo de desarrollo de DM2. Con los antidepresivos tricíclicos, se encontró hiperglucemia en humanos e hiperinsulinemia en ratas.

El deterioro cognitivo (DC) es una complicación asociada a la diabetes en adultos mayores. Encontramos en DM2 mayores de 65 años una frecuencia de DC leve y moderada en el 52% siendo mayor que el grupo control OR: 1,7 p=0,003. Dentro del tratamiento farmacológico con antipsicóticos que se utilizan para tratar algunos síntomas asociados están reportados diversos efectos. Los antipsicóticos atípicos como olanzapina o clozapina son los que poseen mayor impacto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, parte de estas alteraciones se debe al aumento de peso que genera insulinoresistencia. El aumento de apetito probablemente se deba al efecto que generan bloqueando los receptores de la histamina H1 y del receptor 5-HT2c. Incluso se observó que con clozapina se produce bloqueo de la actividad del receptor muscarínico M3 con la reducción de la secreción de insulina. También se detectó mayor riesgo de desarrollo de DM2 en personas tratadas con estos fármacos.

De acuerdo a las recomendaciones actuales, tanto la depresión como el deterioro cognitivo deben ser pesquisados y tratados en este grupo etáreo. Los posibles efectos de los fármacos utilizados deben tenerse en cuenta y se requieren mayores estudios sobre los efectos metabólicos secundarios de estos grupos farmacológicos.

#### **REFERENCIAS**

- Holt R, Groot Md, Lucki I, Hunter CM, et al. NIDDK International Conference Report on Diabetes and Depression: current understanding and future firections. *Diabetes Care* 2014; 37:2067-2077.
- Llorente MA, Urrutia V. Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clinical Diabetes* 2006; 24, N 1,18-24.
- López González E, Ruiz Morosini ML, García A, et al. Depression in older adults with type 2 diabetes mellitus: Is there any relationship with glycemic control, gender and habits? *Diabetes* 2012; 61 (supll 1): 797.
- Milrad S, López González E, García A, et al. Poor glycemic control is associated with cognitive dysfunction in older adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54 (Suppl 1): S1-S517.

#### **GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA IDF EN EL ADULTO MAYOR**

Dr. Isaac Sinay

A sucesión de la Guía Global para la Diabetes Tipo 2 emitida en 2012, se publicitó en enero de 2014 la "Guía Global para el Manejo de la Diabetes Tipo 2 en el Adulto Mayor," motivo de esta presentación.

El objetivo es proveer al clínico de recomendaciones, a diferencia de documentos previos citados en la bibliografía al pie, para manejar no sólo a los adultos mayores que están en buen estado de salud y activos,

sino también a quienes funcionalmente dependientes se subcategorizan en aquellos con fragilidad, demencia o etapa final de la vida.

Se desarrollan capítulos obvios sobre riesgo CV, educación, enfermedad renal, pie diabético, etc., pero también otros como salud sexual y dolor; todo esto en el entorno de una carencia relativa de evidencias a partir del bajo número de estudios clínicos en adultos mayores con diabetes. La prevención y limitación de la discriminación son parte de este documento.

Nos ocuparemos específicamente de ampliar información de esta Guía sobre categorías funcionales, aspectos educativos, manejo y objetivos relativos a hiperglucemia (con un algoritmo diferente al de las Guías IDF de 2012), hipertensión y dislipidemia. Revisaremos también recomendaciones sobre enfermedad renal, hipoglucemias, crisis hiperglucémicas y depresión en el adulto mayor.

## REFERENCIAS

- Sue Kirkman M. Diabetes in older adults: a consensus report (American Diabetes Association y American Geriatrics Society), Journal of the American Geriatrics Society, 2012.
- European Diabetes Working Party for Older People 2011. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP). A report for the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP). Revision Group on Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes & Metabolism, Special issue 3 Nov. 2011, Vol. 37.
- Sinclair A. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG). European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. JAMDA 13, 2012, 497-502.

## SALÓN DAUPHIN

11:00 A 12.30 HS.

## SIMPOSIO: ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD A LA DIABETES 2 EN PEDIATRÍA

Coordinadora: Dra. Carmen S. Mazza

Secretaria: Dra. Mariana Prieto

## MEDICACIÓN ORAL EN PREDIABETES Y DIABETES EN PEDIATRÍA

Dra. Liliana Trifone

La identificación temprana de pre-diabetes e insulinoresistencia (IR) brinda una importante ventana de oportunidad en la prevención de la diabetes. La prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) y pre-diabetes se ha incrementado rápidamente en las últimas tres décadas, en particular en los países en desarrollo. Además del comienzo de la DM2 en jóvenes adultos, hay un incremento notable en niños y adolescentes, especialmente en aquellos con otros factores de riesgo como obesidad, hiperinsulinemia o historia familiar de diabetes.

El concepto de "obeso metabólico", a pesar de un peso normal, ha sido propuesto para explicar el riesgo elevado de algunos individuos con normo-peso. Hay estudios que muestran que la incidencia de DM2 es mayor entre individuos con peso normal, pero con insulinoresistencia (IR) y/o síndrome metabólico (SM). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce a la prediabetes como un estado de mayor riesgo de progresión a la diabetes. La tolerancia a la glucosa alterada en ayunas (TGAA) y la tolerancia alterada a la glucosa (TGA) son estadios intermedios de la historia natural entre la homeostasis de la glucosa normal y la diabetes. Los criterios diagnósticos de glucemia en ayunas y post-carga para pre-diabetes y DM2 en niños y adolescentes son iguales a los considerados en los adultos. La ADA y la OMS recomiendan, como medida alternativa para diagnóstico, a la hemoglobina A1c de 5,8% a 6,4% en pre-diabetes y > 6,5% para diabetes, junto a los valores de glucemia. La pre-diabetes en adolescentes obesos es a menudo transitoria, y revierte a un estado normal de la glucosa en casi un 60% de los individuos a los dos años. Estudios epidemiológicos y de cohorte en adultos y niños (Diabetes Prevention Program, Finnish Diabetes Prevention Study y Stop-Type 2D Study) han demostrado que la intervención agresiva en la modificación del estilo de vida en individuos con alto riesgo (TGA y TGAA) puede disminuir la progresión a la DM2 hasta en un 50% y considerarse tan efectiva como la terapia farmacológica. En la revisión sistemática y metaanálisis de Quin SM en tratamiento de IR y prediabetes en niños, se sugiere que la intervención intensiva e individualizada en el estilo de vida y el tratamiento con metformina tiene efectos positivos en la disminución de insulina en ayunas e IMC, pero en corto y mediano plazo (seis meses). No se puede concluir qué intervención es más efectiva y se requieren estudios con mayor muestra poblacional y tiempo de exposición.

Mientras un gran número de agentes hipoglucemiantes orales está disponible y se usa para el tratamiento en adultos, en la mayoría de los países, sólo la metformina y la insulina están aprobadas para su uso

en DM2 en jóvenes. Los cambios en el estilo de vida se inician al momento del diagnóstico. El tratamiento farmacológico incluye metformina e inulina sola o en combinación. El tratamiento inicial está determinado por los síntomas, severidad de la hiperglucemia y presencia o ausencia de cetosis/cetoacidosis. Aquellos metabólicamente estables (HA1c <9 y asintomáticos) comienzan con metformina como monoterapia, y los inestables (HA1c >9 y síntomas) con insulina. El objetivo del tratamiento inicial es lograr una HA1c < 6,5%.

Otros agentes disponibles como sulfonilureas, metiglinida/repaglinida, tiazolinedionas, incretinas e inhibidores de DPP-IV no están aprobados para su uso en menores de 18 años.

Es imperativo descifrar y definir mejor los mecanismos biológicos (genéticos y medio ambiente materno) que causan obesidad y diabetes, de manera de disponer de estrategias de prevención y tratamiento óptimo. El logro de un medio ambiente saludable se convierte en ideal.

## REFERENCIAS

- Pinhas-Hamiel, et al. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescent. *J. Pediatr.* 146,693-700, 2005.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatric Diabetes (Suppl 20)* 26-42. Type 2 diabetes in the child and adolescent.
- Lawrence JM, et al. Diabetes in Hispanic American youth prevalence, incidence, demographics and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in youth Study *Diabetes Care* 32 (Suppl 2)123-132, 2009.
- The TODAY Study Group, safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36, 1765-1771.

## OTROS RECURSOS TERAPÉUTICOS

Dra. Miriam Tonietti

Concomitantemente con el incremento de la obesidad en la infancia y adolescencia, ha habido un aumento significativo en el número de adolescentes con características clínicas de insulinoresistencia y prediabetes. Estudios en adolescentes obesos demuestran que la insulinoresistencia, la intolerancia a la glucosa y la disfunción de la célula beta son considerados parámetros continuos que incrementan la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2.

El desarrollo de la diabetes 2 en adolescentes es de particular preocupación porque las complicaciones son frecuentes y aparecen tempranamente en el curso de la enfermedad. Evitar la progresión hacia la diabetes es de fundamental importancia para disminuir la morbilidad e incrementar la expectativa y calidad de vida. La evidencia surgida de estudios en adultos indica que la progresión puede reducirse con intervenciones sobre el estilo de vida (dieta y ejercicio) y metformina. Hay poca evidencia que apoye que las intervenciones dietarias habitualmente en uso en población pediátrica con sobrepeso u obesidad asociadas con modestas mejorías en el corto plazo resulten efectivas para sostener los cambios a largo plazo.

El objetivo de la presentación es revisar la evidencia del impacto de las intervenciones en el estilo de vida, particularmente las dietarias, sobre la evolución de la obesidad-prediabetes- diabetes en jóvenes.

## REFERENCIAS

- Garnett S, Gow M, HoM, et al. Optimal macronutrient content of the diet for adolescents with prediabetes. RESIST a randomised control trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, May 2013, 98(5):2116-2125.
- Garnett S, Baur L, Noakes M, et al. Researching effective strategies to improve insulin sensitivity in children and teenagers. RESIST a randomised control trial investigating the effects of two different diets on insulin sensitivity in young people with insulin resistance and/or pre-diabetes. *BMC Public Health* 2010, 10:575.
- McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, et al. Long term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance. *Int. J. Obes.* 2006;30:342-349.

## SALÓN ATLÁNTICO A

11:00 A 12.30 HS.

## SIMPOSIO: COMPLICACIONES DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA DIABETES

Coordinador: Dr. Guillermo Burlando

Secretaria: Dra. Andrea Steinacher

## MODIFICACIONES PONDERALES

Dra. Carla Musso

¿Qué hay de cierto en variaciones ponderales por terapéuticas farmacológicas en DMT2? Dada la epidemia de obesidad y diabetes, ambas relacionadas y con proyección de crecimiento exponencial, los esfuerzos se focalizan en implementar tratamientos efectivos para ambas. Si bien contamos con recursos terapéuticos efica-

ces, con alguno de ellos se logra el objetivo de control glucémico pero con incremento de peso. En este grupo se incluyen a las sulfonilureas, con diferencias significativas de modificaciones ponderales entre ellas, y a las insulinas donde corresponde establecer también diferencias entre insulina NPH, análogos basales y premezclas.

Así también hay drogas ampliamente utilizadas, como metformina e inhibidores de DPP4 que son neutras en cuanto a modificaciones en el peso corporal o el descenso es mínimo, pero dadas las ventajas sobre el control glucémico de ambas y sobre la insulinoresistencia –especialmente en el caso de la metformina, sin registros de hipoglucemias-, deben ser incluidas dentro del arsenal terapéutico.

Teniendo en cuenta el efecto de los análogos e incretínicos de GLP-1 con reducción significativa del peso corporal además de su potente efecto sobre el control metabólico, su indicación sería acertada en pacientes DT2 con sobrepeso u obesidad. Asimismo con los inhibidores de SGLT-2 se ha demostrado descenso de peso con predominio de pérdida masa grasa y especialmente grasa visceral, lo que implica un efecto beneficioso adicional.

Conocer los efectos de los diferentes fármacos sobre las modificaciones ponderales ayudaría a tomar decisiones para implementar el plan terapéutico. Para ello genero una propuesta personal de toma de decisiones que, sin olvidar las guías, encara de una manera sencilla las decisiones que considero óptimas en el paciente con DMT2 concomitante con obesidad.

## REFERENCIAS

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1):193-203, 2009.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334(9):574-9, 1996.
- Kim T, Taylor K, Wilhelm K, et al. Exenatide once weekly treatment elicits sustained glycemic control and weight loss over 2 years. *Diabetes*; 58 (Suppl.):1<sup>o</sup>, 2009.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr. Med. Res. Opin.*; 24: 275-86, 2008.
- Yoon NM, Cavaghan MK, Brunelle RL. Exenatide added to insulin therapy: a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting. *Clin. Ther*; 31:1511-1523, 2009.
- Kostev K, Rex J, Rockel T, et al. Effects of selected antidiabetics on weight loss. A retrospective database analysis. *Prim Care Diabetes*. Epub ahead of print, 2004.
- Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.*; 4:372-82, 2013.

## HIPOGLUCEMIAS

Dr. Jorge Waitman

Normalmente las concentraciones de glucosa plasmática se mantienen dentro de un estrecho rango a lo largo del día a pesar de las amplias fluctuaciones entre la entrada de la misma que depende básicamente de la alimentación y la extracción desde la circulación, por ejemplo, por la actividad física. Es decir, existe un fino balance entre la producción de glucosa y la utilización. La hipoglucemia debe evitarse para proteger el cerebro dado que la glucosa es su única fuente de energía, excepto bajo ciertas condiciones de ayuno prolongado en cuyo caso los cuerpos cetónicos aumentan varias veces de manera tal que pueden usarse como fuente alternativa.

### *Epidemiología de la hipoglucemia*

La frecuencia de hipoglucemia varía entre los estudios que se ocupan de este problema pero, en general, la incidencia es mayor en la diabetes tipo 1(DT1) que en la diabetes tipo 2(DT2).

Es más frecuente durante el tratamiento intensificado con insulina comparado con el tratamiento convencional. Por ejemplo, durante los 6,5 años de seguimiento del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) el 65% de los pacientes en la rama de tratamiento intensivo hizo al menos un episodio de hipoglucemia severa comparado con el 35% en el tratamiento convencional.

Entre los DT2 la frecuencia varía según la modalidad del tratamiento y así en los tratados con sulfonilureas (SU) la incidencia de hipoglucemia severa es de 1,5 episodios por 100 pacientes por año.

Los DT2 tratados con insulina por menos de dos años tienen una incidencia similar a los tratados con SU, pero cuando la insulinoterapia dura cinco o más años se asemeja –en cuanto a incidencia- a los DT1 con poco tiempo de evolución, aumentando notablemente en DT1 con muchos años de evolución.

Los factores de riesgo convencionales de hipoglucemia se producen por un exceso absoluto o relativo de insulina, esto incluye: dosis excesivas, omisión de comidas o colaciones, ejercicio físico inadecuado, ingesta de alcohol o insuficiencia renal, entre otros. La duración de la diabetes, edad o progresiva deficiencia de insulina son determinantes en el aumento de la hipoglucemia en los DT2, con incremento significativo en aquellos que usan insulina por más de 10 años.

Un importante factor en la ocurrencia de la hipoglucemia es la agresividad del tratamiento para alcanzar las metas del control glucémico, como lo demuestran estudios randomizados y controlados: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Released Controlled Evaluation (ADVANCE).

Si la hipoglucemia puede causar la muerte actuando directamente sobre el corazón o es un marcador de mayor vulnerabilidad o fragilidad del diabético, es un debate totalmente abierto aún.

#### REFERENCIAS

- Cryer P. Banting lecture: hypoglycemia, the limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1994; 43:1378-89.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837-853.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:2560-2572.

#### SALÓN AMÉRICAS

11:00 A 12.30 HS.

#### SIMPOSIO: REEMPLAZO DE CÉLULAS BETA

Coordinador: Dr. Sung Ho Hyon

Secretario: Dr. Mario Basile

#### LEGISLACIÓN Y REGULACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Dra. Fabiana Arzuaga

Las investigaciones con células madre representan un desarrollo de vanguardia en la investigación biomédica, que puede ofrecer un medio eficaz para tratar enfermedades que actualmente tienen pocas o ninguna opción de tratamiento. Estos avances han generado nuevas áreas para la investigación tanto a nivel académico como industrial y han planteado nuevos desafíos para la actual regulación de productos terapéuticos.

Las terapias que utilizan células madre, denominadas terapias celulares, se efectúan mediante la administración de preparados celulares que contienen las células madre luego de que éstas fueran sometidas a una serie de procedimientos físicos o químicos (manipulación) a fin de activar su función reparadora o terapéutica de los tejidos dañados. Por tratarse de una disciplina que recién se inicia, hay escasa experiencia y es mucho lo que se desconoce, siendo el análisis de los riesgos que afectan la seguridad de los seres humanos que se someten a ellas, el tema principal a considerar.

Es por ello que este tipo de intervenciones no puede encuadrarse dentro de la práctica médica corriente. Antes de su administración con fines terapéuticos a seres humanos, deben comprobarse la seguridad y eficacia mediante la metodología de la investigación clínica.

Hay ejemplos de legislaciones en el derecho comparado que han regulado las terapias celulares, en muchos casos asimilándolas a los medicamentos biológicos. En la República Argentina aún no se ha legislado sobre esta materia. Existe un conjunto de normas administrativas emanado de la autoridad sanitaria nacional. Se analizará el alcance de las mismas y su efectividad para abarcar todo el espectro de problemas que emerge a partir de estas nuevas tecnologías y se propondrá cuál debería ser la naturaleza jurídica de estas intervenciones al ser abordadas por el derecho.

#### REFERENCIAS

- Arzuaga F. Stem cell research and therapies in Argentina: the legal and regulatory approach. *Stem cells and development*. Vol. 22, Supp. 1, 2013. DOI: 10.1089/scd.2013.0431.
- Harmon S, Arzuaga F, Laurie G. Regenerative medicine regulation: global issues and Argentine opportunities. *Policy brief 2011*, Vol. 1 (p. 2). Disponible en: <http://www.law.ed.ac.uk/ahrc/opinions/regenglobalarg.pdf>.
- Ruiz S, Abad Santos F. Regulación y evaluación de los ensayos clínicos de terapia celular. *Medicina Clínica*, Barcelona, Vol. 135, N° 1, 2010. Disponible en: <http://www.elsevier.es>.

**SALÓN ATLÁNTICO B**  
11:00 A 12.30 HS.

**SIMPOSIO: LA ESCUELA DE GRADUADOS. PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN LA FORMACIÓN DE PROFESIONALES ESPECIALIZADOS EN DIABETES**

Coordinadora: Dra. Estrella Menéndez

Secretaria: Dra. Cristina Rondoletti

**EL PRESENTE EN LA ESCUELA DE GRADUADOS**

Dra. María Elena Rodríguez

La Escuela se desarrolla en la sede de la SAD, en el aula Dr. Senderey, y consta de 940 horas divididas en teórico y práctico. Las actividades teóricas y prácticas se dictan en la sede Societaria y en servicios hospitalarios reconocidos, rotando además por distintas sub-especialidades en diabetes como: Oftalmología, Nefrología, Neuropatía Autonómica, Pie Diabético, Pediatría, Preparación Trasplante y Embarazo, ampliando así la formación de los profesionales asistentes. Cuentan al final de cada módulo con talleres y mesas de discusión en la sede; se propone la participación de Ateneos Clínicos y Bibliográficos.

Ingresan 12 profesionales y dos colegas del exterior. Dentro de los requisitos deben contar con residencia completa en Clínica Medica, Medicina Interna, Medicina Familiar, Medicina general y Endocrinología, o concurrencia completa en dichas áreas. Para ser Especializado, deben aprobar rotaciones por distintas especialidades en diabetes para ampliar la formación de los profesionales asistentes. Se realizan tres exámenes parciales, la monografía y un examen final integrador.

**SALÓN AMÉRICAS**  
15:00 A 16:30 HS.

**SIMPOSIO: DIABETES Y EMBARAZO. ENFOQUE TERAPÉUTICO**

Coordinadora: Dra. Gabriela Rovira

Secretario: Dr. Alejandro Camaño

**USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA EN EL EMBARAZO**

Dra. Susana Salzberg

El correcto control metabólico materno es un elemento decisivo para el adecuado crecimiento y desarrollo del feto. De hecho, el concepto de correcto control incluye la normalización de la glucemia preprandial, postprandial y también evitar la variabilidad glucémica, tanto en diabetes pregestacional como gestacional

Por lo tanto, la insulino terapia es el tratamiento farmacológico de elección en gestantes con diabetes; en diabetes gestacional cuando falla el tratamiento no farmacológico y la pregestacional es el "gold estándar" en diabetes tipo 2.

En este escenario, los análogos de insulina constituyen armas terapéuticas muy valiosas que amplían las alternativas a nuestro alcance, brindándonos la posibilidad de personalizar el tratamiento en cada una de las pacientes.

Se han hecho numerosos estudios de cohortes con lispro y aspártica, y un estudio clínico randomizado comparando insulina rápida (regular) con aspártica marcó un hito en el tratamiento de la gestante con diabetes, ya que los resultados demostraron una reducción significativa de la tasa de hipoglucemias en el brazo aspártica, especialmente las severas y nocturnas. Además, un efecto muy positivo en la glucemia postprandial fue demostrado por la reducción del área bajo la curva, respecto de la insulina de acción rápida (regular), lo cual es muy beneficioso para la madre y el feto.

Con respecto a los análogos de acción prolongada, se publicaron los resultados de un estudio clínico randomizado comparando NPH vs. detemir. Se observó no inferioridad de detemir en los niveles de HbA1c, pero sí mejores valores de glucemia en ayunas. No se encontraron diferencias en las tasas de hipoglucemias. Tanto aspártica como detemir fueron aprobadas por las entidades regulatorias para su utilización en el embarazo. En relación a glargina, no hay estudios clínicos randomizados publicados hasta el momento que avalen su uso del embarazo.

## REFERENCIAS

- Mathiensen E. *Diabetes Care* 35:2012-2017, 2012.
- Lambert KD, Holt RI. *Diab. Obe. Metab.* 2013 Oct; 15(10):888-900.
- González C, Santoro S, Salzberg S, Di Girolamo G, Alvariñas J. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6(5):735-742.
- Pollex EK. *Diabetes Care.* 2010; 33(1):29-33.

## IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA PREVIA AL EMBARAZO

Dra. María Cristina Faingold

La obesidad afecta la fertilidad ya que el aumento de los depósitos de grasa lleva a la disminución de la proteína transportadora y, en consecuencia, hay aumento de andrógenos y estrógenos circulantes. Estos cambios hormonales determinan la presencia de hirsutismo, oligo/amenorrea, ciclos anovulatorios, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad.

Por otro lado, la mujer con obesidad si se expone a un embarazo, tiene más riesgo de desarrollar diabetes gestacional, hipertensión arterial, preeclampsia, hipertrigliceridemia y mayor posibilidad de tener un niño con macrosomía lo que determina un aumento del número de cesáreas en esta población.

La resolución quirúrgica de la obesidad genera como consecuencia una mejoría de los trastornos metabólicos, pero también trae aparejado un déficit nutricional que debe ser controlado y suplementado correctamente durante la gestación. Por lo anterior, las guías recomiendan esperar entre 12 y 18 meses para buscar embarazo, incluso algunos expertos sugieren esperar hasta 24 meses, dado que el embarazo en la etapa inicial de gran descenso de peso puede llevar a deficiencias nutricionales tanto maternas como fetales.

Un punto importante es que luego de la cirugía, las mujeres que no usaban métodos contraceptivos, por infertilidad, pueden requerirlos. En este caso hay que tener en cuenta que la biodisponibilidad de los anticonceptivos orales puede estar alterada luego del procedimiento, sobre todo si se trata de una cirugía malabsortiva, en la cual también el vómito y la diarrea, que son complicaciones postquirúrgicas frecuentes, pueden alterar la absorción de los mismos.

Un tema crucial es la búsqueda de diabetes gestacional en estas mujeres; en ellas se recomienda no realizar la curva de sobrecarga dado que la misma puede ser difícil de interpretar; por lo tanto se recomienda monitorear los niveles de glucemia capilar de ayunas y postprandiales, principalmente después de la semana 24 de gestación.

La cirugía mejora la salud materna y fetal, y mitiga el medio ambiente uterino tóxico porque disminuye la glucemia, la insulinemia y los lípidos, y prevendría el desarrollo de obesidad en la descendencia. La adherencia por parte de estas mujeres al consejo nutricional y de suplementación nutricional es trascendente en el control prenatal de esta población.

## REFERENCIAS

- Merhi ZO. *Challenging oral contraception after weight loss. Gynecol. Obstet. Invest.* 2007; 64:100-103.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Bariatric surgery and pregnancy. Practice Bulletin 105. Obstet. Gynecol.* 2009; 113:1405-13.
- Santulli P, Mandelbrot L, Facchiano E, et al. *Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies following gastric bypass surgery: a retrospective cohort study in a French referral centre. Obes. Surg.* 2010; 20:1501-1508.
- Moore KA, Ouyang DW, Whang EE. *Maternal and fetal deaths after gastric bypass surgery for morbid obesity. NEJM.* 2004; 351:721-722.

## USO DE METFORMINA EN EL EMBARAZO. RESULTADOS DEL MIG-TOFU

Dr. Jorge Alvariñas

En el contexto del uso de metformina en la diabetes gestacional (DG), desde ya nos adelantamos a decir que es un tema muy controvertido, por lo cual nos planteamos diferentes preguntas respecto de la droga: ¿Pasa la barrera placentaria? ¿Es teratogénica? ¿Mantiene el efecto antihiper glucemiante durante el embarazo? ¿Produce patología en la madre y el hijo a corto y largo plazo? ¿Cuál es la posición de la FDA y de las asociaciones diabetológicas ADA, NICE, ACOG, SAD y ALAD en la actualidad?

En primer lugar la metformina es excretada por orina sin cambios metabólicos. En el embarazo, la filtración glomerular aumenta un 40% lo que asegura la potencial eliminación de la droga por orina. La misma cruza la barrera placentaria a través de un carrier y la concentración fetal es del 50% de los niveles maternos.

No es teratogénica en ratas, dado que con dosis mayores de 600 mg/kg/día (equivalente a 2-6 veces el máximo recomendado en humanos); esto da tranquilidad en mujeres que vienen tomando metformina y se embarazan.

Con respecto al control glucémico, el MIG trial enroló 751 mujeres con DG entre las 30 y 33 semanas:

373 recibieron metformina y 378 insulina. El 46% que recibió metformina, se les agregó insulina para lograr el correcto control metabólico.

El resultado en los recién nacidos: no hubo diferencias significativas en los resultados en ambos brazos del tratamiento respecto de hipoglucemias, distrés respiratorio, fototerapia o trauma al nacer (APGAR).

Debemos tener presente que el parto pretérmino fue mayor en el grupo metformina ( $p=0,04$ ). El MIG TOFU en el cual se estudia la composición corporal de 154 hijos de mujeres con metformina y 174 con insulina demostró a los dos años mayor circunferencia en el brazo y menor circunferencia abdominal estadísticamente significativa. Esto podría ser un hecho positivo como prevención de insulinoresistencia.

Hay un dato a tener en cuenta: el parto pretérmino se asoció en forma independiente con mayor riesgo de diabetes 2 y enfermedad cardiovascular a largo plazo en el hijo.

Actualmente la FDA considera la metformina en Categoría B, ADA no la acepta, la ACOG sí, la ALAD y SAD no aceptan su uso en diabetes gestacional, mientras NICE acepta continuar en DM2 que venían medicadas con metformina y en SOP.

Para finalizar hay hechos que implican que el uso de metformina se puede asociar con complicaciones futuras y, por otro lado, podría ser favorable en término de menor aumento de peso y riesgo de recurrencia de DG, y en los niños menor IR por reducción de la grasa abdominal. Por lo tanto, todavía es prematuro concluir si la metformina es segura hasta no tener mayor cantidad de estudios a largo plazo.

#### REFERENCIAS

- MIG trial. NEJ Med, 2008 358:2003-2015.
- MIGTOFU. Diabetes Care 34:2274, 2011.
- Holt R. Diabetic Med. 31:282-291,2014.

#### SALÓN ATLÁNTICO A

15:00 A 16:30 HS.

#### SIMPOSIO: PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Coordinador: Dr. Manuel Luis Martí

Secretario: Dr. Julio Szuster

#### PREVENCIÓN TEMPRANA DE LA OBESIDAD Y DE LA DIABETES 2 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Dra. Irina Kovalskys

Las experiencias científicas más sólidas se basan en demostrar que cambios en la dieta y el estilo de vida sostenidos en el tiempo tendrían un fuerte impacto en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. La mayor parte de estos hallazgos proviene de grandes estudios de intervención en individuos de alto riesgo. En estas investigaciones, las estrategias empleadas implican la educación y el asesoramiento de estilo de vida para motivar el cambio de comportamiento. Programas de intervención a gran escala en China, Finlandia, Estados Unidos e India han demostrado que el control del peso corporal y los cambios moderados en la dieta y la actividad física son aún más beneficiosos que la intervención farmacéutica en la prevención de diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo. En la infancia y la adolescencia, antes de la aparición de la comorbilidad asociada a obesidad, los programas de prevención se desarrollan tanto en escuelas como a nivel comunitario. Las intervenciones basadas en la escuela tienen como objetivo mejorar hábitos alimentarios e incrementar los niveles de actividad física, y reflejaron tener efectos beneficiosos sobre el peso corporal, los factores de riesgo cardiovascular y la diabetes. Programas que van desde desarrollar un plan de estudios interdisciplinario hasta producir un incremento sustentable de los niveles de actividad física demostraron su efectividad. El acceso permanente a condiciones de seguridad alimentaria e intervenciones bajo el modelo socio-ecológico con base en la motivación son algunos de los componentes que se incluyen en las intervenciones exitosas en el mundo, como el EPODE. En el área metropolitana de Buenos Aires, hace dos años, se desarrolla "¡Salten!" (Sanos, Activos, Libres de Enfermedades Crónicas No-Transmisibles), un programa de prevención de obesidad infantil diseñado como una intervención multi-componente cuyo objetivo es mejorar la actividad física y los hábitos alimentarios en niños de 10 a 11 años en un modelo que incluye de manera combinada la educación, la motivación y el acceso.

Los modelos de prevención basados en la infancia y con su eje en la escuela y la comunidad manifestaron una reducción de las tasas de obesidad en algunas de las metrópolis más desarrolladas del mundo. Es un desafío de la ciencia lograr trasladar los beneficios de la misma hacia los países en vías de desarrollo.

## REFERENCIAS

- Katzmarzyk PT, et al. The International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): design and methods. *BMC Public Health* 13.1, 2013; 900.
- Borys JM, et al. EPODE approach for childhood obesity prevention: methods, progress and international development. *Obesity Reviews* 13.4, 2012; 299-315.
- Martín J, et al. Benchmarking government action for obesity prevention. An innovative advocacy strategy. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2013.

## PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA DIABETES 2

Dr. Martín Rodríguez

El aumento de la obesidad y el sedentarismo contribuye a la mayor incidencia de prediabetes y DM2. La disminución de la función beta juega un rol central en la progresión de normal a anormal de la tolerancia a la glucosa. Por tal motivo, los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a la prevención de la pérdida de secreción de insulina. Revertir la prediabetes o evitar su progresión a diabetes representa un enorme reto de salud pública. La modificación del estilo de vida (EV) es particularmente eficaz.

El estudio Da Qing 20 años después siguió mostrando con cambios en EV 43% de reducción del riesgo de DM2 y en los que desarrollaron DM2, 47% menor incidencia de retinopatía severa comparados con los convertidos a diabetes en el grupo control; en el DPP 15 años después, el grupo EV tuvo 27% menor progresión a diabetes que el control (metformina <18% vs control). El DPS finlandés mostró una reducción del 39% 13 años después.

Aunque la adherencia al EV es un problema crucial en la práctica clínica diaria, esto no es una excusa para descartarlo y no prescribirlo con gran intensidad a través de programas estructurados teniendo en cuenta, además, beneficios demostrados en la prevención y tratamiento de otras condiciones prevalentes. Varios estudios apoyan el uso de tratamiento farmacológico en prediabéticos. El DPP y otros demostraron la eficacia de la metformina. Sin embargo, si esta mejora bioquímica se puede traducir en un beneficio clínico real, aún está por establecerse. El seguimiento a 15 años del DPP con metformina no mostró beneficios micro/macrovasculares pero sí hubo menos síndrome metabólico, PCR y reducción del índice de calcificación coronaria. En contraste con metformina, la evidencia de la utilización segura y eficaz de otros agentes es insuficiente y se necesitan datos prospectivos y estudios con puntos finales clínicos. Los "targets" serían aquellos que provocan disrupción de la célula beta: glucolipototoxicidad e insulinoresistencia.

No obstante los evidentes beneficios de TZDs, los problemas de seguridad son incompatibles con una estrategia farmacológica de prevención. Sulfonilureas inicialmente aumentan la función beta pero luego pueden acelerar su fallo; nateglinida fracasó en prevenir la progresión a DM2; acarbosa disminuyó la progresión en el estudio STOP-NIDDM pero falló en prevenir el empeoramiento en diabetes temprana en el Early Diabetes Intervention Program. El Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium dependiente del NIDDK de Estados Unidos evaluará la mejor estrategia de tratamiento con foco en la mayor persistencia de la función beta<sup>1</sup>. Estudiará (TTOG y clamp) tres alternativas farmacológicas con alguna evidencia de preservar función Beta: metformina<sup>2</sup>, insulina<sup>3</sup> y GLP1RA<sup>4</sup>. Mientras no haya nuevas evidencias, la aproximación farmacológica más racional en prediabetes es la que se desprende del DPP y que está en las recomendaciones de la ADA 2014: metformina para prevenir DM2 podría ser considerada en aquellos con IG (evidencia A), GAA (E), A1c 5,7 a 6,4% (E), especialmente con IMC >35, <60 años o antecedente de DMG (A), y que no han respondido a cambios en EV.

## REFERENCIAS

1. The RISE Consortium. Restoring Insulin Secretion (RISE): design of studies of b-cell preservation in prediabetes and early type 2 diabetes across the life span. *Diabetes Care* 2014; 37:780-788.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26:977-980.
3. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:319-328.
4. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled. *Study Lancet.* 2009; 374:1606-16.

## **SALÓN TEATRO**

15:00 A 16:30 HS.

### **SIMPOSIO: COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA DIABETES**

Coordinadora: Dra. Graciela Fuente

Secretaria: Dra. Concepción García

### **NEUROPATÍA PERIFÉRICA: EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

Dr. Miguel Miranda

El dolor neuropático representa un desafío médico. Su etiología compleja y sintomatología variable hacen al dolor neuropático difícil de diagnosticar y tratar.

Parte del problema yace en la sintomatología diversa de varios síndromes dolorosos y en la multiplicidad de los mecanismos que los producen. Por ende, más de un mecanismo puede operar en un único paciente, y los mecanismos y síntomas de un mismo paciente pueden cambiar con el tiempo.

Se necesitan más estudios para definir los mecanismos patofisiológicos del dolor neuropático. Por ello, debido a esta complejidad, los pacientes a menudo responden de forma diferente al tratamiento de un mismo síndrome doloroso.

En general este dolor es severo. Esta severidad y la naturaleza crónica del dolor neuropático tienen un impacto importante en la calidad de vida de quienes lo sufren; muchos pacientes tienen alteraciones del sueño, ansiedad y depresión como comorbilidad. La interrelación entre estos factores también debe ser considerada cuidadosamente para que el tratamiento sea satisfactorio.

A su vez, la reacción emocional individual, la capacidad de manejar el trastorno, el curso fluctuante del dolor y sus complicaciones como alteración física, discapacidad y pérdida de la función afectarán el resultado terapéutico.

Se utilizan muchos fármacos pero pocos han demostrado buena eficacia en ensayos clínicos de calidad. Conseguir una supresión del dolor del 100% es irreal. Las variables primarias de los estudios evalúan conseguir reducir el dolor entre el 30 y el 50%.

Las medicaciones más comúnmente prescritas para el dolor neuropático (AINEs) se sabe que son inefectivas en muchos pacientes. Dos clases de drogas que han demostrado eficacia en dolor neuropático (antiepilépticos y antidepresivos) representan una proporción pequeña de todas las medicaciones prescritas a los pacientes con dolor neuropático. Además estas drogas no son siempre efectivas ni bien toleradas. Se requiere claramente de nuevas y mejores medicaciones para el dolor neuropático.

### **REFERENCIAS**

- Woolf CJ, Mannion RJ. Lancet. 2012; 353:1959-64.
- Bonezzi C, Demartini L. Acta Neurol. Scand. Suppl. 1999;173:25-3.
- The International Association for the Study of Pain (IASP), 2009.
- Nicholson B, Verma S. Pain Med. 2004; 5 (suppl. 1): S9-S27.

## **SALÓN DAUPHIN**

15:00 A 16:30 HS.

### **SIMPOSIO: AUTOMONITOREO GLUCÉMICO (AMG) Y MONITOREO GLUCÉMICO CONTINUO (MGC)**

Coordinadora: Dra. Solange Houssay

Secretaria: Dra. Sonia Hermida

### **¿ES IMPORTANTE CONSIDERAR LA PRECISIÓN Y EXACTITUD DE LOS SISTEMAS DE MGC Y AMG EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?**

Dr. Adrián Proietti

Un importante componente del manejo de la diabetes es el uso de glucómetros capilares para detectar y tratar excursiones glucémicas (hipoglucemias e hiperglucemias) y de esta manera servir de guía para la terapéutica farmacológica. Múltiples estudios han demostrado el beneficio que aporta esta aparatología en adquirir los objetivos glucémicos en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

Dado que estos sistemas se utilizan en la práctica clínica para tomar conducta terapéutica, es crucial que los mismos aporten resultados de gran exactitud. Aunque existen múltiples variables (técnica de uso,

humedad, temperatura, etc.) con potencial de alterar la técnica de medición, deben cumplir normas de la International Organization Standardization (ISO) 15197:2003, donde  $\geq 95\%$  de los resultados de glucosa capilar debe ser  $\pm 15\text{mg/dl}$  cuando la glucosa es  $< 100\text{mg/dl}$ , y dentro de  $\pm 15\%$  para valores  $\geq 100\text{mg/dl}$ . Con estos logros se intenta limitar la variabilidad de los resultados<sup>2</sup>.

En el caso de los monitoreos de glucosa continuo (MGC), los pacientes con DM1 presentan mejoría de su calidad de vida al ajustar su tratamiento con estrictos objetivos. Los avances en los sensores continuos de glucosa intersticial y de sistemas combinados con infusión de insulina (potencial pancreas artificial) han conducido a realizar múltiples estudios de investigación a fin de obtener sistemas donde se logre alguna independencia parcial del tratamiento con la tecnología (*closed-loop*). Aunque éstos han logrado grandes mejorías en el control y adherencia al tratamiento de los pacientes con DM1, aún presentan dificultades técnicas (flujo intersticial durante el sueño, tiempo de latencia, etc.) donde las guías internacionales, como las de la Endocrine Society 2011, sugieren no tomar decisiones sin corroborar con un glucómetro capilar<sup>3</sup>.

A pesar de las diferentes dificultades que existen con ambos sistemas comentados en los párrafos anteriores, en nuestra práctica diaria el uso más accesible es el de glucómetros capilares con muy buena experiencia en relación a los resultados a pesar de las variables reportadas, y en cuanto al MGC de uso mucho menos frecuente preferencialmente por un problema de elevado costo, cuando se tiene acceso al mismo se obtienen experiencias de perfiles integrales de glucemias muy valiosos para determinar los diferentes patrones de insulinización y respuesta a los mismos<sup>4</sup>.

Mi propuesta es conocer profundamente las características positivas y negativas de nuestras herramientas actuales para cuantificar la glucosa y utilizarlas con un objetivo claro: continuar la búsqueda del tratamiento más fisiológico de nuestros pacientes con diabetes.

## REFERENCIAS

1. Polonsky WH, Fisher L, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the structured testing program study. *Diabetes care*. 2011;34 (2):262-7.
2. Freckmann G, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol. Ther.* 2010;12(3) 221-31.
3. Klonoff DC, Buckingham B. Continuous glucose monitoring guidelines, Endocrine Society, *JCE&M*, October, 2011, 96 (10): 2968-2979.
4. Brett D. Susceptibility of interstitial continuous glucose monitor performance to Sleeping Position. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7(4): 863-870.

## ¿CUÁNDO ELEGIR UN INFUSOR DE INSULINA CON O SIN MONITOREO DE LA GLUCOSA CONTINUO?

Dr. José Costa Gil

Luego de 35 años persisten ciertas controversias sobre el uso de la infusión continua de insulina mediante bombas portables (ICIS) versus las inyecciones múltiples para reducir la A1c, las hipoglucemias y la cetoacidosis.

Debido a la falta de criterios uniformes para seleccionar los pacientes para ICIS, la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) propuso la primera Guía sobre el uso de bombas de insulina en Latinoamérica en marzo de 2002, que se actualizó en base a evidencias en 2011, pero no emitió aún opinión sobre las bombas con monitoreo de la glucosa continuo<sup>1</sup>.

La aplicación clínica del monitoreo de la glucosa continuo (MGC) sumó un avance tecnológico desde 1999, con dos versiones en la práctica: retrospectivo (profesional) con información colectada desde el sensor e interpretación "histórica", y "en tiempo real", personal, con sensor que captura datos casi continuos y ligero retardo, y lo muestra en una pantalla que se usa en cualquier plan de insulinoterapia o incluido en la bomba portable.

Una bomba de insulina con MGC es un método nuevo que necesita demostrar que agrega beneficios (evidencias "en progreso") y si es preciso y seguro, particularmente porque acentúa el costo de compra.

El aspecto clínico sobresaliente es la disminución de las hipoglucemias. A través de un metaanálisis, se demostró un 23% menos de exposición a hipoglucemias (diferencia en el área bajo la curva) de hipoglucemias moderadas de MGC versus el automonitoreo glucémico (AMG). No hubo diferencia de hipoglucemias severas<sup>2</sup>. Estudios observacionales mostraron disminución de hipoglucemias severas sin que se restablezcan las manifestaciones de alarma en quienes tenían hipoglucemias inadvertidas. En pacientes con DM1 se redujo un 95% la duración de las hipoglucemias nocturnas mediante bomba con sensor y suspensión temporaria de la infusión ante riesgo de hipoglucemia<sup>3</sup>.

En un metaanálisis, la A1c disminuyó más con MGC que con AMG (mayor con A1c elevadas en la base y el uso frecuente del sensor). Los datos cambian las decisiones, pues aumentaron el número de bolos/correciones, de modificaciones temporarias/suspensión de las basales y el uso del calculador de bolos<sup>4</sup>.

No existen estudios rigurosos en embarazadas, internados y sobre la calidad de vida.

Se podrían indicar bombas con MGC cuando con ICIS y AMG en pacientes con DM1 no se logran las metas metabólicas, persiste fuerte variabilidad y/o existan hipoglucemias moderadas y nocturnas. Aún no se han estudiado adecuadamente las hipoglucemias severas y en el embarazo.

Los posibles determinantes de éxito se vinculan a la frecuencia del uso del sensor, la edad y la A1c de base. Las críticas: lapso de retardo, interpretación para actuar (abundancia de información, alertas y/o alarmas), molestias al insertar/portarlo, entrenamiento demandante, trabas técnicas (inserción, calibración) y costo.

## REFERENCIAS

1. Guía de uso de bombas de insulina en la Argentina. [www.diabetes.org.ar](http://www.diabetes.org.ar).
2. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011; 343:d3805.
3. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011; 34:2023-2025.
4. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343.

## ¿CUÁLES SON LAS HERRAMIENTAS TECNOLÓGICAS INDISPENSABLES PARA EL MANEJO DE LA DIABETES?

Dr. Víctor Commendatore

Para responder esta pregunta debemos primero establecer los diferentes elementos que poseen un fuerte nexo con la tecnología, sobre los que se sostiene en la actualidad el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) y luego elegir la norma para evaluar, entre aquellos que cumplan la misma función, cuál es el que resulta más conveniente.

### *Aplicadores de insulina*

1. Jeringas y agujas: inicialmente de vidrio y reusables, luego se introdujeron las descartables en 1961; actualmente con escala de a 0.5 en 0.5, de 1 en 1 y de 2 en 2 unidades, de 0.3, 0.5 y 1.0 ml, las que se eligen de acuerdo a la dosis habitual, sin espacio muerto, con agujas incorporadas de 6 mm/31G (0.226 mm) y 8 mm/30G (0.255 mm)<sup>1</sup>.

2. Lapiceras: en sus diferentes versiones, han aportado flexibilidad, disminuido el esfuerzo, dado facilidad en el uso y demostrado una precisión y exactitud que las hace sumamente confiables en la práctica clínica; aunque la insulina fue descubierta a principios del siglo pasado, no hubo grandes avances en sus métodos de aplicación hasta la aparición de éstas en 1985<sup>2</sup>.

3. Agujas para lapiceras: cada vez más cortas, de diámetros menores, paredes más delgadas, extra finas con similar calibre, lo cual resulta en un diámetro interior un 30% mayor y por lo tanto en mayor flujo. Se han perfeccionado los biseles, actualmente de tres y cinco, lo cual las hace menos dolorosas y traumáticas<sup>3,4</sup>.

4. Infusores continuos de insulina: se consideran el gold standard para la insulinización de personas con DM; su elección deberá realizarse de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes<sup>5</sup>.

### *Monitoreo de glucosa*

1. Monitores de glucemia capilar (AMG): las tiras de comparación visual están entrando en desuso, dado que su costo es similar al de las utilizadas por reflectómetros y biosensores. Actualmente el AMG es una de las piedras angulares del control tanto en DMT1 como en DMT2, la precisión y exactitud de los sensores los hacen elementos altamente confiables para la práctica clínica. Además permiten la descarga de datos para su análisis computarizado<sup>6</sup>.

2. Monitoreo continuo de glucosa: si bien este sistema aparece como un aporte muy importante, no ha demostrado aún plena inserción en la terapéutica<sup>7</sup>.

Los sistemas de salud establecen cuáles son los elementos para el tratamiento que quieren adoptar en base al análisis de costo-efectividad, los cuales inclinan la balanza, por ejemplo, entre jeringas y lapiceras, similares en sus funciones pero de diferente costo; estos aspectos hacen que en países como Estados Unidos se usen más las jeringas, y en Alemania y Japón las lapiceras<sup>8</sup>. Existen además numerosas opciones de tratamiento menos exploradas, que exceden los límites de este resumen, y que éstas demostrarán con el uso si se mantendrán o no en el mercado.

## REFERENCIAS

1. BD cuidados para la diabetes. Disponible en <http://www.bd.com/mx/diabetes/main.aspx?cat=3258&id=3323>.
2. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011 Sep 1; 5 (5): 1210-1.
3. Aronson R, Gibney M, Oza K, Bérubé J, Kassler-Taub K, Hirsch L. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clin. Ther.* 2013 Jul; 35 (7): 923-933.
4. Hirsch L, Gibney M, Berube J, Manocchio J. Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2012 Mar 1; 6 (2): 328-35.
5. Costa Gil JE, Ferraro M, Ruiz ML, Litwak LE. Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina. Revisión: septiembre 2011. Sociedad Argentina de Diabetes. Disponible en [http://www.diabetes.org.ar/docs/2012\\_guia\\_bombas\\_insulina.pdf](http://www.diabetes.org.ar/docs/2012_guia_bombas_insulina.pdf).
6. Commendatore V, Linari M, Costa Gil J. y col. Documento de opiniones y recomendaciones. Automonitoreo y monitoreo de glucosa y cetonas en la persona con diabetes. Disponible en: <http://www.diabetes.org.ar/docs/DocumentodeOpinionesyRecomendacionesMoniteo.pdf>.
7. David C. Klonoff, et al. Continuous glucose monitoring: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 2968-2979, 2011.
8. Baruah MP. Insulin pens. Editorial The Modern Delivery Devices, JAPI April 2011. Volume 59. Disponible en [http://www.japi.org/special\\_issue\\_april\\_2011/article\\_09.html](http://www.japi.org/special_issue_april_2011/article_09.html)

## SALÓN ATLÁNTICO B

15:00 A 16:30 HS.

## SIMPOSIO: LOS BENEFICIOS DEL PROCESO DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

Coordinador: Dr. Juan José Gagliardino

Secretaria: Dra. Stella Maris Sucani

### INICIO DEL PROCESO EDUCATIVO: ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Dra. María del Carmen Vidal y Benito

Las enfermedades crónicas constituyen un problema mayor en la medicina de todo el mundo porque los efectos de tratamientos realizados en forma incompleta producen deterioros importantes en la salud de quienes las padecen. Por ello es de gran importancia que las personas con diabetes adhieran al tratamiento indicado y sostengan esta conducta en el tiempo.

En consecuencia, las estrategias educativas implementadas por el equipo de salud, junto con el entrenamiento de los profesionales en el manejo de la competencia comunicacional, resultan fundamentales para posibilitar la realización efectiva de las actividades propias de la educación para la salud.

Pero no es posible motivar al paciente crónico para que cumpla con las prescripciones médicas, a menos que el profesional tratante establezca un vínculo de colaboración mutua y recíproca que promueva su autonomía.

Los modelos de relación médico-paciente de tipo paternalista generan obediencia pero no adherencia, y la obediencia no es suficiente para que una persona persista en la conducta adherente a través del tiempo.

La entrevista motivacional de Miller y Rollnick es en realidad un estilo asistencial fundado en la conceptualización de Prochaska, Di Clemente y Norcross, sobre cómo se genera un cambio en la conducta de un paciente (Modelo de la Rueda de Cambio). Se ha utilizado en drogadicción, alcoholismo y deshabitación tabáquica, y puede aplicarse a personas con diabetes para motivar una conducta adherente a través del tiempo.

El objetivo de esta exposición consiste en demostrar algunos elementos básicos de esta propuesta para que quienes tratan personas con diabetes puedan implementarla eficazmente.

## REFERENCIAS

- Vidal y Benito M del C. La relación médico paciente: bases para una comunicación a medida. Editorial Lugar. Bs As. 2008.
- Vidal y Benito M del C. La empatía en la consulta. Un recorrido desde la filosofía a las neurociencias. Edit. Polemos. Bs As. 2012.

## IMPACTO CLÍNICO-METABÓLICO DE LA EDUCACIÓN

Dra. Silvia Gorbán de Lapertosa

La diabetes tipo 2 (DMT2) junto con otras enfermedades crónicas no trasmisibles se ha constituido en una seria preocupación sanitaria por su morbilidad poblacional, que requiere estrategias innovadoras capaces de amortiguar la carga de enfermedad que ellas generan. En ese marco, la educación puede constituirse en una estrategia capaz de mejorar los parámetros clínico-metabólicos, bajar su costo de atención y

mejorar la calidad de su atención<sup>1,2</sup>. El Programa de Prevención y Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 y de los Factores de Riesgo Cardiovascular Asociados (PRODIACOR), intervención educativa elaborada por el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA) e implementado en la Ciudad de Corrientes durante tres años<sup>3</sup> en la que participaron 36 médicos del nivel primario de atención y 468 personas con DMT2, fue un estudio randomizado prospectivo dividido en cuatro grupos: grupo control (médico y paciente no educado, grupo 1), médico educado y paciente no educado (grupo 2), paciente educado y médico no educado (grupo 3), y médico y paciente educados (grupo 4), con idéntico sistema de registro de datos (QUALIDIAB) y cobertura de salud en todos los grupos. Las mediciones realizadas incluyeron IMC, presión arterial, HbA1c, glucemia en ayunas, perfil lipídico y estado de bienestar (Organización Mundial de la Salud, OMS). A lo largo de 42 meses de intervención, la HbA1c, la tensión arterial sistólica y diastólica disminuyeron significativamente ( $p < 0,05$ ), cambio que fue de mayor magnitud y regularidad en el grupo de paciente y médico educados. Los triglicéridos aumentaron en el grupo control y descendieron significativamente en los otros tres grupos, observándose idénticos cambios a la HbA1c: cambios progresivos y de mayor magnitud en el grupo de educación combinada. El puntaje de bienestar (OMS) aumentó significativamente en todos los grupos<sup>4</sup>. Los resultados sugieren que compartir objetivos y estrategias mediante la educación combinada mejora la calidad de atención y optimiza el uso de recursos.

#### REFERENCIAS

1. Gagliardino JJ, Olivera E, Etchegoyen GS, Guidi ML, Caporale JE, Martella A, et al. PROPAT: a study to improve the quality and reduce the cost of diabetes care. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 72:284-291.
2. Gagliardino JJ, Etchegoyen G. PEDNID-LA Research Group. A model education program for people with type 2 diabetes: a cooperative Latin American implementation study (PEDNID-LA). *Diabetes Care* 2001; 24: 1001-1007.
3. Gagliardino JJ, Lapertosa S, Villagra M, Caporale JE, Oliver P, González C, et al. On behalf of the PRODIACOR participating members. PRODIACOR: a patient-centered treatment program for type 2 diabetes and associated cardiovascular risk factors in the city of Corrientes, Argentina. Study design and baseline data. *Contemp. Clin. Trials* 2007; 28: 548-556.
4. Gagliardino JJ, Lapertosa S, Pfirter G, Villagra M, Caporale JE, González CD, Elgart J, González L, Cernadas C, Rucci E, Clark C Jr. Clinical metabolic and psychological outcomes and treatment cost of a prospective randomized trial based on different educational strategies to improve diabetes care (PRODIACOR). *Diabetes Medicine* 2013 Sep; 30(9):1102-11.

#### IMPACTO DE LA EDUCACIÓN EN LA ESFERA PSICOLÓGICA

Dra. Adriana Álvarez

La educación diabetológica (ED) enfocada en el automanejo de la enfermedad es unánimemente recomendada tanto por la Asociación Americana de Diabetes como por la International Diabetes Federation y la Sociedad Argentina de Diabetes. Es ampliamente aceptado que la misma influye sobre el control metabólico así como también en la prevención de complicaciones crónicas y en la calidad de vida.

Los pacientes con diabetes presentan un alto porcentaje de problemas emocionales como distrés relacionado con la diabetes, ansiedad, depresión y alteraciones de la conducta alimentaria.

Los programas modernos de ED incluyen estrategias psicológicas utilizadas en la terapia cognitivo-conductual como, por ejemplo, fijación de objetivos y plan de acción, resolución de problemas, manejo del estrés, identificación de barreras y aumento del apoyo social.

Estas técnicas pueden impactar favorablemente no sólo en el control metabólico sino también en la salud emocional y en la calidad de vida de los pacientes.

Un meta-análisis de Cochran y Conn sobre el impacto de la ED mostró un significativo efecto positivo sobre la calidad de vida. Programas diseñados para pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina lograron reducir el distrés y mejoraron los ítems referidos al componente físico del cuestionario de calidad de vida SF 12.

En resumen: el distrés relacionado a la diabetes, los síntomas de ansiedad y depresión son clínicamente relevantes porque pueden afectar la calidad de vida y por ende influir negativamente en la evolución de la enfermedad. La educación diabetológica ha demostrado ser efectiva en reducir dichos síntomas en una mejoría emocional y clínica de los pacientes con diabetes.

#### REFERENCIAS

- Hermanns Norbert, Kulzer Bernhard. Psychological intervention in adults and elderly. 2014 Aug. 13. *Diapedia* 61047161298. Rev. N° 3.

#### IMPACTO DE LA EDUCACIÓN SOBRE EL USO DE RECURSOS

Dr. Jorge Elgart

En nuestro país, la atención de la diabetes consume una gran cantidad de recursos debido a su alta y creciente prevalencia, frecuentemente asociada con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y a la presencia de complicaciones crónicas<sup>1</sup>. Estas complicaciones aumentan el costo de atención y disminuyen la calidad de vida de quienes las padecen y, al mismo tiempo, resultan una pesada carga socioeconómica para el sistema de salud y la sociedad en general<sup>1</sup>.

El impacto negativo de la diabetes y del desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas se pueden reducir con un apropiado control de la hiperglucemia y de los FRCV asociados. Sin embargo, como consecuencia de la combinación de un diagnóstico tardío, una inadecuada calidad de atención y el acceso desigual a la atención y tratamiento, muchos pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados por las guías internacionales<sup>2</sup>.

La evidencia sugiere que la educación diabetológica, independientemente del método utilizado, es una herramienta eficaz para mejorar la atención y los resultados de las personas con diabetes. En nuestro país, diferentes estrategias educativas han demostrado ser eficaces<sup>3,4</sup>. La implementación de un programa de atención integral de la diabetes (PROPAT) en el sector de la seguridad social, donde la educación fue uno de los elementos principales, logró una mejora significativa de indicadores clínicos y bioquímicos y de calidad de atención para las personas con diabetes tipo 2<sup>3</sup>. Simultáneamente, el gasto en atención de salud anual total per cápita fue significativamente menor (28%) en las personas en el grupo de intervención que en el grupo control<sup>3</sup>.

Por otro lado, en el nivel primario de atención, la implementación de diferentes intervenciones educativas dirigidas a médicos, pacientes o una combinación de ambos a largo plazo (tres años) mejoró significativamente los resultados clínicos, metabólicos y psicológicos a un costo razonable<sup>4</sup>. Sin embargo, la efectividad de las diferentes estrategias no fue la misma: la educación combinada de médicos y pacientes proporcionó la mayor y más consistente mejoría clínica y metabólica con la mejor relación de costo-efectividad del tratamiento<sup>4</sup>.

Estos resultados locales sugieren que el desarrollo a gran escala de programas de educación en diabetes en todos los niveles de atención permitiría reducir la carga de morbilidad y optimizar el uso de recursos.

## REFERENCIAS

1. Caporale JE, Elgart JF, Gagliardino JJ. Diabetes in Argentina: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health* 2013; 9:54. doi: 10.1186/1744-8603-9-54.
2. Commendatore V, Dieuzeide G, Faingold C, Fuente G, Luján D, Aschner P, Lapertosa S, Villena Chávez J, Elgart J, Gagliardino JJ. DIFAR Academic Committee. Registry of people with diabetes in three Latin American countries: a suitable approach to evaluate the quality of health care provided to people with type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67(12):1261-6. doi: 10.1111/ijcp.12208.
3. Gagliardino JJ, Olivera E, Etchegoyen GS, Guidi ML, Caporale JE, Martella A, de la Hera M, Siri F, Bonelli P. PROPAT: a study to improve the quality and reduce the cost of diabetes care. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2006;9:284-291. doi: 10.1016/j.diabres.2006.02.004.
4. Gagliardino JJ, Lapertosa S, Pfirter G, Villagra M, Caporale JE, González CD, Elgart J, González L, Cernadas C, Rucci E, Clark C Jr. The PRODIACOR. Clinical, metabolic and psychological outcomes and treatment costs of a prospective randomized trial based on different educational strategies to improve diabetes care. *Diabet. Med.* 2013; 30(9):1102-11. doi:10.1111/dme.12230.

## SALÓN AMÉRICAS

17:00 A 18:00 HS.

## CONFERENCIA: DIABETES MONOGENICAS Y POLIGENICAS

Disertante: Dr. Gustavo Frechtel

Presidente: Dr. Rubén De Marco

Las diferentes formas de presentación de la diabetes reconocen un importante componente genético de susceptibilidad, que interacciona de diversas maneras con factores ambientales, y que varía desde las formas monogénicas a las poligénicas.

En ambas formas debemos reconocer las variaciones de secuencia como el componente genético más significativo, las cuales pueden ser: 1) mutaciones, que presentan una baja frecuencia poblacional, menor del 1% y cuyo impacto funcional sobre la molécula codificada por ese gen es muy significativo; entonces esta alteración funcional es de tal magnitud que determina el desarrollo de la enfermedad. Las mutaciones son características de las formas monogénicas. 2) polimorfismos (SNPs), los que presentan una alta frecuencia poblacional, mayor al 1%, y cuyo impacto funcional es poco significativo, por lo que se requiere una sumatoria de varios polimorfismos para definir la susceptibilidad genética a la enfermedad, característica de las formas poligénicas.

Las formas monogénicas de diabetes neonatal están determinadas exclusivamente por factores genéticos. En esta forma de diabetes muy poco frecuente, la presencia de mutaciones en el gen que codifica para el canal de potasio (gen es el Kird 6.2), implica el cambio de insulino terapia por altas dosis de sulfonilureas.

La diabetes MODY es la forma más común de diabetes monogénica, con cierta influencia ambiental, ya que los debut se producen en la edad infanto juvenil o en adultos jóvenes. Son pacientes normopeso, con diabetes no insulino dependiente, herencia autosómica dominante, péptido C dosable. Las dos formas más frecuentes son MODY 2, que presenta mutaciones en el gen de la glucoquinasa, una forma leve de diabetes (HbA1c menor 7,5%) que en general requiere tratamiento con una dieta adecuada, y MODY 3, con una hiperglucemia más severa, con respuesta adecuada a bajas dosis de sulfonilureas, aunque cerca del 50% requiere insulino terapia<sup>1</sup>.

La diabetes poligénicas son la diabetes tipo 1 (su componente genético representa alrededor de un 30%) y la diabetes tipo 2 (el componente genético representa el 50%), el resto se debe al componente ambiental. El sistema HLA, cuya secuencia nucleotídica es sumamente polimórfica y representa el 50% de la carga genética de la DM1, y el resto son múltiples genes como el de insulina, cuyo VNTR se asocia a este tipo de diabetes<sup>2</sup>.

En la DM2 se produjo un salto cuantitativo a partir del año 2007, cuando comenzaron a publicarse los estudios de escaneo amplio del genoma (GWAS); actualmente se reconocen alrededor de 70 SNPs asociados a esta forma de diabetes con un diferente impacto funcional<sup>3</sup>, y bajo RR: 1,45, correspondiente al gen TCF7L2, un factor de transcripción que regula la síntesis y secreción de insulina, así como como la masa de células beta. Estos SNPs representan alrededor del 10% de la carga genética y no han representado un mayor riesgo que los marcadores tradicionales<sup>4</sup>.

Actualmente la influencia ambiental está siendo estudiada a través de modificaciones epigenéticas presentes que regulan la expresión de los genes y por lo tanto determinan cambios cuantitativos en las moléculas expresadas por esos genes.

## REFERENCIAS

1. Gloyn AN, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir 6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 350; April 2004, 20-31.
2. López AP, Foscaldi SA, Pérez MS, Rodríguez M, Traversa M, Puchulu FM, Bergada I, Frechtel GD. HNF1 alpha gene coding regions mutations screening, in a caucasian population clinically characterized as MODY from Argentina. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011 Feb; 91(2):208-12.
3. Cerrone GE, Caputo M, López AP, González C, Mazza C, Cédola N, Targovnik NH, Frechtel GD. Variable number of tandem repeats of the insulin gene determines susceptibility to latent autoimmune diabetes in adults. *Mol. Diagn.* 2004; 8(1):43-9.
4. Penas-Steinhardt A, Barcos LS, Belforte FS, de Sereday M, Vilariño J, González CD, Martínez Larrad MT, Tellechea ML, Serrano Ríos M, Poskus E, Frechtel GD, Leskow FC. Functional characterization of TLR4 +3725 G/C polymorphism and association with protection against overweight. *PLoS One.* 2013; 7(12):e50992.

## VIERNES 7

### SALÓN AMÉRICAS

9:45 A 11:15 HS.

## SIMPOSIO: ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES TIPO 2

Coordinador: Dr. Ricardo Mileo Vaglio

Secretaria: Dra. Silvana Milrad

## MACRONUTRIENTES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Dra. Yolanda Lombardo

La resistencia insulínica es una característica común del síndrome metabólico cumpliendo un rol importante en su etiología. El síndrome metabólico es un conjunto de enfermedades que incluye, entre otras, dislipidemia, hipertensión, adiposidad visceral, obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, todas consideradas factores de riesgo de patología cardiovascular<sup>1</sup>. Este síndrome, de alta y creciente prevalencia en la población mundial y en nuestro país, se encuentra fisiológicamente relacionado con factores genéticos y medioambientales (sedentarismo, hábitos alimentarios como consumo de un exceso de caloría en dietas ricas en grasa o carbohidratos). La composición de los macronutrientes dietarios juega un rol importante dado que puede inducir cambios en la prevención y/o mejoramiento de las alteraciones metabólicas incluidas en este síndrome modulando la expresión de genes relacionados con estas manifestaciones crónicas. Los factores nutricionales influyen la acción de la insulina. Numerosos estudios clínicos y experimentales señalan el rol selectivo del tipo de ácidos grasos de la dieta sobre la acción de la insulina. Al respecto, la ingesta de grasas saturadas se relaciona estrechamente con el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica; por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) n-3 de origen marino (20:5n-3, EPA y 22:6n-3 DHA) demuestran un efecto

beneficioso regulando los niveles lipídicos, las funciones cardiovasculares e inmuno, como así también la acción insulínica. Otra fuente importante de n-3 PUFAs es el ácido  $\alpha$  linolénico (18:3 n-3 ALA) de origen vegetal, precursor de EPA y DHA. Estudios a nivel humano y experimental sugieren que ALA a niveles elevados se asocia con reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares decreciendo los niveles de lípidos plasmáticos<sup>2,3</sup>. Con respecto a los carbohidratos, los estudios a nivel experimental coinciden que la ingesta de dietas ricas en sacarosa o fructosa induce resistencia insulínica, dislipidemia y adiposidad visceral<sup>2</sup>. Otra área importante es el tipo de proteínas dietarias. La ingesta de proteínas de origen vegetal en reemplazo de proteínas animales decrece el riesgo de enfermedad coronaria. Estudios en humanos y en animales de experimentación demostraron el efecto antilipogénico y antihipertensivo de la proteína de soja y un mejoramiento en la homeostasis de la glucosa y sensibilidad insulínica<sup>4</sup>. Por último, la utilización de modelos nutricionales experimentales que mimeticen el fenotipo del síndrome metabólico del humano son sumamente útiles para profundizar el conocimiento básico en el manejo de estas alteraciones metabólicas susceptibles a las manipulaciones dietarias.

## REFERENCIAS

1. Bruce KD, et al. *J. Nutr.* 145: 648-52 (2010).
2. Lombardo YB, Chicco A. *J. Nutr. Biochem.* 17: 1-13. A review. 2006.
3. Mozaffarian D, et al. *Circulation* 111: 157-64. 2005.
4. Lombardo YB, Oliva M, Selenscig D, Chicco A. *In nuts and seeds in health and diseases prevention.* VR Preedy, RR Watson, VB Patel editors. London, Academic Press. 1054-60, 2011.

## GRASA ECTÓPICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Isaac Sinay

La insulinoresistencia se asocia con nivel y calidad de lípidos circulantes pero también con los depositados en áreas viscerales abdominales y también peri e intraorgánicas. En este último aspecto, son numerosas las evidencias que estudian los impactos de la grasa intrahéptica e intramiofibrilar en músculo estriado.

El objetivo de esta presentación es referirnos a grasas ectópicas menos estudiadas, pericárdica, perirrenal, periarteriolar y arteriolillar, y cuáles son los criterios diagnósticos y sus asociaciones con insulinoresistencia, mecanismos de acción patogénica e impactos probables.

La grasa pericárdica -tanto epicárdica como paracárdica- se puede cuantificar por ecocardiografía y tomografía computada con diferentes grados de precisión. Tiene vías circulatorias compartidas con miocardio, lo que permite el acceso directo de citoquinas y ácidos grasos libres producidos regionalmente al corazón, perturbando su metabolismo energético y generando modificaciones anatómicas patológicas. Existe una buena correlación con tejido adiposo visceral, aún en sujetos delgados. La asociación positiva con factores de riesgo tradicionales se ha constatado. La misma se relaciona con datos de coronariopatía y perturbaciones de función ventricular.

La grasa perirrenal, que también se asocia a depósitos pararenales y en seno renal, se identifica por ecocardiografía y tomografía computada. Por una parte, genera hechos mecánicos al aumentar el flujo hidrostático intersticial limitando irrigación y flujo tubulares secundarios a la compresión de vasos y parénquima renal. Es un predictor independiente de enfermedad renal crónica e hiperuricemia, estando el filtrado glomerular asociado inversamente a la cuantía de grasa perirrenal. Se ha demostrado que tiene asociación con perímetro de cintura y grasa intra-abdominal

En relación a la grasa periarteriolar, es posible cuantificar tomográficamente la grasa periaórtica, tanto torácica como abdominal que correlacionan con grasa abdominal y más moderadamente con otros datos antropométricos asociados a obesidad. Su potencial asociación con factores de riesgo e impacto local (calcificación y placas aórticas) aguarda constatación. En realidad la grasa perivasculosa tiene efectos relajatorios y anticontráctiles que quedan abolidos en exposición local a hipoxia e inflamación en sujetos obesos. En cambio, los adipocitos pericoronarios, menos diferenciados que los subcutáneos, muestra una secreción de citoquinas con predominio proinflamatorio. Es de destacar que en ratas con alimentación rica en grasas correlativo al aumento de grasa vascular existían alteraciones aórticas vasomotoras que dependían de ese tejido adiposo. Referidos a grasa pericarotídea, hay datos en modelos de ratones proaterogénicos que muestran alteraciones inflamatorias y endoteliales y alteraciones contráctiles asociadas a injertos locales de grasa periarterial en región de carótida común libre de aterogénesis.

En cuanto a grasa pericapilar y arteriolillar, ésta se ha visto incrementada en modelos de obesidad experimental, también con impacto proinflamatorio y menor vasodilatación y reclutamiento periarteriolilla precapilar. Esto tendía al impacto en aumentar la insulinoresistencia por menor llegada de insulina a órganos donde ejerce su efecto.

## REFERENCIAS

- De Laroche E. *Atherosclerosis* 234, 2014, 23-29.
- Nyman K. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2013,15:103.
- Zong-Wu F. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2014,14:62.
- Mahabadi A. *European Heart Journal*, 2009, 30, 850-856.
- Foster M. *BMC Nephrology*, 2011,12:52.
- Lamacchia O. *Nephrol dial transplant*, 2011, 26: 892-898.
- Yudkin J. *Lancet* 2005, 365: 1817-1820.
- Zhang H. *Obesity (Silver Spring)*. 2010, 18: 2071-2076.
- Öhman M. *Atherosclerosis* 219, 2011, 33-39.
- Xu X. *Life Sci*. 2012, 90: 1001-1009.

## FALLO DE LA CÉLULA BETA

Dr. Héctor del Zotto

Dos anormalidades fisiopatológicas subyacen en la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 (DT2): a) insulinoresistencia; b) defectos en la función y masa de célula B pancreáticas. El consenso actual es que ambas son componentes esenciales en la patogenia de la enfermedad, aún a pesar de que su importancia relativa, secuencia temporal precisa de eventos y mecanismos subyacentes varíen considerablemente en diferentes poblaciones y en pacientes individuales.

El fallo de la célula B es central para el desarrollo y progresión de DT2. Este defecto que antecede y predice el comienzo y progresión de la enfermedad, está parcialmente determinado por anomalías genéticas y a menudo puede ser identificado con certeza a través de las actuales pruebas con las que contamos, aunque las mismas no estén bien estandarizadas. Múltiples vías están implicadas en el descenso de la masa y función de las células B, algunas de las cuales pueden ser causa y también consecuencia del proceso que inicialmente provocó la disfunción. Se precisan más investigaciones para determinar el impacto de la historia natural del fallo de la célula B, identificar y caracterizar locus genéticos y vías que mejoren la masa/función, entre otros tantos ítems, para conocer mejor la enfermedad y actuar en consecuencia.

## REFERENCIAS

- Halban P, Polonsky K, Bowden D, Hawkins M, Ling Ch, Mather K, Powers A, Rhodes Ch, Sussel L, Weir G. B-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014; 1751-1758.

## SALÓN ATLÁNTICO A

9:45 A 11:15 HS.

## SIMPOSIO: PACIENTE HOSPITALIZADO

Coordinador: Dr. Luis Grosembacher

Secretaria: Dra. Marcela Aranguren

## ENFOQUE DEL PACIENTE HIPERGLUCÉMICO INTERNADO EN ÁREA NO CRÍTICA

Dr. Félix Miguel Puchulu

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente en la internación y puede ocurrir en pacientes con historia conocida de diabetes mellitus (DM), con DM no diagnosticada previamente, o en el marco de la internación y revertir luego del alta.

Se debe tener en cuenta la importancia de solicitar la hemoglobina glicosilada A1c al ingreso de los pacientes en la internación para poder reconocer la presencia de diabetes previo al ingreso y el grado de control de la misma a considerar.

La evidencia actual señala que el control glucémico inadecuado asociado a un estado de déficit relativo de insulina debe considerarse un factor de riesgo independiente para la injuria, la evolución y el pronóstico de los pacientes hospitalizados.

Los objetivos generales del tratamiento del paciente con hiperglucemia en la internación son:

- Lograr que la morbimortalidad no sea mayor que el paciente sin hiperglucemia.
- Prevenir las complicaciones agudas de la DM, los disturbios electrolíticos y el incremento del catabolismo.
- Evitar la hipoglucemia.

Los objetivos glucémicos debe ser: glucemia preprandial <140 mg/dL, y glucemia al azar <180 mg/dL.

El tratamiento de la hiperglucemia en la sala de internación se maneja habitualmente con insulina. Está demostrado que se puede utilizar cualquiera de las insulinas disponibles (humanas de acción rápida o intermedia, análogos de acción rápida o lenta). Deberían contemplarse los requerimientos de insulina basal, prandial y correcciones.

Los antidiabéticos orales habitualmente se suspenden porque:

- No logran rápido control de la hiperglucemia.
- Las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia.
- La metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica.
- Las glitazonas pueden favorecer en los sujetos de riesgo el desarrollo de ICC o edemas.

El manejo es individualizado para cada paciente, considerando las diferentes patologías asociadas que pudiera presentar. La confirmación durante la internación de una diabetes desconocida previamente debe realizarse en forma temprana, de manera de poder instrumentar la educación en diabetes en forma organizada y con tiempo, asegurando así que el paciente se pueda ir de alta con la información suficiente como para disminuir el riesgo de progresar a cualquier complicación que pudiera ser prevenida.

## REFERENCIAS

- ADA/AACE. Inpatient task force endocrine practice 2009; 15:1-17.
- Umpierrez GE, et al. Diabetes Care. 2007;30(9):2181-2186.
- AACE. Endocr. Pract. 2011;17 (suppl 2):1-53.
- ADA. Diabetes Care. 2013; 36 (suppl 1):S11-S66.

## MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA Y DIABETES EN EL HOSPITAL

Dr. Guillermo E. Umpierrez

La hiperglucemia y la diabetes son frecuentes en el hospital y afectan ~38% de los pacientes médico quirúrgicos en las áreas generales, y hasta un 80% de los que se encuentran en cuidados intensivos (UTI). Estudios observacionales indican que la hiperglucemia, en pacientes con y sin historia de diabetes, está asociada a un aumento en la tasa de complicaciones y mortalidad. Varios estudios han reportado que un adecuado control glucémico disminuye el número de complicaciones y mortalidad en pacientes en cuidados intensivos, a la vez que reduce el número de complicaciones e infecciones en pacientes internados en áreas generales.

La hiperglucemia en el hospital se define como una concentración de glucosa sanguínea mayor o igual a 140 mg/dL. La hiperglucemia puede ocurrir en pacientes con historia de diabetes conocida antes del ingreso o en personas sin historia de diabetes, quienes la desarrollan debido a un aumento de la concentración de hormonas contra-reguladoras (catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento y glucagón), por el estrés, por el uso de nutrición enteral o parenteral, infusión de soluciones con dextrosa y por la administración de medicamentos que favorecen la hiperglucemia (corticosteroides y vasopresores). Aunque la hiperglucemia de estrés típicamente desaparece después de que el proceso médico-quirúrgico precipitante mejora, entre el 40 y 60% de los pacientes son diagnosticados con diabetes tipo 2 un año después de la hospitalización. La HbA1c permite diferenciar entre la hiperglucemia de estrés y la diabetes no diagnosticada. En general, los pacientes con hiperglucemia de estrés presentan niveles de glucosa mayores a 140 mg/dL y niveles de HbA1c menores a 6,5%.

### Metas de tratamiento en UTI y en áreas generales

La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomendaron mantener los niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dL para la mayoría de los pacientes críticos, y entre 110-140 mg/dL en ciertos pacientes en instituciones con experiencia en la administración de infusión continua de insulina. Niveles de glucosa menores a 110 mg/dL y mayores a 180 mg/dL no son recomendados.

En pacientes médico-quirúrgicos en áreas no críticas se recomiendan niveles de glucosa menores de 140 mg/dL antes de las comidas e inferiores a 180 mg/dL durante el día (al azar). Para evitar la hipoglucemia, se recomienda reducir la dosis de insulina cuando los niveles de glucemia sean menores a 100 mg/dL. En pacientes con niveles de glucosa menores de 70 mg/dL, se aconseja una disminución de la dosis de insulina ~20-40%. En pacientes con enfermedad terminal y/o con esperanza de vida corta, o que estén en alto riesgo de hipoglucemia, la meta debe de ser menos estricta (menor a 180-200 mg/dL).

La hipoglucemia se define como glucosa menor a 70 mg/dL, que corresponde al valor de glucemia en el que hay liberación de hormonas contra-reguladoras. La hipoglucemia grave se define como valores menores a 40 mg/dL.

### Tratamiento de la hiperglucemia

- Terapia nutricional. Todo paciente con diabetes o con hiperglucemia requiere de terapia médica nutricional. Se deben administrar alimentos con un número consistente de carbohidratos entre 4 a 5 porciones en cada comida para coordinar las dosis de insulina de acción rápida con la ingesta de carbohidratos.

-Terapia farmacológica. El tratamiento de elección durante la hospitalización es la administración de insulina en dosis múltiples de acuerdo a las guías de control glucémico hospitalario en las áreas no críticas. Estas guías sugieren para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 la suspensión de antidiabéticos orales y el inicio de la terapia con insulina. En aquellos individuos que ya estén con tratamiento con insulina en casa, se sugiere disminuir la dosis total de insulina en un 20 a un 30% para evitar hipoglucemias, especialmente en aquellos con disminución de la ingesta calórica o en pacientes quirúrgicos.

En general, el uso de antidiabéticos orales no es recomendable en el hospital. Sólo en casos selectos, se pueden continuar antidiabéticos orales, como en pacientes estables, no quirúrgicos y con horarios de comidas regulares. A pesar de estas recomendaciones, un estudio piloto demostró que el uso del inhibidor de DPP-4 sitagliptina, solo o en combinación con insulina, resultó en un buen control metabólico con niveles de glucosa muy parecidos a los alcanzados con el tratamiento basal-bolo.

-Tratamiento en terapia intensiva. En la UTI, el tratamiento de elección es la administración intravenosa (IV) de insulina de acción rápida, considerada la opción más efectiva en este escenario. Idealmente debe administrarse un régimen validado de protocolo de infusión de insulina que permita el ajuste de las dosis de acuerdo a las fluctuaciones en la glucemia. El umbral para el inicio del tratamiento debe ser menor a 180 mg/dL en ésta área.

-Tratamiento en áreas generales de hospitalización. En áreas no críticas, en la mayoría de los pacientes se prefiere el uso de insulina subcutánea. Individuos con diabetes tipo 1 tienen requerimiento absoluto de tratamiento con insulina y necesitan esquema de insulina basal-bolo. En pacientes con diabetes tipo 2 también se prefiere el uso de insulina pero se puede optar por los esquemas basal-bolo o basal-plus. Para la mayoría de los pacientes una dosis diaria inicial de 0,4 a 0,5 unidades por kilogramo de peso por día es suficiente para controlar la glucosa. En pacientes mayores de 65 años o con insuficiencia renal, se recomienda una dosis menor de 0,3 unidades por kilogramo de peso por día para evitar el riesgo de hipoglucemia. En pacientes con una ingesta adecuada de alimentos, la dosis diaria se divide en: 50% de insulina basal y 50% de insulina pre-prandial. Los pacientes en ayuno sólo deben recibir la dosis basal diaria sin el uso de insulina pre-prandial. Además de las dosis basal y pre-prandial, se recomienda el uso de insulinas rápidas para la corrección de la hiperglucemia con análogos de acción rápida o con insulina regular.

Varios trabajos han demostrado que se debe evitar el uso de escalas de insulina (esquemas de corrección o escalas ascendentes) como único método de tratamiento sin administración de insulina basal, ya que es ineficaz en la mayoría de los pacientes y está asociado con un aumento de las infecciones y las complicaciones hospitalarias.

## REFERENCIAS

- Umpiérrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-6.
- Umpiérrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61.
- Umpiérrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430-5.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl. J. Med*. 2006;355(18):1903-11.
- Gosmanov AR, Umpiérrez GE. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr. Diab. Rep*. 2012;12(1):93-100.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31.
- Umpiérrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012; 97(1):16-38.

## MANEJO DEL PACIENTE INTERNADO EN ÁREA CRÍTICA

Dr. Osvaldo Fretes

La hiperglucemia es una situación frecuente en los pacientes internados en estado crítico con diabetes mellitus, pero también en individuos sin diabetes<sup>1</sup>. En el pasado, fue considerada simplemente una respuesta fisiológica a la condición de gravedad del cuadro clínico, pero numerosas evidencias demostraron la asociación de incrementos en morbilidad, mortalidad y prolongación de la estadía hospitalaria con los estados hiperglucémicos<sup>2</sup>. Estos datos observacionales fueron la base para el desarrollo, a principios de la década pasada, de ensayos randomizados en unidades críticas clínicas y quirúrgicas de insulino terapia intensificada con objetivos de normoglucemia (80-110 mg/dl), que mostraron resultados superiores en comparación a los pacientes que recibieron una terapéutica estándar, lo cual condujo a posiciones por parte de las sociedades médicas, en el sentido de un control intensivo de la glucemia en esta población<sup>3</sup>. Sin embargo, trabajos posteriores no ratificaron estos logros auspiciosos, por el contrario, se observó un alto índice de eventos hipoglucémicos y en algunos

casos aumento en las tasas de mortalidad en los grupos asignados al tratamiento más agresivo, sugiriéndose una relación causal entre ambos hallazgos<sup>4</sup>. A partir de allí, el objetivo glucémico propuesto en las guías de tratamiento fue desplazado a metas entre 140-180 mg/dl, más alejadas del rango normal.

A pesar del conocimiento de mecanismos fisiopatológicos que vinculan la hiperglucemia con efectos sobre la cascada inflamatoria y el estrés oxidativo, existen más dudas que certezas en relación a qué valores de glucemia deberíamos apuntar en los pacientes en estado crítico para conseguir los mejores resultados, cuál sería un aceptable margen de seguridad para evitar las hipoglucemias graves y qué metodologías son las más adecuadas para lograrlo. Los esfuerzos de la investigación clínica han hecho valiosos aportes en este aspecto, pero las diferencias en los diseños de estudio, la heterogeneidad de las poblaciones y la disparidad en los objetivos glucémicos, condujeron a discrepancias en los resultados y a conclusiones controvertidas.

Recientemente, a instancias de las más importantes organizaciones científicas a nivel mundial involucradas en este tema, se ha diseñado la Planificación de la Investigación en Diabetes en Internación (PRIDE, su sigla en inglés), a modo de un "llamado a la acción", con el objetivo de promover la investigación clínica a nivel hospitalario, con pautas dirigidas a obtener datos comparables y reproducibles que ayuden a optimizar el cuidado de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia<sup>5</sup>.

## REFERENCIAS

1. Umpiérrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:978-982.
2. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67:352-360.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl. 1):S4-S36.
4. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:799-800.
5. Draznin B, Gilden J, Gloden S, Inzucchi S, for the PRIDE investigators. *Diabetes Care* 2013; 36:1807-1814.

## SALÓN DAUPHIN

9:45 A 11:15 HS.

## SIMPOSIO: FORMAS POCO FRECUENTES DE DIABETES

Coordinadora: Dra. Blanca Ozuna

Secretaria: Dra. Patricia Evangelista

## LIPODISTROFIA: MODELO DE INSULINORRESISTENCIA EXTREMA

Dra. Carla Musso

Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas que se caracterizan por la pérdida del tejido adiposo, en forma parcial o total. En dicho tejido, considerado un órgano endocrino, son múltiples las adipocitoquinas liberadas que tienen diversas funciones. La leptina, hormona peptídica, es una de las adipocitoquinas cuya disminución o ausencia provoca trastornos metabólicos y hormonales severos que afectan el eje neuroendocrino, como así también la regulación del gasto energético y el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos. La hipoleptinemia provoca, a nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, disminución de liberación y de la pulsatilidad de gonadotropinas, con la consiguiente amenorrea. El remplazo con r-metHuLeptin en estos pacientes restaura tanto las alteraciones endocrinas como metabólicas.

Se han hallado dos formas moleculares del síndrome de lipodistrofia congénita generalizada: el tipo 1 y el tipo 2. Algunos pacientes tienen formas moleculares aún no descriptas. La de tipo 1 se halló en el cromosoma 9q34 y es la mutación de un gen 1-acilglicerol-3 fosfato-O-aciltransferasa 2 (AGPAT2) que cataliza la reacción de acetilación durante la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos, especialmente a nivel de tejido adiposo subcutáneo. La de tipo 2 es una mutación en el gen seipin, que codifica una proteína cuya función estaría relacionada con la lipogénesis y diferenciación de los adipocitos. Está ubicado en el cromosoma 11q13. Se han identificado otros dos genes: caveolin-1 (CAV1), que interviene en la unión de ácidos grasos y lipogénesis, y el gen polimerasa 1 y factor liberador de transcripción (PTRF) involucrado en la biogénesis de las cavéolas o vesículas.

La lipodistrofia congénita parcial o de Dunnigan tiene características metabólicas similares, con mutaciones en el gen de la lámina A y C (LMNA), proteínas nucleares en las que mutaciones específicas provocan la apoptosis prematura de adipocitos.

La lipodistrofia adquirida generalizada o síndrome de Lawrence aparece durante la niñez y se presenta con paniculitis en miembros inferiores o pared abdominal.

La insulinoresistencia, siempre presente en los síndromes de lipodistrofia, estaría relacionada con el depósito de ácidos grasos libres y de triglicéridos tanto en tejido muscular como en la célula beta, desencadenando el estado de lipotoxicidad. Las adipocitoquinas presentes en el tejido adiposo (leptina, adiponectina) juegan un rol fundamental en el desarrollo de insulinoresistencia. Prueba de esto fue la experiencia de implantar tejido adiposo en ratones con lipodistrofia, en los que revirtieron los parámetros metabólicos alterados. La severidad de la insulinoresistencia correlaciona con la mayor pérdida de tejido adiposo, razón por la que se considera a dicho tejido como un órgano endocrino trascendente.

La dislipidemia presente en estos pacientes se caracteriza por la hipertrigliceridemia que suele ser extrema, con alta incidencia de pancreatitis; ésta sería secundaria a la falta de tejido adiposo, depósito fisiológico de los triglicéridos, así como también la ausencia de leptina, principal activador de la AMPK tanto a nivel hepático como en músculo esquelético, capaz de controlar la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos (β oxidación). La hipertrigliceridemia juega un rol importante en la génesis de la esteatosis hepática, esteatohepatitis y la cirrosis que caracteriza a estos pacientes.

La implementación del tratamiento en forma experimental en el contexto de un protocolo abierto con r-metHuLeptin ha logrado resultados satisfactorios en los niveles de glucemia y triglicéridos, así como también en la esteatosis hepática.

## REFERENCIAS

- Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *JCEM*. 2011; 96(11):3313-3325.
- Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, De Paoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism*. 2005; 54:255-263.
- Bluher D, Shah S, Mantzoros CS. *Yonsei Med J*. 2012; 53(4):671-679.
- Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, De Paoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology*. 2005 (In Press).
- Javor E, Cochran E, Musso C, Young J, De Paoli A, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes*. 2005; 54(7):1994-2002.

## DIABETES NEONATAL. TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS

Dra. Patricia Taberner

La diabetes neonatal es un síndrome monogénico raro, cuya incidencia aproximada es de un caso cada 220 mil nacimientos. Aparece en los primeros seis meses de vida; sin embargo, un cuadro de diabetes neonatal puede irrumpir luego de los seis meses y antes de los 12 meses de vida.

Los niños se caracterizan por ser recién nacidos de término bajo peso para la edad gestacional.

La diabetes neonatal es de naturaleza no autoinmune en la mayoría de los casos; los genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) no muestran marcadores genéticos de riesgo para diabetes mellitus tipo 1.

Se clasifica en diabetes neonatal permanente y transitoria; la primera no remite y continúa toda la vida, mientras que la segunda desaparece en semanas o meses.

De acuerdo al mecanismo etiológico, se clasifica en diabetes neonatal causada por genes que reducen el desarrollo pancreático, o genes que producen destrucción de la célula beta, o genes que disminuyen la función de la célula beta.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la biología molecular. El conocimiento de la etiología genética permite ofrecer a los pacientes un tratamiento personalizado basado en la farmacogenética. El tratamiento inicial es la insulino terapia, pero una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes que presentan mutaciones en el gen KCNJ11 o ABCC8 pueden ser transferidos a altas dosis de sulfonilureas.

## CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO MODY

Dr. Alejandro de Dios

El término MODY (Maturity Onset Diabetes in Youngs) proviene de la antigua clasificación de la DM que la subdividía en aquellas que comenzaban en la juventud de las que lo hacían en la edad adulta. En la actualidad, la nueva clasificación de la ADA y la OMS las encuadra dentro de aquellos cuadros caracterizados por "defectos genéticos en la función de la célula beta". Es un síndrome heterogéneo, desde un punto de vista genético, metabólico y clínico, constituyendo una forma monogénica de la enfermedad (a diferencia de la DM1 y la DM2 que

poseen una base poligénica). El denominador común es que todos los pacientes con MODY tienen hiposecreción de insulina como factor desencadenante primario<sup>1</sup>. Actualmente se han identificado 13 subtipos de MODY. Si bien MODY representa aproximadamente el 1-2% de los pacientes con DM<sup>2</sup>, se estima que cerca del 80% de los casos se encuentra sin diagnosticar<sup>3</sup>. En cuanto a la frecuencia relativa, MODY 2 y MODY 3 representan alrededor del 60-80% de los casos, y MODY 1 el 10% de los mismos. Si bien existen algunas excepciones, los pacientes con MODY se caracterizan por presentar: 1) DM de comienzo en la edad joven, en general menores de 25 años de edad; 2) fuerte influencia familiar (más de dos generaciones uniparentales); 3) sin estigmas de insulinoresistencia; 4) insulinoindpendencia (si está tratado con insulina por sospecha previa de DM1 deberá tener péptido C detectable más allá del período de "luna de miel" de la enfermedad); 5) ausencia de autoanticuerpos relacionados con DM autoinmune.

El diagnóstico de MODY trae aparejado implicancias pronósticas, terapéuticas y sobre consejo genético. Aquellos pacientes con mutación en glucocinasa (MODY 2) en general no desarrollan complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares y comúnmente no requieren tratamiento farmacológico, mientras que aquellos con mutaciones en HNF1a (MODY3) tienen tendencia a complicaciones microvasculares (tan frecuentes como en la diabetes tipo 1), además de la característica de tener hiperrespuesta a dosis bajas de sulfonilureas, incluso en algunas ocasiones presentan hipoglucemias severas.

#### REFERENCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36: 67-74,2013.
2. Frayling TM, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 50 (Suppl 1):S94-S100, 2001.
3. Shields MF, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 53:2504-2508, 2010.

#### SALÓN TEATRO

9:45 A 11:15 HS.

#### SIMPOSIO: PATOLOGÍA EN MIEMBROS INFERIORES: ¿ES EVITABLE LA AMPUTACIÓN?

Coordinadora: Dra. Marta Calvagno

Secretaria: Dra. María Cristina Varela

#### ACTUALIZACIÓN EN CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Dr. Ricardo Antonucci

La curación de las heridas es un proceso que integra una variedad de células, proteínas, factores de crecimiento, proteinasas y factores angiogénicos<sup>1,2</sup>.

Se caracteriza por una serie de eventos que se pueden clasificar en distintas fases, perfectamente integradas, organizadas y controladas: coagulación, inflamación y proliferación; esta última etapa se subdivide en angiogénesis, formación de la matriz, epitelización y remodelamiento, donde tienen fundamental importancia las colagenasas.

El proceso normal de reparación de heridas puede alterarse por factores metabólicos y condiciones patológicas que pueden llevar a la cronicidad y a la no curación de las úlceras.

La úlcera aguda es aquella que cura en menos de 30 días, siguiendo el proceso de evolución ordenado y logrando la restauración anatómica del tejido lesionado. En cambio, las crónicas no recorren el proceso de reparación que se mencionó anteriormente; se detiene en alguna fase de la cicatrización.

Algunas teorías tratan de explicar el proceso de cicatrización patológico como la perpetuación de la etapa inflamatoria, aumento de células senescentes, disminución de factores de crecimiento y el desbalance entre el depósito y la degradación tisular.

Las metaloproteiniasas pertenecen a una familia de enzimas que degradan las proteínas de la matriz extracelular. La elevación de la actividad de éstas produce degradación de los tejidos neoformados, destrucción de los receptores de superficie para los factores de crecimiento y niveles bacterianos elevados que llevan a la cronicidad de las heridas, retrasando o impidiendo la cicatrización.

La reparación de una lesión crónica en diabetes está influenciada por factores extrínsecos (neuropatía, isquemia, infección) e intrínsecos, como alteración en la producción de factores de crecimiento, menor actividad de neutrófilos y menor expresión de la matriz extracelular<sup>3,4,5</sup>.

Otro factor contribuyente es la neuropatía autonómica a través de la sequedad de la piel con formación de fisuras y posterior ingreso de gérmenes.

- Principios del tratamiento de una úlcera crónica.
- Tratamiento de infección si la hubiera.
- Revascularización si fuera necesaria.
- Descarga para minimizar el trauma en el sitio de la lesión.
- Manejo del lecho de la úlcera para promover la curación.
- Debridamiento del tejido necrótico.
- Control del exudado para mantener un ambiente húmedo.

La elección de los apósitos se hace de acuerdo al objetivo a lograr: debridamiento autolítico, manejo del exudado, protección del tejido de granulación y/o tratamiento de la infección.

Las características de los apósitos son: lograr un ambiente húmedo, ser estériles, tener capacidad de absorción, brindar protección contra la infección, no ser adherentes ni tóxicos, fáciles de aplicar y aunque tengan un costo elevado permitir el ahorro de dinero, disminuyendo el período de tratamiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Otros métodos para la curación son:

- Sistema de presión negativa o VAC.
- Terapia de oxígeno hiperbárico.
- Concentrado plaquetario.
- Terapia con larvas.
- Factores de crecimiento.
- Terapia génica.
- Tratamiento con células madre.
- Tratamiento antioxidante: raxofelast.
- Hormonas.
- Numerosas sustancias están en desarrollo: doxiciclina tópica, chrysalina, talactoferrin alfa, adenosina tópica, anti-TNF- $\alpha$ , telbermin un factor de crecimiento del endotelio vascular tópico y nicotina en gel.

Por lo tanto, el tratamiento de las úlceras debe ser integral, para lo cual se debe:

- Lograr buen control metabólico, generalmente se debe indicar insulina.
- Tratamiento de la infección asociada si la hubiera.
- Revascularización si estuviera indicada y fuera factible.
- Descarga para minimizar el trauma en el sitio de la úlcera.
- Manejo de la úlcera y del lecho para promover la curación.
- Debridamiento temprano con hidrogeles o quirúrgico.
- Educación del paciente.

## REFERENCIAS

1. Conway K, Harding K. Cicatrización de las heridas en el pie diabético. Levin y O'neal. El pie diabético. 323-331, 2008.
2. Witte MB, Barbul, A. General principles of wound healing. Surg. Clin. North. Am. 77:509-528, 1997.
3. International Working Group on the Diabetic Foot. Progress report: wound healing and treatment for people with diabetic foot ulcers, 2003.
4. Jude E, Blakytyn R, et al. Transforming growth factor beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. Diabetic Med. 19:440-447, 2002.
5. Blakytyn R, Jude E, et al. Lack of insulin-like growth factor -1 in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. J. Pathol. 190:589-594, 2000.

## AMPUTACIONES EN PIE DIABÉTICO: NIVELES, MUÑONES Y CAPACIDAD FÍSICA

Dr. Gustavo Pértega

Se pueden amputar dedos, el pie de a partes o completo, pero los niveles de amputación más frecuentes en diabéticos son debajo y encima de la rodilla. Los muñones deben quedar bien cicatrizados, indoloros y capaces de ser calzados con un eventual equipamiento protésico, pero en muchos casos esto no es posible, bien porque el paciente es desde el principio mal candidato para la prótesis o porque el proyecto de equipamiento protésico se intenta y fracasa. Huelga decir que estos hechos no detienen iniciativas de equipamiento que desde el principio son inviables. Además ambos niveles mencionados son absolutamente diferentes en su probabilidad de utilizar prótesis: la mayoría de los bajo rodilla podrá utilizarla y una minoría de los sobre rodilla lo logrará.

La capacidad física de los amputados debe analizarse ampliamente y en función de sus posibilidades, realidades y deseos. Aunque pueda adaptarse exitosamente al equipamiento, la mayor parte de la vida del amputado transcurre sin la prótesis puesta y la mayoría de sus conductas motrices no implica desplazamiento;

el desplazamiento no implica necesariamente "caminar" y caminar no implica utilizar prótesis. A la luz de esta evidencia y de la realidad asistencial en que la mayoría trabajamos, proponer la "caminata con prótesis" como eje de la rehabilitación del amputado parece un objetivo francamente extraviado.

Las conductas motrices posturales de pedestación y sedestación, los "pasajes" (de cama a silla, de silla a cama o baño) y muchísimas otras conductas motrices deben entrenarse específicamente y requieren el desarrollo de cualidades físicas condicionales (fuerza, resistencia, velocidad, flexibilidad) y coordinativas (equilibrio, orientación, cambio, acople) que necesitan una normativa de entrenamiento sistemáticamente diseñada. Además, la salud metabólica, endocrina y cardiovascular del amputado necesita un tipo de trabajo corporal que puede desarrollarse sin prótesis y que de ningún modo está garantizado por la marcha con equipamiento.

Lograr que un diabético amputado utilice una prótesis es un éxito médico sólo si ella o él pueden y quieren hacerlo, pero aún en este caso ese logro es bastante periférico a las necesidades motrices y corporales de la inmensa mayoría de los amputados. Pensar en muchos roles y tipos de desempeño posibles tanto para los protesados como para aquellos que no lo lograrán es hacer una práctica "práctica"; centralizar un objetivo que debe contarse entre muchos o, peor aún, tratar de imponerlo, es una fuente inagotable de frustración y daño psicofísico para muchos pacientes y para la mayoría de los médicos.

## ROL DE UN EQUIPO INTERDISCIPLINARIO EN EL CUIDADO DE LOS MIEMBROS INFERIORES

Dr. Rafael Gallerano

Para enfrentar la patología del pie diabético lo ideal sería hacerlo a través de un equipo multidisciplinario dado que, cada 30 segundos en el mundo una persona pierde un miembro inferior o parte del mismo a causa de la diabetes, más del 70% de las amputaciones de miembro inferior se realiza en personas con diabetes, más del 85% de las amputaciones es precedida por úlcera y más del 70% de las personas que sufre una amputación fallece dentro de los cinco años de la misma<sup>1</sup>. El pie diabético en riesgo que no es tratado adecuadamente puede llegar a una amputación, aumentando los costos de la salud y disminuyendo la calidad de vida<sup>2</sup>.

La atención de pacientes diabéticos por equipos multidisciplinarios apropiados puede reducir la incidencia de amputaciones en más del 70%, como así también la atención en centros especializados en pie diabético reduce la incidencia de amputaciones y el aumento de servicios de podología especializados se asocia con una reducción en amputaciones del 5,5 al 3,6 por 100.000<sup>3</sup>.

La Unidad Provincial de Pie Diabético de la Provincia de Córdoba está integrada por: dos diabetólogos, un traumatólogo, dos podólogas especializadas y dos enfermeras especializadas; cuenta con la cooperación de interconsultas con los Servicios de Cirugía Vascular, Infectología, Dermatología, Neurología, como así también recibe la colaboración de dos psicólogas, una farmacéutica y una Lic. en Trabajo Social.

Hasta julio de 2013 se atendieron 2.235 pacientes por primera vez, 450 pacientes por año con un promedio de 20 pacientes por día de atención. En 2013 se atendieron 270 pacientes nuevos pero se realizaron 1.971 consultas de las cuales el 87% estuvo determinada por pacientes en seguimiento que requerían controles periódicos. El 68,4% de los pacientes tenía algún grado de neuropatía y el 35,6% poseía enfermedad arterial periférica, y al momento de la primera consulta el 37% presentaba úlcera, el 16% infección y el 10,3% amputación previa.

Presentaron mayor riesgo de padecer una úlcera los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad, los que tenían neuropatía diabética y los que padecían vasculopatía.

Con la educación y un enfoque multidisciplinario se logró reducir la aparición de nuevas úlceras de un 14,09 a un 4,47%, y se disminuyeron las amputaciones menores de un 4,47 a un 0,34%<sup>4</sup>.

### REFERENCIAS

1. International Working Group on the Diabetic Foot, 2014.
2. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes and opportunities. *Diabetic foot and ankle* 4:21847. 2013.
3. Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes Care* 34:1570-76, 2011.
4. Bertola C, Molina F, Waitman J. Impact of an educational intervention on foot care among low literacy and unemployed patients. ADA 73rd Scientific Sessions, junio 2013, Chicago, USA.

### SALÓN ATLÁNTICO B

9:45 A 11:15 HS.

### CONTROVERSIA: INFUSORES DE INSULINA ¿ELECCIÓN TERAPÉUTICA O INDICACIÓN ABSOLUTA?

Coordinadora: Dra. Olga Ramos

Secretario: Dr. Carlos Santillán

## ELECCIÓN TERAPÉUTICA

Dr. León Litwak

A pesar que los infusores de insulina (INF) fueron incorporados hace menos de 30 años, existe poca evidencia documentada acerca de sus beneficios, desventajas, efectos colaterales, adherencia en el largo plazo, costo-efectividad y fundamentalmente cuáles son sus indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas en diferentes tipos de pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) principalmente, y en aquellos con diabetes tipo 2 (DM2) eventualmente. Desde todo punto de vista debe considerarse una elección terapéutica cuando fallan los esquemas clásicos mediante terapéuticas intensificadas con insulina basal/prandial (TII). La mayoría de los ensayos controlados comparando INF vs TII se realizó con relativamente bajo número. La mayoría de las evidencias se basa en pacientes en metaanálisis. Pickup et al. reunieron 12 ensayos controlados randomizados comparando el tratamiento con INF vs TII demostrando una diferencia a favor de la INF en la reducción de HbA1c y en las dosis totales de insulina diaria. Se observó, además, menor variabilidad glucémica y menos episodios de hipoglucemia total y severa. Con los datos disponibles no se justifica el uso de INF en pacientes con DM2. Para pacientes pediátricos la mayor parte de los estudios es observacional y los ensayos controlados son de corto término por lo cual el consenso de INF en Pediatría considera esta modalidad como un tratamiento recomendable pero sugiere recolectar mayores evidencias.

¿Cuáles son los fundamentos para considerar a esta modalidad terapéutica como el "gold standard"?:

1) Los INF logran niveles de HbA1c significativamente más bajos que las terapéuticas intensificadas mediante múltiples inyecciones (TII).

2) El uso de INF ha demostrado ser seguro y efectivo en el largo tiempo.

3) La máxima efectividad se observa dentro del primer año de uso.

4) Hay muy buenos resultados en niños y adolescentes.

5) Sus principales ventajas se relacionan con la mejoría en la calidad de vida por presentar menos variabilidad glucémica y significativamente menos hipoglucemias totales y severas.

6) La combinación con sensores glucémicos continuos mejora su eficiencia.

En base a lo descripto, las indicaciones para el uso de INF basadas en diferentes guías incluyendo la Guía SAD en la actualidad serían:

1) Falla en el control glucémico mediante TII en pacientes que presenten:

a) Complicaciones incipientes de la diabetes.

b) Hipoglucemias intensas, frecuentes, de madrugada o sin síntomas prodrómicos.

c) Hiperoglucemias severas al principio y/o al final del día (fenómenos del alba y del atardecer).

2) Bajos requerimientos de insulina (pacientes pediátricos o pancreatetectomizados).

3) Alta variabilidad glucémica (fluctuaciones impredecibles de la glucosa).

4) Embarazo o plan de embarazo (preconcepción) en diabetes pregestacional.

5) Situaciones especiales: trasplante renal.

Las contraindicaciones para su uso serían:

1) Poca comprensión y habilidad para operar el sistema.

2) Incumplimiento reiterado en la realización del monitoreo glucémico.

3) Dificultad para calcular dosis de insulina evaluando los carbohidratos, glucemias y actividad física.

4) Limitaciones psicológicas.

5) Limitado apoyo del entorno familiar y/o social.

6) Limitaciones económicas y/o falta de soporte del sistema médico.

7) Comunicación inadecuada con el profesional o equipo.

Por lo tanto, en todo paciente con DM1, al existir factores que sugieren su uso y otros que lo contraindican, la elección de INF es totalmente facultativa.

## REFERENCIAS

- Phillip M, Batellino T. ATTD 2013 Yearbook. Advanced technologies and treatments for diabetes. Fifth edition.
- Costa Gil JE. Por el Comité Ad Hoc de Bombas de Insulina. Documento de Recomendación: Tratamiento con infusión de insulina subcutánea (bomba de insulina). Boletín de la Sociedad Argentina de Diabetes, 2001.

## INDICACIÓN ABSOLUTA

Dra. Mabel Ferraro

El diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ha evolucionado favorablemente en los últimos 30 años. Somos testigos de la introducción de nuevas tecnologías, tanto para el registro de las glucemias y su variabilidad, como para la administración de insulina de manera cada vez más precisa y fisiológica. El uso de infusores continuos de insulina subcutánea (ICIS) o bombas de infusión de insulina se ha generalizado de manera importante a nivel mundial. La utilización de esta metodología ha disminuido el riesgo de complicaciones agudas y crónicas, y mejorado el control metabólico, además de la calidad de vida del paciente y de su familia.

Pankowska E y Bazik M, en estudios de revisión, sostienen que -en comparación con las dosis múltiples de insulina y gracias al uso de menor dosis total de esta hormona- el tratamiento con ICIS es más efectivo en la disminución de la frecuencia de episodios de hipoglucemias graves, mientras que, paralelamente, mejora los niveles de HbA1c.

Johnson y Cooper -en un estudio de seguimiento de siete años en pacientes tratados con ICIS- encontraron una reducción de las hipoglucemias severas de 14,7 a 7,2 eventos por 100 pacientes/año en comparación con los tratados con múltiples dosis. La frecuencia de CAD fue menor en ICIS (2,3 vs. 4,7 por 100 pacientes-año,  $p = 0,003$ ).

A lo largo de la controversia, se presentarán éstas y otras evidencias que refuerzan estos enunciados. La bomba de infusión es, sin dudas, la forma más fisiológica de administración de insulina, y brinda no sólo una mejor evolución de la enfermedad sino también una calidad de vida superior. El tratamiento con bomba es seguro y efectivo aún en niños pequeños; mantiene un adecuado control metabólico, disminuye la frecuencia de hipoglucemias graves y mejora la seguridad de los padres en el tratamiento. Todos los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 son candidatos adecuados para la utilización de este método. Es fundamental mantener el foco en la atención integral de esta población.

Se hace entonces necesario pensar que el paciente con DM1 merece la mejor calidad de atención posible, acompañada de estas tecnologías para garantizar su mejor evolución. Es importante mejorar la interfase paciente-tecnología y la accesibilidad disminuyendo los costos del tratamiento.

## REFERENCIAS

- Luijt Y, Devriess H, Zwinderman, K. *Diabetes Care* 36:3882-3887, 2013.
- Maahs D, Hofer S, Foster N. *Pediatric Diabetes*. 2014.15 (19) OAS. pp. 47.
- Willi-Edge. Sulli-Shashaj J. *Peditrics*. 2003.143(6):796-81.
- Pankowska E, Bazik M. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 52-58.
- Johnson S, Cooper M. *Diabetologia*. July 2013. DOI 10.1007/s00125-013-3007-9.

## CONFERENCIA: INNOVACIONES TERAPÉUTICAS Y TECNOLÓGICAS: ACCESIBILIDAD, IMPACTO Y EFECTIVIDAD

Dr. Juan José Gagliardino

El continuo desarrollo de nuevos medicamentos y tecnologías ha proporcionado una enorme ayuda para la dupla médico-paciente para el diagnóstico, control y tratamiento de enfermedades como la diabetes (DM) y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Esto ha traído aparejado un enorme crecimiento de los costos de atención para las entidades de financiamiento de salud pública y privada, que no siempre ha sido proporcional al beneficio que el mismo representa. Consecuentemente, éstas han incorporado un nuevo componente a los tradicionales criterios de atención y tratamiento: la ecuación costo-efectividad<sup>1</sup>, y diferentes países han desarrollado organizaciones especiales que la usan sistemáticamente para decidir la cobertura de nuevos medicamentos y tecnologías<sup>2,3</sup>.

Una prueba de su utilización es la evaluación del alcance de metas de tratamiento en personas con DM realizada en Estados Unidos a través del NHANES en el período 1999-2010<sup>4</sup>. En ese trabajo se demostró la disparidad en la magnitud de los cambios favorables y el correspondiente al incremento del gasto de atención y tratamiento.

Complementariamente, el incremento de los costos y la accesibilidad a nuevos medicamentos y tecnología plantea dilemas éticos y de equidad para el médico, las entidades de financiamiento y la sociedad en su conjunto.

El problema no es menor y requiere un análisis pormenorizado para definir una estrategia que contribuya a lograr una solución posible y equilibrada.

En nuestro país no es tan simple hacer este tipo de evaluaciones, pero en esta presentación -y utilizando información proveniente de diferentes fuentes- se trata de hacer una evaluación similar. Su objetivo es establecer un diagnóstico de situación como primera etapa para mejorarla, y optimizar el uso y la distribución equitativa de recursos para las personas con diabetes, el financiamiento de la salud y el beneficio de toda la comunidad.

## REFERENCIAS

1. Detsky AS, Laupacis A. Relevance of cost-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. *JAMA* 298 (2):221,2007.
2. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk>.
3. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *BMJ*. 329:224,2004.
4. Mohammed K Ali, et al. Achievement of Goals in U.S. Diabetes Care, 1999-2010. *N. Engl. J. Med.* 368:1613, 2013.

## SALÓN ATLÁNTICO A

16:30 A 18:00 HS.

### SIMPOSIO: NUEVAS INSULINAS, BIOSIMILARES Y PREMEZCLAS

Coordinadora: Dra. Marcela Moser

Secretaria: Dra. Zulema Stolarza

### PREMEZCLAS: VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Dr. León E. Litwak

Al igual que en otras partes del mundo, en nuestro país también se observa una “inercia prescriptiva” en el momento de iniciar el tratamiento con insulina (INS) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Entre otras barreras, tales como potenciales efectos adversos (hipoglucemias), incapacidad para auto-inyectarse, tiempo insuficiente para entrenar a pacientes o ausencia de guías prácticas para insulinar, surge como un freno muy claro la complejidad de este tratamiento<sup>1</sup>. Menos de un 50% de los pacientes con DM2 alcanza una HbA1c <7%, con una sola inyección basal de INS generalmente asociada a hipo y/o normoglucemiantes orales (HO). La otra mitad requiere de un esquema basal prandial, esquema que, indicado por las principales guías de tratamiento<sup>2</sup>, se logra combinando una INS o análogo de INS de acción intermedia o prolongada (NPH, glargina, detemir o degudec) con INS regular o análogo rápido aplicado en la comida principal (basal plus) o en el resto de las ingestas (basal/bolo), o bien utilizando con el mismo objetivo premezclas de insulina (NPL o NPA y análogos rápidos lispro y aspártica) en concentraciones de 25/75, 50/50 y 30/70 respectivamente. El uso de premezclas de INS ha demostrado ser igualmente efectivo para lograr los objetivos glucémicos con la ventaja de su simplicidad y aplicabilidad en pacientes con DM2 que tienen poco entrenamiento en el uso de INS. Diferentes trabajos demostraron similares resultados metabólicos combinando INS en forma separada o utilizando premezclas de INS en pacientes que no han logrado buen control con INS basales. Esto fue demostrado en trabajos publicados hace varios años<sup>3</sup> y refrendado en recientes comunicaciones<sup>4</sup>.

## REFERENCIAS

1. Gagliardino JJ, Costa Gil J, Faingold M, Litwak LE. Insulina y control de la diabetes en la Argentina. *Fuente G. Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73:520-528.
2. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *ADA/EASD Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
3. Trial Holman RR et al. *N. Engl. J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
4. Tinahones FJ, et al. Insulin lispro low mixture twice daily vs. basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 DM requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2014; february 2014, 2-8.

## SALÓN AMÉRICAS

16:30 A 18:00 HS.

### SIMPOSIO: COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES

Coordinador: Dr. José Pozzi

Secretaria: Dra. Marcela Giménez Rey

### MANEJO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Dr. Guillermo E. Umpiérrez

La cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia hiperglucémica más común en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Los criterios diagnósticos son una glucosa mayor de 250 mg/dl, pH sanguíneo menor de 7,30, bicarbonato menor de 18 mEq/l, y presencia de cuerpos cetónicos en orina o en plasma. El principal criterio para su diagnóstico es el aumento de cuerpos cetónicos -ácido acetoacético o beta-hydroxybutírico. Las causas precipitante varían en diferentes poblaciones. En Estados Unidos, la causa más frecuente es la falla de

adherencia al tratamiento con insulina, seguido de infecciones (neumonía e infecciones del tracto urinario), trauma, pancreatitis y otras situaciones médico/quirúrgico que resultan en un aumento de la resistencia a la insulina. La mortalidad en la última década ha disminuido a menos de 2% en adultos. Personas mayores de 65 años tienen un peor pronóstico debido a la presencia de co-morbididades.

El tratamiento agudo incluye la administración de fluidos y electrolitos, especialmente con soluciones salina y el reemplazo de potasio. La mayor cantidad de pacientes necesita de la administración de 6 a 10 litros de fluidos en las primeras 48 horas de tratamiento. El potasio debe de ser administrado entre 20 a 20 mEq/l por litro para mantener niveles sanguíneos entre 4 a 5,5 meq/L. Insulina regular por vía intravenosa es preferible en el hospital. Trabajos recientes han demostrado que la administración de insulinas análogas de acción rápida (lispro, aspart) por vía subcutánea cada 1 a 2 horas son tan efectivas que la administración intravenosa de insulina rápida. El tiempo promedio de tratamiento hasta la resolución de la CAD es de aproximadamente 10-12 horas. Resolución de la CAD se define como una glucosa < 250 mg/dl, bicarbonato > 18 mEq/l, pH > 7,30 y normalización del anion gap. Un nivel de beta-hydroxybutirato menor de 2 mmol también puede usarse como criterio de resolución de ketoacidosis. La administración de bicarbonato y fósforo, lo cual fue común en el pasado, es rara vez indicada en la práctica médica.

Todos los hospitales y cuartos de emergencia médicas deben tener un protocolo de tratamiento de ketoacidosis, pues se ha demostrado que disminuyen las complicaciones y mortalidad.

#### REFERENCIAS

- Umpiérrez GE, Jones S, Smiley D. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009, Jul; 32(7):1164-9.
- Kitabchi AE, Umpiérrez GE, Miles JM. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7):1335-43.
- Umpiérrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol*. 2003;2(2):95-108. Review.
- Umpiérrez GE, Cuervo R, Karabell A. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1873-8.

#### HIPOGLUCEMIAS Y ACCIDENTES RELACIONADOS

Dr. Nelson Rodríguez Papini

Para mantener la estabilidad de la glucemia entre 60-120 mg/dL interviene un complejo universo de actores hormonales, neurales y metabólicos. Para prevenir una hipoglucemia es necesario contar con: a) suficiente cantidad de sustratos glucogénicos endógenos; b) sistemas enzimáticos hepáticos funcionalmente activos, y c) un complejo hormonal de contrarregulación suficiente y normal. Existen cuatro hormonas que previenen la hipoglucemia: dos inmediatas (glucagón y catecolaminas) y dos mediatas (cortisol y STH).

En diabetes la llamada hipoglucemia iatrógena reconoce numerosos factores predisponentes y precipitantes, pero es sin dudas la "hipoglucemia no advertida" la más temida. La incidencia inicialmente es mayor en DM1, pero con el tiempo de avance de una DM2 los valores se aproximan<sup>1</sup>. En su génesis existen numerosos factores de riesgo, y entre las potenciales consecuencias de las hipoglucemias se encuentran la conspiración contra un buen control diabetológico, el deterioro de la calidad de vida, el posible deterioro cognitivo y/o demencia<sup>2</sup>, la predisposición a la enfermedad cardiovascular y muerte súbita, así como la precipitación de accidentes, fundamentalmente de tránsito, que por su potencial impacto y consecuencias son los que más llaman nuestra atención. Existe en Argentina una tendencia a negar el otorgamiento de Licencia de Conducir a los diabéticos sin una racionalidad que lo justifique. Encontramos fundamentos y razones para considerar su tratamiento y planteo de abordaje. Numerosos antecedentes internacionales señalan la diferente óptica con que se los plantean<sup>3</sup>. Plantearemos las reflexiones de un grupo de trabajo de la SAD que elaborará junto a FUNDAR un borrador, que requerirá su discusión futura por parte de profesionales y especialistas. Por último, se planteará el tratamiento y la prevención de la hipoglucemia como un deber ineludible del médico a cargo<sup>4</sup>.

#### REFERENCIAS

1. Donnelly P, et al. Population based data, 2008.
2. Jaffe, K. *JAMA-Internal Med*. 2013-173 (14) 1300-1306.
3. John E, Anderson, MD. Diabetes and driving. *Diabetes Care*, Friday, February 7, 2014.
4. Fanelli CG, et al. *Diabetes* 42:1683, 1993.

#### SALÓN TEATRO

16:30 A 18:00 HS.

## **SIMPOSIO: ETIOPATOGENIA Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)**

Coordinador: Dr. Sergio Rueda

Secretaria: Dra. Ángela Luongo

### **NUEVOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA**

Dr. Gerardo Elikir

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en nuestro país. La asociación entre colesterol y ECV está bien establecida, en especial entre el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el infarto agudo de miocardio y la enfermedad vasculoencefálica de grandes vasos.

El objetivo del tratamiento hipolipemiante es la reducción de las enfermedades relacionadas con las dislipidemias. Así, la razón más poderosa para utilizar fármacos hipolipemiantes se centra en disminuir la morbimortalidad total y la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiante debe basarse en el riesgo del paciente.

En los últimos años ha habido un drástico cambio respecto del diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. La proliferación de nuevas guías propone un escenario confuso.

Las nuevas guías de tratamiento del colesterol en adultos elaboradas por AHA/ACC propugnan el enfoque de identificar, sobre la base de la mejor evidencia disponible, aquellos que se estima serían beneficiados por un tratamiento basado en estatinas e indicarlas en dosis fijas a los pertenecientes de estos grupos: a) presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, principalmente patología coronaria y vasculoencefálica; b) presencia de diabetes mellitus; c) niveles muy elevados de c-LDL (>190 mg/dL); y d) riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en el futuro cercano. Dado que la relación más estrecha se observa entre los niveles de c-LDL y las enfermedades cardiovasculares de causa aterosclerótica, resulta evidente la simpleza y racionalidad del enfoque. Sin embargo, existen situaciones que se presentan en la práctica clínica que no están contempladas y que también requieren un tratamiento específico.

Debemos conocer las guías pero implementar sólo las recomendaciones más sensibles de acuerdo a nuestro criterio médico y a los recursos disponibles. En las situaciones en las que el uso de hipolipemiantes también podría ser razonable, se debe discutir con el paciente sobre los beneficios potenciales, la posibilidad de efectos adversos, las posibles interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente. El desarrollo exponencial de nuevos fármacos nos ha puesto en un lugar destacado para analizar las implicancias de nuestra tarea. Al momento de disponer de fármacos biológicos, habrá que considerar si los nuevos tratamientos son eficaces, seguros y afrontables por la comunidad donde nos desempeñemos.

#### **REFERENCIAS**

- Guía de prevención de las enfermedades cardiovasculares del Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en [www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000075cnt-2012-11-27\\_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000075cnt-2012-11-27_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf) (acceso 19 de agosto de 2014).
- Elikir G, Cuneo C, Lorenzatti A, et al. En nombre de la Sociedad Argentina de Lípidos. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. Disponible en [www.lipidos.org.ar](http://www.lipidos.org.ar).
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2012; 33:1635-1701.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

### **ROL DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA Y DEL COLESTEROL HDL EN LA ECV**

Dr. Fernando Brites

La hipertrigliceridemia (HTG) es una entidad compleja y heterogénea, tanto desde el punto de vista etiológico como al considerar las distintas lipoproteínas y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular involucrados. La HTG se puede generar por acumulación de quilomicrones y/o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), pero en estrecha asociación, suele haber disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), presencia de remanentes lipoproteicos (de quilomicrones y lipoproteínas de densidad intermedia, IDL), aumento de la proporción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, incremento de las proteínas procoagulantes, tales como el factor VII y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), que convierten a la HTG en una verdadera entidad aterotrombótica. Más aún, de manera subyacente a estos aumentos y disminuciones, se sucede una serie de modificaciones cualitativas y funcionales que afectan a todo el espectro lipoproteico.

Hace más de medio siglo se publicó el primer estudio que daba a conocer la estrecha relación entre la HTG y la enfermedad de las arterias coronarias. A través de los años, este concepto fue ampliamente debatido, existiendo muchas controversias respecto si su papel en la aterogénesis se debía más al descenso de las HDL, que al incremento en los niveles de triglicéridos per se. Posteriormente aparecieron distintas publicaciones reafirmando a la HTG como un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria e incluso la vincularon no sólo a la mayor incidencia, sino además a la progresión de la enfermedad cardiovascular.

En particular, en la diabetes tipo 2, la dislipemia se caracteriza por presencia HTG (en ayunas y postprandial) asociada a disminución de los niveles plasmáticos de colesterol-HDL y a predominio de LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas. Las alteraciones en las vías de señalización de la insulina, el aumento de la concentración de ácidos grasos circulantes y la inflamación de bajo grado resultan determinantes en la génesis del síndrome de hipertrigliceridemia. A todo ello se suman distintas alteraciones más sutiles en las HDL y en cada una de sus subfracciones. Así, se han descrito modificaciones de la composición química, tanto lipídica como apoproteica, del tamaño, de la rigidez superficial y de sus distintas funciones antiaterogénicas como ser la capacidad para promover el eflujo de colesterol celular, inhibir los procesos inflamatorios e impedir la oxidación de las LDL en la pared arterial, entre otras.

#### REFERENCIAS

- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-635.
- Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2014;103:341-349.

#### UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES TEMPRANOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Dr. Ricardo Esper

El endotelio vascular cubre internamente el árbol arterial con células que funcionan como receptoras-efectoras, censan toda alteración físico-química de su entorno y lo corrigen remodelando el vaso o liberando sustancias adecuadas para mantener la homeostasis del medio. Cuando pierde esta capacidad se dice que existe disfunción endotelial.

Los productos oxidantes son consecuencia del metabolismo aeróbico normal que genera sustancias altamente reactivas, pero en situaciones normales son balanceadas por un eficiente sistema antioxidante que neutraliza y previene los daños oxidativos. Cuando es superado, sobreviene un estado de stress oxidativo, que tiene efectos deletéreos en las funciones celulares. Todos los factores de riesgo cardiovascular provocan stress oxidativo.

El stress oxidativo libera citocinas proinflamatorias que facilitan el ingreso de moléculas lipídicas y leucocitos en la íntima arterial conformando las estrías grasas, posibilita la migración de células musculares lisas que se modulan de contráctiles a secretoras liberando colágeno y proteoglicanos que la cubre y genera la placa ateromatosa. Si la inflamación continúa, facilita la rotura de la cubierta fibrosa y el contacto de su contenido trombogénico con la corriente sanguínea, la cual se ha tornado menos trombolítica, y se produce un trombo que, de acuerdo al grado de obstrucción arterial, provocará isquemia o infarto.

Los pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como 2, presentan exacerbación de las oxidaciones tisulares, que a su vez se incrementan con la adición de los factores de riesgo cardiovascular, condiciones que unidas agravan las posibilidades de padecer accidentes vasculares. La hiperglucemia causa glucosilación de proteínas y fosfolípidos y aumenta el stress oxidativo intracelular. Los reactivos no enzimáticos, los derivados de base Schiff, los llamados Amadori y los de glucosilación precoz son inicialmente químicamente reversibles, pero progresivamente se transforman en productos estables, muchos de ellos de larga vida e integrando colágenos, que continúan generando oxidación tisular creando un círculo vicioso prácticamente irreversible.

La íntima relación entre aterosclerosis coronaria y diabetes ha formulado la hipótesis que ambos padecimientos comparten antecedentes comunes. La ateromatosis de los grandes vasos suele preceder la aparición de la diabetes, sugiriendo que más que una complicación de la misma comparte antecedentes genéticos y epigenéticos.

**SALÓN DAUPHIN**  
16:30 A 18:00 HS.

#### SIMPOSIO: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Coordinadora: Dra. Gloria Viñes

Secretaria: Dra. Alejandra Nepote

## CLÍNICA DE LA ERC

Dra. Alicia Elbert

Debemos considerar los cambios que hemos observado tanto en la clínica como en la fisiopatología y en el tratamiento de la nefropatía por diabetes en la última década.

En la clínica deberíamos adaptar dichos cambios aplicando la nueva clasificación de enfermedad o insuficiencia renal, y analizar los factores de riesgo que colaboran en su aparición y progresión, así como los cambios incorporados por la presencia de la enfermedad renal. En los últimos datos del INCUCAI, se señala que la tasa de mortalidad en tratamiento sustitutivo en los pacientes con diabetes ha disminuido a pesar de lo cual es todavía significativamente más elevada que la de los pacientes con patología renal de otras etiologías. En los datos de nuestro país, al observar los pacientes con enfermedad renal crónica al ingreso de tratamiento sustitutivo, podemos apreciar que existe un alto porcentaje de hipertensión, anemia, desnutrición así como de otras complicaciones asociadas, que deberían ser abordadas más intensamente desde el inicio de la diabetes para que puedan acceder en mejores condiciones al tratamiento de trasplante. Abordaremos algunos factores presentes más allá de la diabetes (obesidad, dislipemia, anemia, nefrotóxicos, etc.), así como las normas para su abordaje y tratamiento.

### REFERENCIAS

- U.S. Renal Data System: USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013. [<http://www.usrds.org/atlas.aspx>].
- Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014, May 21; 34(3):302-16.

## DROGAS ANTIDIABÉTICAS EN LA ERC

Dra. Lina Capurro

La asociación de diabetes con enfermedad renal (ER) o tratamiento dialítico (HD) determina aspectos particulares para el tratamiento de esta patología.

En estas situaciones se deben considerar objetivos de control glucémico individualizados, se debe priorizar la mayor incidencia de hipoglucemias observadas y es importante evaluar además del peso corporal, la condición nutricional de los pacientes. Aunque la HbA1c, la fructosamina y la albúmina sérica glucosilada se asocian con riesgo de mortalidad por toda causa, se debe considerar que estas determinaciones no son confiables para el control glucémico y la decisión terapéutica en pacientes ER en estadios 3 a 5. En etapa de tratamiento sustitutivo, existen controversias sobre la utilidad de su medición como parámetro fidedigno de evaluación metabólica, ya que el valor hallado puede ser subestimado o sobreestimado por interferencia con parámetros no relacionados con los niveles de glucemia. Sin embargo, su utilización como método complementario del automonitoreo glucémico puede tenerse en cuenta en casos en los que se desea evaluar a una población, no siendo tan preciso para el tratamiento individual.

Con relación al tratamiento, se debe destacar que las modificaciones farmacocinéticas de las drogas antidiabéticas en las distintas etapas de la ER condicionan la modalidad terapéutica. Aunque en general la insulina y los análogos son las drogas más utilizadas, distintos agentes orales pueden emplearse (con o sin adecuación de las dosis habituales) incluso en HD. Se debe subrayar que en estudios recientes se ha demostrado que los inhibidores de DPP-4 pueden proporcionar renoprotección como un efecto adicional e independiente de la reducción de la glucemia.

### REFERENCIAS

- Rajesh Garg MD, Mark E, Williams MD. Diabetes management in the kidney patient. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97: 135-156.
- Update of the KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation. 2012.
- Shafi T, Sozio S, Plantinga L, et al. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2013; 36:1522-1533.
- Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014; 63:2120-2131.

## SALÓN ATLÁNTICO B

16:30 A 18:00 HS.

## **SIMPOSIO: FUNDAMENTOS DE LA NECESIDAD DE LA EDUCACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES Y SUS FAMILIARES**

Coordinadora: Dra. Marta Molinero de Ropolo  
Secretaria: Dra. M. del Carmen Basbus

### **EVIDENCIAS INTERNACIONALES DEL IMPACTO DE LA EDUCACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE ATENCIÓN**

Dra. Liliana Trífone

La educación es una de las claves para el manejo efectivo y el cuidado de la diabetes. No sólo es importante en el debut de la enfermedad cuando se brindan al paciente y su familia los conocimientos básicos para su control, sino a lo largo de la vida con especial atención en el automanejo y en la prevención de las complicaciones.

La educación debe comprometer a todo el grupo familiar, dado que la diabetes requiere cambios en el estilo de vida. Hay estudios que demuestran que la terapia cognitiva conductual y el entrenamiento en diabetes mejoran la calidad de vida. Además, existen evidencias de que la educación intensiva por especialistas y equipos multidisciplinarios, con inclusión de alguna forma de psicoterapia o enfoque social, es efectiva y se asocia con disminución del uso de los sistemas de salud. ¿Cuáles son las evidencias internacionales en evaluar tratamiento, educación y calidad de vida? Uno de los estudios pionero en este tipo de análisis internacional, posterior al DCCT, fue el Hvidore Study en 18 países entre 1994 y 1998, que analizó la calidad de atención y si el mejor control metabólico se asociaba con mejor calidad de vida. En el año 2001 se originó el estudio global DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs; Diabetes, Actitudes, Deseos y Necesidades) que evaluaba las barreras psicosociales para la salud óptima y calidad de vida en diabetes. Al poco tiempo, en el año 2008, se inició con el mismo objetivo DAWN Youth, para jóvenes con diabetes. En el año 2011 se desarrolló el proyecto SWEET (Working to Create Centres of Reference) que a través de ISPAD trató de evaluar cómo se emplean las guías de tratamiento y educación de consenso en centros pediátricos de referencia y medir su impacto en la calidad de atención médica y calidad de vida de los jóvenes con diabetes.

Finalmente, en el año 2012, se inició el estudio llamado TEENs, multinacional, observacional y transversal sobre control glucémico y calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes. Entonces la pregunta es: ¿qué necesitamos conocer para entender mejor cómo tratar a los jóvenes con diabetes tipo 1? Necesitamos conocer cómo exactamente viven su enfermedad y de qué manera son asistidos por el equipo especializado en centros de referencia. El objetivo de la mayoría de los estudios es examinar el modo en que los factores clínicos -como el control glucémico y otros como los emocionales- pueden impactar en la calidad de vida, particularmente de estos grupos vulnerables como los niños y adolescentes con diabetes.

### **REFERENCIAS**

- The SWEET group. Better control in pediatric and adolescent diabetes: working to create centres of reference. *Pediatr. Diabetes* vol. 13:(suppl 16), 2012.
- Cameron FJ, de Beaufort C, et al. Lessons from the Hvidore International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr. Diabetes*. 2013 Nov; 14 (7):473-80.
- Peyrot M, Burns KK, Davies M, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs 2(DAWN2™): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013;99: 174-84.

### **NECESIDAD Y BENEFICIOS DE INCLUIR PSICÓLOGOS EN EL EQUIPO EDUCATIVO**

Lic. María Macías

Existe evidencia que las intervenciones educativas en niños y adolescentes con diabetes tienen un modesto beneficio en el control glucémico y un fuerte efecto en los resultados o consecuencias psicosociales<sup>1</sup>.

El segundo estudio DAWN2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) concluyó que la diabetes tiene un impacto negativo en los miembros de la familia de personas con diabetes. Este estudio provee indicadores de referencia respecto de las necesidades psicosociales que pueden mejorar la vida de las personas con diabetes y sus familiares, y reveló que sólo el 23% de los sujetos estudiados participó en programas de educación diabetológica<sup>2</sup>.

Otro estudio sobre factores psicosociales de riesgo para cetoacidosis diabética no debut, halló que más del 60% de los pacientes que se internó y su grupo familiar, nunca asistieron al ciclo anual de educación diabetológica el año previo a la internación por cetoacidosis diabética, y el 34% había asistido a menos de la mitad del ciclo<sup>3</sup>.

Los factores psicosociales son la influencia que más afecta el cuidado y manejo de la diabetes. Trabajadores sociales y psicólogos deben formar parte del equipo de salud interdisciplinario<sup>4</sup>.

Para brindar un tratamiento personalizado es indispensable ocuparse, entonces, de la salud emocional de

los pacientes. La educación diabetológica debe ser adaptada y apropiada a cada individuo, a su edad y maduración. Los principios y prácticas de la educación en niños deben considerar la motivación: ¿qué necesita saber el paciente, qué desea aprender?; su contexto, es decir, ¿dónde y cómo vive? La actividad educativa debe centrarse en el paciente; debe resultar comfortable, confiable e interesante, significativa para él; los conceptos deben desarrollarse de manera escalonada, de lo simple a lo complejo, partiendo de las ideas previas de los pacientes, con técnicas interactivas, que incluyan ejemplos de la vida diaria y la resolución de situaciones problemáticas, orientadas por objetivos claramente definidos<sup>1</sup>.

La necesidad y los beneficios de incluir psicólogos en los programas educativos se evidencia en la bibliografía mundial; se confirma en la práctica cotidiana realizada en equipo, en el intercambio corriente entre las diferentes disciplinas involucradas en la atención de niños y adolescentes con diabetes, y en la demanda explícita de los padres respecto de la participación activa del profesional de la salud mental en los espacios educativos.

## REFERENCIAS

1. Swift P. Diabetes education in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (Suppl.12): 51-57.
2. Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt R, Willaing I, Hermanns N, Kalra S, Wens J, Puwer F, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs Second Study (DAWN2). Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabetes Medicine*. 2013; 778-788.
3. Macías ML, Barreiro I, Paz Povedano P, Sequeira E, Farah C, Giachero A, Montoya S, y col. Factores psicosociales de riesgo para la internación por cetoacidosis, posterior al diagnóstico de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes admitidos en un hospital público de Córdoba. 2008-2012. Estudio descriptivo retrospectivo. Fuente de financiamiento: Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
4. Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009;10 (Suppl.12): 175-184.

## SÁBADO 8

### SALÓN AMÉRICAS

10:00 A 11.30 HS.

## SIMPOSIO: CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTES CON DIABETES

Coordinadora: Dra. Juliana Mosciulsky

Secretaria: Dra. María Yuma

### INDICACIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Dra. Marianela Aguirre Ackermann

A la luz de las publicaciones, la tecnología y los rangos de seguridad quirúrgicos que han evolucionado exponencialmente, las indicaciones de a "qué paciente debería indicársele una cirugía bariátrica" son las mismas desde el Consenso NHI 1991:

- La decisión de utilizar la cirugía requiere evaluar la relación riesgo-beneficio en cada caso.
- Una cirugía deberá considerarse en un paciente bien informado y motivado, con aceptable riesgo quirúrgico. El paciente deberá ser capaz de participar de un tratamiento y seguimiento a largo plazo.
- Pacientes con IMC mayor a 40 son potenciales candidatos a la cirugía.
- Pacientes con IMC entre 35-40 podrán ser considerados candidatos a cirugía bariátrica si tienen comorbilidades (apnea de sueño, HTA, diabetes mellitus, etc.).

En 1996 publicaron una actualización del Consenso 1991 y agregaron un apartado sobre la cirugía en niños/adolescentes y enunciaron que desde 1991 han habido varias publicaciones demostrando que las cirugías en estos pacientes son bien toleradas y los resultados en pérdida de peso son de buenos a excelentes.

Los criterios de 1991 fueron aprobados también por el NHLBI en las Guías para el tratamiento de la obesidad de 1998, la ASMBS en 2004, ADA en 2006, entre otras organizaciones.

Trece años después del primer consenso 1991 (año 2004) otro grupo se reunió, a la luz de las guías del NIH, para realizar una actualización de las mismas. La ASMBS publicó en 2005 un nuevo Consenso en el que agregaron:

- La cirugía bariátrica es el tratamiento disponible más efectivo para la obesidad mórbida y puede resultar en mejoría o completa resolución de comorbilidades de la obesidad.

- Los tipos de procedimientos para cirugía de obesidad mórbida han aumentado desde 1991 siendo actualmente más seguros y eficaces.

- Los candidatos a cirugía bariátrica deberían haber intentado perder peso con tratamiento, pero no debería requerirse que se complete una terapia formal convencional como una condición previa para la operación.

- La cirugía bariátrica debería ser considerada en adolescentes obesos mórbidos.

Específicamente en personas con diabetes tipo 2, la indicación de una cirugía bariátrica con el objetivo de la remisión de la diabetes debería hacerse teniendo en cuenta: la duración de la diabetes, la reserva pancreática, la utilización o no de insulina como tratamiento previo y el mejor control de la glucemia previo.

## REFERENCIAS

- Gastrointestinal Surgery for severe obesity. NIH Consensus Statement Online 1991 Mar 25-27; 9(1):1-20
- Buchwald H. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers surgery for obesity and related diseases 1 (2005) 371-381 2004 ASBS, Consensus Conference.
- De María E. Bariatric surgery for morbid obesity. N. Engl. J. Med. 2007;356:2176-83.
- Wang GF. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. Obes. Surg. 2014.

## PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA BARIÁTRICA: ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO

Dra. Susana Gutt

La cirugía bariátrica laparoscópica es un procedimiento eficaz y seguro que ha demostrado ser el tratamiento más efectivo para la obesidad mórbida, cuyo éxito dependerá de una serie de factores.

La obesidad mórbida se asocia con numerosas enfermedades que también comprometen la salud, y la cirugía también conlleva riesgos y complicaciones. Requiere de un equipo con gran dedicación en la atención de estos pacientes y de una completa comprensión de su parte sobre los alcances de la cirugía. El equipo multidisciplinario se compone de cirujanos bariátricos, profesionales del área clínico-nutricional, anestesistas expertos en cirugía bariátrica, con protocolos preestablecidos que aseguran mejores resultados con menos complicaciones.

El equipo multidisciplinario debe considerar el tratamiento de la enfermedad en el contexto de un "programa de tratamiento," contando con los recursos necesarios para atender a pacientes complejos que pueden presentar falla cardiopulmonar, complicaciones nutricionales y quirúrgicas. La atención de estos pacientes requiere un equipo preparado para contener todos los aspectos de la atención: médicos, enfermeras, licenciados en nutrición, kinesiólogos y psicoterapeutas, sumado a la infraestructura adecuada para aquellos con alto peso corporal.

Es necesaria la participación activa de los pacientes desde el período preoperatorio; se les deben explicar las características del tratamiento, así como sus familiares deben comprender la necesidad de modificar el estilo de vida para asegurar los mejores resultados posibles.

La selección del paciente incluye el compromiso de las partes involucradas así como la evaluación clínico-nutricional, psiquiátrica, cardiopulmonar y hematológica, el estado de la función hepática, renal y gastrointestinal, y la función endocrina (tiroidea, suprarrenal, pancreática). Frente a cualquier otra patología detectada en el examen clínico, el profesional podrá realizar interconsultas especializadas; se debe recordar que el incumplimiento de la sistemática de evaluación previa, la depresión no tratada, los trastornos de la personalidad y las enfermedades mentales mayores pueden resultar una contraindicación para la cirugía.

El equipo multidisciplinario tendrá en cuenta que una evaluación cuidadosa y una buena selección del paciente candidato al abordaje quirúrgico favorecen el éxito de esta terapéutica.

## REFERENCIAS

- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y. Interdisciplinary european guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes. Surg. (2014) 24:42-55.
- Obesity surgery principles and practice. Cid Pitombo, MD, PhD, TCBC (Editor-in-Chief), et al. Editorial Mc Graw Companies Inc. Hill, 2008, New York, USA.
- Advanced bariatric and metabolic surgery. Edited by Chih-Kun Huang. First published February, 2012. Printed in Croatia. A free online edition of this book is available at: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com).
- Sabowitz BN, Schmidt SL, Bays HE. American Society of Bariatric Physicians - Obesity Algorithm 2013-2014. [www.obesityalgorithm.org](http://www.obesityalgorithm.org).

## MODIFICACIONES METABÓLICAS Y NO METABÓLICAS POST CIRUGÍA BARIÁTRICA

Dra. Susana Fuentes

La obesidad conduce a cambios en el metabolismo y factores inflamatorios que inducen resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La pérdida de peso se acompaña de mejoras en el control metabólico pero lamentablemente el enfoque clínico, por lo general, no promueve la pérdida de peso sostenida en obesidad

severa. En contrapartida, la cirugía bariátrica se asocia con pérdida de peso a largo plazo y disminución de la mortalidad global.

En una revisión sistemática, Buchwald et al. informaron que la diabetes tipo 2 se mejora o resuelve en el 86,6% de los pacientes a dos años después la cirugía bariátrica. Esta muy elevada tasa de remisión de la diabetes después de bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) se produce demasiado rápido como para ser explicado sólo por el descenso de peso, lo que sugiere que este procedimiento puede tener un profundo impacto en la homeostasis de la glucosa más allá de la pérdida de peso. En parte, la mejora de la diabetes, después de la cirugía bariátrica, se relacionó con la modulación de la producción de hormonas gastrointestinales vinculada con la producción de insulina.

- El impacto de los procedimientos de cirugía bariátrica sobre el desarrollo, la resolución o la exacerbación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un tema de debate. Aproximadamente el 70% de los pacientes logra mejoría o resolución de los síntomas en un año después de BGYR.

- La pérdida de peso, ya sea por un programa de modificación intensiva del estilo de vida o una operación bariátrica, mejora la hipertensión y la dislipidemia relacionada con la obesidad.

- La pérdida de peso a través de la modificación de hábitos de vida o de la cirugía bariátrica reduce el índice de apnea/hipopnea (IAH, el número de apneas e hipopneas por hora de sueño).

- Los estudios de observación, después de la cirugía bariátrica en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), mostraron una mejoría histológica en la esteatosis, disminución de la inflamación, y mejora en la fibrosis en la mayoría de los pacientes.

- Los estudios prospectivos y revisiones reportan una tendencia general para pacientes con trastornos psicopatológicos para mejorar o normalizar después de la cirugía bariátrica.

## REFERENCIAS

- Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 2010; 251:399.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes -3-Year Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2014.
- Jamal M, Wegner R, Heitshusen D, et al. Resolution of hyperlipidemia follows surgical weight loss in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery: a 6-year analysis of data. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2011; 7:473.
- Chavez Tapia NC, Tellez Avila FI, Barrientos Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; CD007340.

## SALÓN ATLÁNTICO A

10:00 A 11.30 HS.

## SIMPOSIO: PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

Coordinador: Dr. Julio Bragagnolo

Secretaria: Dra. Julia Migueles

## ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN EL NIÑO Y EN EL ADOLESCENTE

Dra. Gabriela Krochik

El desarrollo de la neurocognición es un fenómeno complejo que comienza en la etapa intrauterina y extiende su período de evolución más allá de la segunda década de vida. Durante la infancia y la adolescencia se producen cambios dramáticos en el metabolismo del cerebro coincidentes con la proliferación neuronal inicial y el fenómeno de poda posterior de las sinapsis hasta lograr el neurodesarrollo completo del adulto. El cerebro obtiene su energía casi exclusivamente a partir de la glucosa. Su demanda alcanza la del adulto a los dos años y la duplica a los 10 años, disminuyendo gradualmente la misma hasta alcanzar la del adulto nuevamente en la segunda década.

Aunque las oscilaciones glucémicas son sucesos raros en individuos normales, ocurren comúnmente en pacientes con diabetes tipo 1 debido a la disfunción de la respuesta periférica de glucosa-insulina-glucagón presentada por estos pacientes, y a las dosis de insulina exógena que imitan imperfectamente la fisiología normal. Las glucemias extremas en diabetes pueden ocurrir a cualquier edad, pero la hiperglucemia es característica de la etapa anterior al diagnóstico y durante la adolescencia, mientras que las hipoglucemias severas se producen más frecuentemente en niños pequeños o en aquellos con control glucémico más estricto.

La co-ocurrencia de estos eventos con el proceso de neurodesarrollo puede interactuar produciendo

diferentes efectos tanto anatómicos como funcionales<sup>1,2,3</sup>. La comprensión de las bases neurobiológicas de estas diferencias cognitivas en los niños aún es limitada.

Si existen períodos críticos de tiempo en los que el cerebro es particularmente vulnerable a la hipoglucemia severa o a la hiperglucemia, su conocimiento es fundamental para abordar estrategias racionales de tratamiento definiendo períodos en los que el control glucémico debe ser estricto para asegurar un neurodesarrollo normal.

## REFERENCIAS

1. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes* 2011; 60: 3006-3014.
2. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J, et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 581-589.
3. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009; 32: 445-450.

## EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DCCT/EDIC

Dra. Mabel Ferraro

El rol de la hiperglucemia en el desarrollo de complicaciones microvasculares se demostró de manera concluyente con los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

El control metabólico inicial es importante en la llamada "memoria metabólica"; y el Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) demostró que los individuos del DCCT del grupo intensificado, aún retornando a su control metabólico habitual, tenían mejor evolución que el grupo convencional en relación con las complicaciones micro y macrovasculares<sup>1</sup>.

Estudios en animales y humanos sugieren que ciertos pasos bioquímicos y el estrés oxidativo pueden tener efectos en genes y proteínas implicados en la producción de complicaciones a largo plazo<sup>2</sup>.

En cuanto a la variabilidad glucémica, Kilpatrick E sostiene -basado en datos del DCCT- que dicha variabilidad no juega un rol importante en el desarrollo de microangiopatía, y cree que el elemento más deletéreo es la exposición sostenida del endotelio y los tejidos a la hiperglucemia, aspectos que serán discutidos durante la exposición<sup>3</sup>.

Por el contrario, Monnier M sostiene que los picos y valles postprandiales e interprandiales son elementos activadores del estrés oxidativo<sup>4</sup>.

La producción de radicales libres se incrementa durante el período postprandial y las oscilaciones glucémicas influyen en la expresión de factores de crecimiento profibrótico y proteínas de la matriz extracelular.

Creemos que tanto la hiperglucemia evidenciada por la HbA1c como la variabilidad son factores importantes en el desarrollo de complicaciones crónicas. La infancia y adolescencia se caracterizan por su variabilidad, con cambios bruscos con relación al crecimiento, el desarrollo y la personalidad.

Importantes estudios poblacionales como el SWEDIABKIDS en consonancia con el EDIC encontraron que el control metabólico de los primeros meses posteriores al diagnóstico de DM1 en niños correlacionó con la frecuencia de complicaciones crónicas en adultez temprana<sup>4</sup>.

## REFERENCIAS

1. The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Study Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003; 290:2159-2167.
2. Cooper P. Metabolic memory: implications for diabetic vascular complications. *Pediatric Diabetes* 2009; 10:343-346.
3. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-1490.
4. Monnier M, Colette C. Glycemic variability. Should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31:S150-154.
5. Samuelsson U. A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood. A pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 229-235.

## ÚLTIMOS APORTES DEL ESTUDIO UKPDS

Dr. Manuel Luis Martí

El United Kingdom Prospective Diabetes Study, conocido más por las siglas UKPDS, es una investigación destinada a determinar el efecto del control intensivo de la glucemia sobre la incidencia de las complicaciones de la diabetes y, como segundo objetivo, observar diferencias con distintos tratamientos. Se agregó, además, el estudio sobre la hipertensión arterial.

El trabajo se organizó a fines de la década de 1970, dirigido por Robert Turner y colaboradores en Oxford. Se consideraron más de 7.600 sujetos para ser incluidos en el estudio, en 23 centros del Reino Unido, de los cuales 5.102 tomaron parte del mismo, con un seguimiento medio de 10 años entre 1977 y 1991.

Los sujetos fueron randomizados para recibir terapia convencional o intensiva. En los de terapia convencional, la intención era mantener a los pacientes asintomáticos con una glucemia plasmática en ayunas menor a 15 mmol/l (270 mg%); en los de tratamiento intensivo, la glucemia en ayunas era de 6 mmol/l (108 mg%).

Cuando la dieta sola era insuficiente, los pacientes eran randomizados a sulfonilureas o insulina; en los obesos se utilizaba la metformina, cuando algún tratamiento fracasaba se empleaban combinaciones.

Los puntos finales fueron: "cualquier punto final relacionado con diabetes" que incluía complicaciones micro o macrovasculares y "muerte relacionada con diabetes".

Los resultados demostraron que el tratamiento intensivo con una HbA1c de 7% disminuye la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía, en comparación del tratamiento convencional con una HbA1c de 7,9%.

Cada punto de reducción de la HbA1c disminuye un 35% las muertes relacionadas con diabetes, 7% de las muertes debidas a cualquier causa y 18% en la incidencia de infarto. Hubo una relación continua entre el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la glucemia.

Con respecto a la presión arterial, la recomendación que surgió es que debe mantenerse a 130/85 mm de HG, con reducciones del riesgo de ACV del 24 al 56%.

No hubo diferencias entre el tratamiento insulínico y el de sulfonilureas.

El estudio demostró que un tratamiento enérgico de la diabetes tipo 2 y de la hipertensión arterial reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes diabéticos.

En 1997 los enfermos fueron dados de alta y remitidos a su médico de cabecera pero fueron controlados anualmente durante cinco años y mediante un cuestionario los siguientes cinco años. A los 10 años, las diferencias en las complicaciones de la diabetes y las complicaciones microvasculares se mantuvieron entre los grupos, a pesar de no haber diferencias con respecto a las cifras de glucemia.

En el grupo que había recibido tratamiento intensivo, hubo un 15% menos de infarto de miocardio y un 13% menos de mortalidad total. No hubo diferencias en los accidentes cerebrovasculares y en la enfermedad vascular periférica.

Los beneficios de una intervención precoz sobre la glucemia y la hipertensión arterial perduran en el tiempo a pesar de desaparecer las diferencias del control entre los grupos.

## REFERENCIAS

- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetic patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998: 352-854-865.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br. Med. J.* 1998; 317: 703-713.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews OR, Neil HA. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577-1589.

## ÚLTIMOS APORTES DE LOS ESTUDIOS ADVANCE, VADT Y ACCORD

Dr. Cristián Suárez Cordo

Los estudios Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) constituyen tres de los más importantes trabajos relacionados con la diabetes mellitus de la última década.

Con un N combinado total de 22 mil sujetos, evaluaron el impacto de la reducción de la glucemia sobre los eventos cardiovasculares en personas con diabetes mellitus tipo 2. Si bien el control intensificado no redujo claramente el riesgo de eventos cardiovasculares, los subanálisis y últimos reportes de dichos estudios demostraron algunos conceptos interesantes.

Informes recientes del ADVANCE mostraron que la proteína C reactiva, el fibrinógeno y la interleukina 6 (IL-6) se asociaron con incremento del riesgo de eventos macrovasculares y muerte, pero sólo la IL-6 fue un predictor independiente de estos eventos. También la variabilidad glucémica entre visitas durante el estudio demostró relación tanto con complicaciones micro como macrovasculares.

Luego de ajustar distintas variables en el estudio VADT, se informó que el riesgo de progresión de retinopatía diabética (RD) se incrementó un 30% por cada 1% de aumento de la HbA1c. En relación a la incidencia de RD, llamó la atención el comportamiento bifásico según la edad al comparar población joven o mayores de

70 años. La reserva de función pancreática fue un factor de riesgo inverso para la progresión de RD.

Un subestudio del VADT mostró mejoría de gran parte de los factores de riesgo lipídicos y de subfracciones lipoproteicas en la rama intensificada de control glucémico, detectando que el fracaso en reducir los eventos cardiovasculares sucede a pesar de generar cambios favorables en algunos de los factores de riesgo clásicos.

Al comparar los subgrupos etéreos del estudio ACCORD, se observó que en la rama de control glucémico intensivo, los participantes menores de 65 años tenían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad total, mientras que en los mayores de 65 años el efecto fue neutro. Se observó un rango mayor de hipoglucemias en el grupo de mayor edad, tanto para el tratamiento standard como el intensificado.

Se describió una reducción paradójica del HDL colesterol en el grupo que recibió fenofibrato más tiazolidinedionas en el ACCORD LIPID Trial, y hubo controversias en las interpretaciones de este estudio en cuanto al beneficio de la terapia con fenofibrato.

Se describió recientemente que habría una asociación entre retinopatía diabética y declinación cognitiva.

## REFERENCIAS

- Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. Review article. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14 (Suppl.1): 20-29, 2012.
- Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2014, Mar, 37 (3): 634-43.
- Linz PE, Lovato LC, Byington RP. Paradoxical reduction in HDL-C with fenofibrate and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes: the ACCORD LIPID Trial. *Diabetes Care* 2014, Mar, 37 (3): 686-93.
- Downing NS, Cheng T, Krumholz HM. Descriptions and interpretations of the ACCORD-LIPID Trial in the news and biomedical literature: a cross-sectional analysis. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul; 174 (7): 1176-82.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014, Jun; 37(6): 1721-8.
- Azad N, Agrawal L, Emanuele NV. Association of blood glucose control and pancreatic reserve with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* (2014) 57:1124-1131.
- Koska J, Saremi A, Bahn G. The effect of intensive glucose lowering on lipoprotein particle profiles and inflammatory markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*, Vol. 36, August 2013.

## SALÓN DAUPHIN

10:00 A 11.30 HS.

## SIMPOSIO: UTILIDAD DEL LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES Y SUS COMPLICACIONES

Coordinador: Dr. Guillermo Alzueta

Secretaria: Dra. María Laura Pomares

### HbA1c PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

Dra. Gabriela Ruibal

La concentración de hemoglobina glicosilada, HbA1c, refleja el promedio de glucemia de los últimos dos a tres meses y se ha usado como herramienta insustituible a la hora de evaluar el control glucémico a largo plazo. Fue recién luego de la publicación del estudio DCCT en 1983 cuando la estandarización de su medida se convirtió en un importante objetivo internacional para el equipo de salud. En la actualidad la HbA1c se encuentra en una etapa avanzada de armonización, en particular en países desarrollados.

El diagnóstico de diabetes mellitus clásicamente se basó en los niveles de glucosa en ayunas o luego del test de tolerancia oral a la glucosa. Recientemente la Asociación Americana de Diabetes incluyó el uso de la determinación de HbA1c como herramienta diagnóstica de esta enfermedad que presenta características epidémicas, basándose entre otros en el nivel de estandarización alcanzado mundialmente por esta determinación.

¿Cuáles serían las potenciales ventajas del uso de HbA1c? Posee sustancialmente menor variabilidad biológica, menor inestabilidad preanalítica, no es necesario ayuno al momento de la toma de muestra, relativamente no afectada por modificaciones agudas en los niveles de glucosa, estandarizada y alineada a los resultados obtenidos por el DCCT/UKPDS. Evaluemos las desventajas: diferente performance si usamos mismo *cut-points* en diversas poblaciones (por ejemplo, embarazo, adultos mayores, diferencias interraciales, etc), riesgo de sobrediagnóstico en individuos con deficiencia de hierro así como en aquellos genéticamente predispuestos a hiperglicación, error diagnóstico en pacientes con incremento del recambio de glóbulos rojos. Además tendremos dificultades diagnósticas en pacientes con falla renal, portadores de hemoglobinopatías o grandes consumidores de alcohol.

En nuestro país su uso masivo se ha dificultado por algunas otras razones locales, el alto costo de la

HbA1c frente a la glucemia, la logística particular que requiere que a pesar de todo el paciente deba acceder al laboratorio por la mañana aún sin requerir ayuno, la cantidad (si bien cada vez son menos) de métodos aún en uso que miden HbA1 en vez de HbA1c.

Sopesando los pro y los contra, y teniendo en cuenta las consideraciones pre y post analíticas y las condiciones necesarias que debe requerir el paciente para su uso diagnóstico, la HbA1c puede ser una herramienta útil a la hora de contribuir al diagnóstico de diabetes mellitus.

## DETERMINACIÓN DE INSULINA Y PÉPTIDO C

Dra. Florencia Aranguren

Son múltiples las pruebas de laboratorio que se utilizan para diagnosticar y tratar a los pacientes con diabetes mellitus (DM). La calidad de la evidencia científica que apoya el uso de las mismas varía sustancialmente.

Desde el punto de vista analítico y biológico existen diferencias muy claras entre dosar insulina y péptido c.

La insulina posee una vida media de 3 a 5 minutos, su extracción hepática es de aproximadamente el 50% y su *clearance* periférico es variable. En cambio, el péptido c posee una vida media de 20 a 30 minutos, su extracción hepática es mínima y el *clearance* periférico del mismo es constante.

Ambas determinaciones son ampliamente solicitadas en la práctica diaria por todo tipo de especialistas. Sin embargo, las situaciones clínicas en las cuales son de utilidad real son puntuales.

Con fines diagnósticos es fundamental la determinación del péptido c:

- En el diagnóstico diferencial entre una diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) de presentación ambigua.
- En el diagnóstico diferencial entre algunos tipos de MODY y la DM1.

Sin embargo, en términos generales dicha diferenciación puede realizarse con la clínica y el interrogatorio. Con fines terapéuticos, no existen recomendaciones para su dosaje. El dosaje de insulina para determinar el riesgo cardiovascular no posee indicación clínica. La solicitud del HOMA sólo debe realizarse con fines de investigación.

## REFERENCIAS

- Wallace TM, et al. Use and abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004, 27:1487-1495.
- Sacks DB, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011, 34:e61-e99.
- Jones AG, et al. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2013, 30: 803-817.

## DETERMINACIONES INMUNOLÓGICAS

Dra. Silvina Valdéz

Aunque la diabetes mellitus tipo 1 (DT1) fue considerada una enfermedad pediátrica, aproximadamente una cuarta parte de las personas afectadas es diagnosticada en edad adulta. Asimismo, la tasa de diabetes tipo 2 (DT2) se ha intensificado exponencialmente en niños desde principios de 1990, debido a la epidemia mundial de obesidad. El aumento simultáneo en la incidencia de DT1 y DT2 ha dado lugar a un considerable solapamiento en las poblaciones de pacientes y ha generado un cambio de paradigma para estas enfermedades antes fácilmente distinguibles. Por otra parte, pacientes adultos considerados originalmente con DT2 pueden ser portadores de Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA).

El diagnóstico preciso de los distintos tipos de diabetes posibilita la implementación del tratamiento adecuado en forma oportuna. De esta manera es posible retrasar la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad, impactando fuertemente en los beneficios para el paciente, así como en la reducción de los costos sociales de la diabetes. La detección de los autoanticuerpos (marcadores) es importante para apoyar el diagnóstico precoz de las formas de diabetes con componente autoinmune.

En la década de 1970, el screening para la determinación de autoanticuerpos asociados a DT1 mediada por inmunidad se limitaba a la detección, por medio de inmunofluorescencia indirecta, de anticuerpos dirigidos hacia antígenos de los islotes pancreáticos (ICA). Luego de un período de identificación y secuenciación de los principales autoantígenos involucrados (insulina, glutamato decarboxilasa, tirosina fosfatasa IA 2 y la isoforma 8 del transportador de zinc), la tecnología recombinante permitió la evaluación quasi-cuantitativa de los autoanticuerpos específicos respectivos (IAA, GADA, IA-2A y ZnT8A). El método de referencia para la detección de cada uno de los marcadores es el ensayo de unión de radioligando (RBA). El RBA es un ensayo en fase fluida que utiliza bajo niveles de antígenos marcados con <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S-metionina o <sup>35</sup>S-cisteína (trazador). Las señales por encima del valor de corte son empleadas habitualmente como criterio de positividad, sin embargo se ha sugerido que la combinación de la afinidad y título de anticuerpos específicos mejora signifi-

cativamente la sensibilidad, especificidad y concordancia entre laboratorios de la medición de marcadores.

Dado que la determinación de los marcadores en la práctica clínica ha aumentado, se hace necesaria la implementación de los mismos en laboratorios de rutina. Sin embargo, las pruebas para detección de los marcadores de autoinmunidad son de alto costo e inaccesibles a regiones de limitados recursos. En este sentido, distintos grupos se encuentran abocados al desarrollo de plataformas bioquímicas para la detección simultánea y sensible de los principales marcadores de autoinmunidad. La incorporación de inmunoensayos, de bajo costo y baja complejidad operativa, ampliará las bases analíticas para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la diabetes mellitus autoinmune, representando ello una alternativa socialmente más inclusiva.

#### REFERENCIAS

- Valdéz SN, Poskus E. Autoimmune diabetes mellitus: the importance of autoantibodies for disease prediction and diagnostic support. *Current Immunology Reviews*, 2010, 6, 299-313.
- Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth G. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2:a012831.
- Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 2013, 13 (5), 608-15.
- Type 1 diabetes: cellular, molecular & clinical immunology. Edited by G.S. Eisenbarth, Online Edition Version 3.0. Chapter 10. <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/centers/BarbaraDavis/OnlineBooks/Pages/Type1Diabetes.aspx>.

#### INDICADORES PRECOSES DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

Dra. Alicia Elbert

La nefropatía por diabetes continúa siendo un enorme desafío para la salud pública ya que a pesar del enorme avance en los tratamientos intensificados multifactoriales, un alto porcentaje de pacientes la desarrolla. Por otro lado, su presencia constituye un riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Durante muchos años se consideró que la historia natural de la misma se producía en forma "secuencial y progresiva" desde los niveles normales de albuminuria que avanzaba a microalbuminuria y luego a proteinuria en donde se iniciaba la caída de la función renal con la necesidad de realizar tratamiento sustitutivo aproximadamente luego de una evolución de 23 años en un alto porcentaje de pacientes. Hoy sabemos que este concepto es erróneo, que este dogma no se cumple dado que hay pacientes que deterioran la función sin presentar albuminuria, de lo que resulta que debemos considerar a la albuminuria y la función renal como "elementos complementarios".

Se ha observado también que aproximadamente el 41% de los pacientes regresa de niveles elevados de albuminuria a valores normales y sólo un 28% progresa, lo que modifica el concepto también instalado de la "progresión inexorable" de esta patología.

Por otro lado, la fisiopatología se centró durante años en las alteraciones glomerulares y actualmente comprendemos el rol también complementario del túbulo en la evolución de esta complicación. Estos nuevos conceptos han determinado la necesidad de detectar nuevos biomarcadores de lesión renal. Estas sustancias deben ser fácilmente medibles y reproducibles, sensibles para la detección de las diferentes alteraciones así como para evaluar la respuesta terapéutica, ser costo-efectivas y adicionar información o los factores convencionales para identificar y diferenciar los diferentes tipos de lesión o enfermedad renal y evitar su aparición con progresión. La idea es brindar una visión de los biomarcadores asociados a la diabetes que permitan monitorear el inicio y la progresión de la enfermedad renal y el rol futuro de los nuevos conceptos de los "omics".

#### REFERENCIAS

- Papale M, Di Paolo S, Vocino G, Rocchetti MT, et al. Proteomics and diabetic nephropathy: what have we learned from a decade of clinical proteomics studies? *J. Nephrol.* 2014; 27:221-228.
- Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers. *Clin. Chim. Acta* 2013; 421:17-30.
- Merchant ML, Klein JB. Proteomic discovery of diabetic nephropathy biomarkers. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(6):480-6.

#### SALÓN TEATRO

10:00 A 11.30 HS.

#### SIMPOSIO: CARDIOPATÍA DIABÉTICA (C.D.): DEL CARDIOMIOCITO A LA UNIDAD CORONARIA

Coordinador: Dr. Guillermo Dieuzeide

Secretaria: Dra. Cecilia Preiti

#### EL CARDIOMIOCITO COMO UNIDAD ENDOCRINO-METABÓLICA

Dr. Jorge Thierer

La fibra miocárdica vive en un 70% de la oxidación de ácidos grasos y en un 30% de la oxidación de hidratos de carbono, de glucosa. La oxidación de la glucosa genera un 13% más de ATP y requiere menos oxígeno por mol de ATP que la oxidación de ácidos grasos. En condiciones de mayor demanda metabólica -como isquemia, sobrecarga de presión o de volumen o hipoxia-, la glucosa y el lactato se hacen proporcionalmente más importantes. En el miocardio hibernado hay un consumo preferencial de glucosa. Si la capacidad para utilizar la glucosa está disminuida -y eso es lo que sucede en el diabético con resistencia a la insulina incrementada y, por lo tanto, con disminución en la captación periférica de glucosa-, el miocardio, ante condiciones de estrés como hipertensión arterial o isquemia, no podrá recurrir tanto como necesita a la oxidación de la glucosa para generar energía. Ello favorecerá la aparición de glucólisis anaeróbica con aumento en la formación de ácido láctico y acidosis intracelular. A ello se suma que la entrada de ácidos grasos libres al interior de la célula está incrementada. Los ácidos grasos libres disminuyen la captación de glucosa y, a su vez, favorecen su propia captación de manera que se produce, en el interior de la fibra, una sobrecarga de ácidos grasos libres. La oxidación de los mismos lleva a la aparición de algunos productos de degradación, entre ellos las ceramidas, y esta acumulación termina generando lipotoxicidad. Debemos sumar, además, alteraciones en el manejo del calcio por disminución en los niveles de la ATPasa sarcoplásmica, alteraciones a nivel de los receptores de rianodina, y acidosis intracelular.

Hay, además, otras alteraciones que contribuyen a explicar la cardiopatía diabética: activación neurohormonal, no solamente del sistema nervioso simpático sino también del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sistema nervioso simpático, la angiotensina II y la activación de la NADPH-oxidasa favorecen la formación de radicales libres, especies reactivas de oxígeno generan daño de membrana y disfunción mitocondrial. Se produce en la diabetes la activación de la Proteín kinasa C. La misma activada por la angiotensina II pero también por el diacilglicerol. Esta enzima está vinculada con la fosforilación de diferentes estructuras y se relaciona con la génesis de hipertrofia y fibrosis. A ello debemos sumar la disfunción autonómica y la disfunción barorrefleja característica de la diabetes que se traduce, a su vez, en mayor activación de sistema nervioso simpático cerrando el círculo.

#### REFERENCIAS

- Stratmann B, Tschoepe D. Sweet heart. Contributions of metabolism in the development of heart failure in diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008;116 Suppl 1:S40-5.
- Khavandi K, Khavandi A, Asghar O, et al. Diabetic cardiomyopathy, a distinct disease? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;23:347-60.
- Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin. Sci. (Lond)* 2009;116:741-60.
- Kolwicz Jr S, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2013;113:603-616.

#### SALÓN ATLÁNTICO B

10:00 A 11.30 HS.

#### SIMPOSIO: ENFOQUES EDUCATIVOS: RUTINA VS. ADAPTACIÓN PERSONALIZADA

Coordinador: Dr. José Faccioli

Secretario: Dr. Fernando Krynski

#### DRAMATIZACIÓN

Dra. María del Carmen Vidal y Benito

Sra. Liliana Rizutti

La competencia comunicacional en las profesiones de la salud se conforma por habilidades, destrezas y actitudes comunicacionales que se sustentan, como ocurre en toda competencia, en saberes conceptuales básicos correspondientes a distintos paradigmas (biológico lesional de la enfermedad o biopsicosocial).

Las habilidades son varias e incluyen:

- Obtener información, para lo cual hay que saber observar y escuchar empáticamente.
- Brindar información, para lo cual hay que conocer al paciente y saber explicar en forma simple y accesible.
- Verificar lo comprendido por el paciente, y lo que el profesional comprendió de lo que el paciente le dijo, para lo cual hay que escuchar, observar y parafrasear.

Estas habilidades implican que el profesional entienda lo que el paciente dice con sus palabras, gestos y actitudes no verbales, pero además que indague acerca del sistema de creencias que lo guía y el significado que la enfermedad tiene para él y su familia.

En la educación para la salud que el diabetólogo realiza con sus pacientes, es muy importante que el profesional:

- Investigue las barreras que obstaculizarán la adherencia del paciente y que no las fortalezca.
- Que genere en la persona a la que atiende, el entendimiento sobre lo que acontece cuando se padece diabetes.
- Que motive al paciente para que afronte el problema de un modo activo y superador, sobre la base de un vínculo donde lo considera como un sujeto digno de reconocimiento y respeto, cuya opinión hay que escuchar, atender y corregir si es necesario.

En este Simposio proponemos realizar la dramatización de entrevistas médicas con la finalidad de evidenciar las dificultades que aparecen entre los pacientes y los profesionales que los atienden y estimular en los presentes propuestas correctivas.