

Revista de la **Sociedad Argentina de Diabetes**

Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Suplemento XI Jornadas Nacionales de Diabetes • Septiembre-diciembre de 2023
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea) • Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¿HACEMOS LO QUE
RECOMENDAMOS?



**XI JORNADAS
NACIONALES DE DIABETES**

**DEL 21 AL 23 DE SEPTIEMBRE DE 2023
HOTEL HILTON BUENOS AIRES**

Conferencias y simposios

SAD
SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Suplemento XI Jornadas Nacionales de Diabetes • Septiembre-diciembre 2023
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

Dr. Julio César Bragagnolo. Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición; Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Profesor Adjunto de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor de Clínica de la Diabetes y Farmacología, Maestría de Diabetes, Universidad del Salvador (USAL), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Gustavo Frechtel. Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA); Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Carmen Sylvia Mazza. Médica Pediatra; Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica (UBA), Sede Garrahan; Consultora del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Secretaría:

Dra. Guadalupe Vanoli. Médica Especialista en Medicina Interna; Médica Especialista en Nutrición; Egresada de la Escuela de Graduados en Diabetes; Médica de Planta de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Nutrición, Sede UDH Hospital Ramos Mejía; Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Integrantes:

Dr. Claudio González. Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC); Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Fabio Zambon. Médico Especialista en Nutrición; Gerente de Economía de la Salud, Novo Nordisk Pharma Argentina; Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Coordinador académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Velia Löbbe. Médica Especialista en Nutrición; Ex Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología I-II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Laura Pomares. Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital. Ciudad de Corrientes, Corrientes, Argentina.

Dra. Estrella Menéndez. Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Luis Grosembacher. Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Marianela Ackermann. Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Pablo René Costanzo. Médico Especialista en Endocrinología; Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Suplemento XI Jornadas Nacionales de Diabetes • Septiembre-diciembre 2023
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

REGISTROS LEGALES E INDEXACIÓN

Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: RL-2022-39955779-APN-DNDA#MJ. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

La Revista de la SAD esta indizada en Scielo Argentina; en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (NB); en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en PERIÓDICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias); en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico); en AmeliCA; en Malena; en Google Académico; en Biblat Bibliografía Latinoamericana y en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA). La Revista SAD y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Periodicidad: cuatrimestral. ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea).
Cuenta con acceso a: www.revistasad.com

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Director: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481.

E-mail: comercial@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Suplemento XI Jornadas Nacionales de Diabetes • Septiembre-diciembre de 2023
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.: Curapaligüe 202 9° B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Presidente:

Dr. Martín Rodríguez

Vicepresidenta:

Dra. Carla Musso

Secretaria:

Dra. Susana Apoloni

Tesorero:

Dr. Edgardo Trinajstic

Prosecretaria:

Dra. Adriana Roussos

Protesorera:

Dra. Alejandra Cicchitti

Vocales Titulares:

Dra. Susana Salzberg

Dra. Carolina Gómez Martín

Dra. María Laura Pomares

Dra. Alicia Jawerbaum

Dra. Jimena Soutelo

Dra. Mabel Graffigna

Vocales Suplentes:

Dra. Florencia Aranguren

Dr. Javier Remón

Dr. Javier Giunta

Revisores de Cuentas Titulares

Dr. Isaac Sinay

Dra. Cristina Faingold

Dr. Jorge Alvariñas

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 3984-4269. E-mail: revistasad@diabetes.org.ar Sitio web: www.diabetes.org.ar



COMITÉ CIENTÍFICO

Coordinadora:

Dra. Carla Musso

Secretarias:

Dra. Adriana Roussos

Dra. Mabel Graffigna

Integrantes:

Dr. Alejandro de Dios

Dra. Cristina Faingold

Dra. Graciela Fuente

Dr. Gustavo Frechtel

Dr. Hugo Sanabria

Dr. Isaac Sinay

Dr. León Litwak

Dra. Mabel Ferraro

Dra. María Eugenia Andrés

Dra. María Laura Pomares

Dra. María Lidia Ruiz Morosini

Dra. María Yuma

Dr. Martín Rodríguez

Dr. Rubén Saurral

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Solange Houssay

Dra. Susana Salzberg

Dr. Víctor Commendatore

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 3984-4269. E-mail: revistasad@diabetes.org.ar Sitio web: www.diabetes.org.ar

Revista de la **Sociedad Argentina de Diabetes**

Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Suplemento XI Jornadas Nacionales de Diabetes • Septiembre-diciembre 2023
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

• Editorial	2
• Conferencias y Simposios	4
• Medalla Bernardo Houssay	29
• Anexo: Subsidios 2021	40

EDITORIAL

Bienvenidos a las XI Jornadas Nacionales de Diabetes

Estimados integrantes del equipo de salud en diabetes: con gran entusiasmo y honor, los invito a participar de las esperadas XI Jornadas Nacionales de Diabetes. Como Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), es un privilegio darles la bienvenida a esta edición tan especial.

Desde su nacimiento, en Salta en 2003, estas Jornadas han sido un espacio único para reunir a nuestros socios con un espíritu federal y, a lo largo de los años, hemos recorrido diversas ciudades del país, desde Resistencia hasta Neuquén, pasando por Tucumán, San Juan y San Luis. Ahora, con renovado entusiasmo, nos reuniremos en la vibrante Ciudad de Buenos Aires para seguir avanzando juntos en la lucha contra la diabetes.

La relevancia de abordar esta enfermedad como un desafío prioritario en el campo de la salud llevó a la expansión de nuestras Jornadas en cada capítulo de la SAD. Además, conscientes de la creciente demanda de información y actualización por parte del personal de salud, extendemos la invitación a otros profesionales no socios dedicados al bienestar de las personas con diabetes.

Para esta edición, la Comisión Científica, con la valiosa coordinación de la Dra. Carla Musso, nuestra Vicepresidenta, elaboró un programa sumamente dinámico y enriquecedor. Con un enfoque en el análisis de casos clínicos disparadores, exploraremos cómo diversos miembros del equipo de salud se encuentran afectados por la diabetes y sus comorbilidades asociadas. En especial, daremos énfasis a la relevancia de los hábitos saludables en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Abordaremos una amplia variedad de aspectos, desde lo clínico hasta los avances en genética, epigenética, ciencias básicas y tecnología aplicada a la diabetes, sin olvidar la esencial tarea de la educación en el manejo integral de la enfermedad.

En esta edición incorporamos nuevas y emocionantes sesiones. El primer día, el 21 de septiembre a las 8:30 h, se llevará a cabo una sesión dedicada a la "Investigación en SAD", donde se presentarán los seis subsidios entregados en 2021. A continuación, a las 10:00 h, se realizará un "Diálogo integrador entre investigadores básicos y clínicos de la SAD" y, posteriormente, se desarrollará una Mesa Latinoamericana para abordar temas de relevancia en la región.

Desde 2009, la SAD decidió fortalecer la investigación a través de la entrega de subsidios en áreas básicas, clínicas y epidemiológicas. Con gran satisfacción, les informamos que el 17 de julio de 2023 se completó la convocatoria de este año y se otorgaron siete subsidios, cuyos ganadores se anunciarán en la Ceremonia de Clausura de las XI Jornadas Nacionales de Diabetes.

En el XXIII Congreso Argentino de Diabetes por primera vez entregamos las prestigiosas Medallas Bernardo Houssay en investigación básica y Pedro Escudero en investigación clínica. Estos reconocimientos se otorgaron a dos destacados maestros de nuestra comunidad: el Prof. Dr. Juan José Gagliardino, quien recibió la Medalla Bernardo Houssay, y el Dr. Jorge Alvariñas, honrado con la Medalla Pedro Escudero. En este suplemento de la Revista de la SAD disfrutaremos de la conferencia magistral Houssay presentada por el Dr. Gagliardino, quien nos compartió sus conocimientos sobre "Diabetes: magnitud del problema, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento". Estamos profundamente agradecidos por la invaluable contribución de estos distinguidos investigadores a la ciencia y el avance en el campo de la diabetes. Sus logros y dedicación han sido ejemplares, y sus enseñanzas continúan inspirando a las futuras generaciones de profesionales de la salud.

Expreso mi más profundo agradecimiento a todo el equipo de excelentes profesionales que han trabajado para enriquecer cada uno de los escenarios planteados en el programa. Su dedicación y esfuerzo hacen posible este evento que tanto nos enorgullece. El lema de este año: "Hacemos lo que recomendamos" refleja el desafío que enfrentamos como personal de salud y la necesidad de reforzar nuestra propia responsabilidad en hábitos saludables.

También quiero agradecer a todos los miembros de la Comisión Directiva, a los coordinadores, disertantes y conferencistas que aceptaron participar en estas Jornadas, cuyo compromiso y colaboración son fundamentales para el éxito de este evento, así como a nuestras secretarías, cuyo incansable esfuerzo es esencial para alcanzar nuestros objetivos.

Extendemos un reconocimiento especial a la industria farmacéutica y a las empresas tecnológicas que brindan su apoyo incondicional en cada proyecto gestado, lo que permite que estas Jornadas se consoliden como un referente de actualización científica y tecnológica en el campo de la diabetes.

Damos una calurosa bienvenida a las asociaciones de personas con diabetes, que con su participación enriquecen nuestros esfuerzos y refuerzan nuestro compromiso con el bienestar de quienes reciben nuestra atención.

Esperamos que disfruten de este encuentro que conjugará lo mejor de la ciencia con la camaradería, creando un ambiente propicio para el intercambio de conocimientos y experiencias. Contamos con su presencia y entusiasmo para hacer de este evento una experiencia inolvidable.

Dr. Martín Rodríguez

Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes

CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS



JUEVES 21

11:00 a 12:00 h

SALA PACÍFICO

MESA LATINOAMERICANA

Coordinadora: Dra. Silvia Lapertosa

Barreras en el acceso a medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus en Chile

Dra. Cecilia Vargas

Diabetóloga de Adultos, Presidenta de la Sociedad Chilena de Diabetología, Chile

En Chile, el 12,3% de la población tiene diabetes mellitus (DM) y el 80,9% se atiende en el sistema público de salud (Fondo Nacional de Salud, FONASA), y el resto principalmente pertenece al sistema privado (Instituciones de Salud Previsional, ISAPRE). El FONASA concentra a la población más vulnerable y con menores recursos económicos, mientras que las ISAPRE atienden a una población más rica y saludable^{1,2}.

Los usuarios del FONASA acceden a fármacos gratuitos por la existencia de políticas públicas como las Garantías Explícitas en Salud (GES) y el Fondo de Farmacia (FOFAR).

Los afiliados a las ISAPRE prefieren acceder a los medicamentos a través de la compra en las farmacias privadas, con recursos propios. Las ISAPRE tienen GES, pero se observa un bajo uso. Esto se atribuye a que las ISAPRE asignan arbitrariamente un médico, y a que la canasta de fármacos ofrecida por las GES se asume como reducida y que no incluye los mejores medicamentos. Esta población tiene capacidad de compra, pero tiene mayor vulnerabilidad a los precios no regulados del mercado³.

En términos generales, para los usuarios del FONASA no existen barreras relevantes de acceso a los fármacos de la canasta de las GES. Sin embargo, se identifican barreras de acceso para otros medicamentos (no cubiertos o no priorizados por el sistema de salud) asociados al gasto de su propio bolsillo, lo que resulta difícil de sostener en el tiempo³. En un estudio reciente se detectaron las siguientes limitaciones⁴:

- Alta dependencia de importaciones. Falta de procesos que permitan la incorporación de bioequivalentes.
- Desactualización del Formulario Nacional de Salud, vigente desde 2006, que incluye los medicamentos prioritarios y permite definir los fármacos con garantía legal para las GES y otros programas.
- Falta de centralización, supervisión y planificación en la compra de medicamentos por el Estado. No existe transparencia en los procesos que determinan aquello que será objeto de cobertura.
- Desde el punto de vista de la accesibilidad, hay una alta concentración de puntos de venta en zonas de mayores ingresos. Las GES públicas y privadas tienen dificultades geográficas y de movilidad. Las farmacias públicas tienen horarios acotados de atención.

- Falta de políticas que aseguren mayor transparencia en los precios de medicamentos establecidos por el *retail*, dificultando la comparación entre distintos proveedores.
- Existencia de un presupuesto limitado que no permite la actualización de las garantías y el acceso de medicamentos que favorezcan la adherencia de los pacientes, que eviten efectos secundarios y aporten mayores beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Uso de medicamentos (Internet). Santiago de Chile; 2019, 32 p. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>.
2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud. Disponible en: <https://deis.minsal.cl>.
3. Castillo-Laborde C, Matute I, Aguilera X: [ed.]. Ruta del medicamento en Chile. Santiago, Chile: CEPS, Fac. de Medicina. CAS-UDD. 2022. ISBN versión Digital: 978-956-374-071-4.
4. Castillo-Laborde C, Matute I, Sgombich X, Jofré D. Access to medicines for the treatment of chronic diseases in Chile: qualitative analysis of perceived patient barriers and facilitators in five regions of the country. doi: 10.1101/2023.01.26.23285046.

Acceso a la atención en diabetes mellitus en Uruguay

Dra. Adriana Dominzain

Médica especialista en Medicina Interna y Diabetología, Presidenta de la Sociedad Uruguaya de Diabetología, Jefa de la Unidad de Diabetes, Hospital Policial, encargada del Servicio de Medicina, Hospital Vilardebó-Asse, responsable del Servicio de Diabetes y Riesgo Cardiometabólico, Hospital Vilardebó-Asse, Uruguay

Las enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto lideran las causas de morbimortalidad en el mundo. La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades que pertenecen a este grupo.

En 2013 el Ministerio de Salud Pública (MSP) realizó una encuesta de enfermedades no transmisibles que arrojó que la prevalencia de DM fue del 7,5% en la población de 15 a 24 años y del 16,8% en la población de 55 a 64 años.

En este marco, el MSP creó un grupo de trabajo junto con las asociaciones de pacientes y otros grupos involucrados, con los objetivos determinados por la Ley 19798, que establece la mejora en las actividades de control y tratamiento de las enfermedades no transmisibles, con especial énfasis en las personas con DM.

El acceso a la atención de las personas con DM se encuentra en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), el cual establece que el acceso a la salud sea de forma equitativa y con cobertura universal. El mismo se financia con el Fondo Nacional de Salud (FONASA) con aportes de los trabajadores, empresas y rentas generales, regulado por el MSP. Al mismo acceden trabajadores dependientes, no dependientes, jubilados, y las personas sin capacidad de aporte optan por el Sistema Público o el Sistema Privado (Instituciones de Asistencia Médica Colectiva).

El acceso a los tratamientos en el Sistema Público no tiene costo alguno y en el Sistema Privado existe un decreto que exonera el cobro de medicamentos reguladores de glucemia (metformina, secretagogos, glucagón, insulina NPH y cristalina) y 25 tiras de hemoglucotest por mes.

Para algunos tratamientos existe un fondo de cobertura llamado Fondo Nacional de Recursos que financia las prestaciones de mayor complejidad y costo, en el cual algunos tratamientos de la DM están contemplados (análogos lentos de insulina y bombas de infusión de insulina) y a los que se accede si se cumple con la normativa vigente.

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Salud Pública. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades no Transmisibles. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/2da-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-de-enfermedades-no>.
- Funcionamiento del Sistema de Salud en Uruguay-OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/funcionamiento-sistema-salud-uruguay>.
- Tratamiento de la diabetes. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/tratamiento-de-diabetes/>.
- Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/inicio>.

14:15 a 16:00 h

SALA PACÍFICO

4 VOCES EN 10 MINUTOS: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS, ¿QUÉ MÁS DECIR DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA AL DEBUT?

Coordinadora: Dra. Mabel Ferraro

¿Se puede prevenir la cetoacidosis diabética al debut?

Dra. Carla Mannucci

Médica Pediatra, especialista en Nutrición, Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

A pesar de los avances en el tratamiento y reconocimiento de los factores de riesgo, la cetoacidosis diabética (CAD) sigue siendo la primera causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en edad pediátrica, y este riesgo es mayor en el debut de la enfermedad, principalmente en niños de menor edad. Además, el antecedente de debut en CAD refleja una pérdida mayor de la funcionalidad de la célula beta durante el período preclínico, y es un factor de riesgo demostrado para el control metabólico subóptimo y para la aparición precoz de complicaciones y de mortalidad cardiovascular.

La ocurrencia de CAD al diagnóstico de la DM1 varía del 13 al 80% en el mundo. En nuestro país es del 40%, permaneciendo estable en los últimos años a excepción de 2020, cuando durante el confinamiento por la pandemia de COVID-19 más del 70% del debut fue en CAD.

La mayor incidencia de DM1 en el país se relaciona inversamente con la frecuencia de debut en CAD, probablemente porque el conocimiento de la DM1 en la comunidad alerta a la consulta precoz ante los primeros síntomas, y en los pediatras a la sospecha clínica y derivación oportuna al especialista. Varios países diseñaron campañas de educación sobre DM1 en escuelas y en centros de salud, cuyos resultados mostraron una disminución de la incidencia de CAD al debut.

En los estudios epidemiológicos *Diabetes Prevention Trial 1* (DPT 1), *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young* (TEDDY) y *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (DAISY), se observó una disminución del debut en CAD comparado con la población general, aunque en ninguno se evitó por completo su aparición.

Se postulan diferentes estrategias para su prevención, desde campañas de educación a efectores de salud y a la comunidad, evaluación de autoanticuerpos para identificar susceptibles, hasta el tratamiento con anticuerpos monoclonales para retrasar la pérdida de masa de la célula beta y, de esa manera, evitar el desarrollo de DM1.

BIBLIOGRAFÍA

- Derraik JGB, Cutfield WS, Maessen SE, Hofman PL, Kenealy T, Gunn AJ, Jefferies CA. A brief campaign to prevent diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: The NO-DKA Study. *Pediatr Diabetes* 2018;19(7):1257-1262.
- Holder M, Ehehalt S. Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes. The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes* 2020;21(7):1227-1231.
- Ferrat LA. TEDDY Study Group. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020;26(8):1247-1255.
- Sims EK. The deterrence of rapid metabolic decline within 3 months after teplizumab treatment in individuals at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2021;70(12):2922-2931.

Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar, nueva presentación en pediatría

Dra. Paula Paz Povedano

Médica Pediatra, especialista en Nutrición Clínica Infantil, Jefa de la Sección Diabetes Infantil, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Jefa de la Sección Diabetes Infantil, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

Las admisiones por crisis hiperglucémicas en niños, niñas y adolescentes con diabetes mellitus (DM) aún son un desafío para el equipo de salud.

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son eventos potencial-

mente mortales. La cetoacidosis es la forma más común de presentación en la DM1 en pediatría (30-70%). El estado hiperglucémico hiperosmolar es más frecuente en la DM2, en adultos, y ocurre solo en el 2% de los adolescentes al momento del diagnóstico. Sin embargo, informes de casos recientes afirman que la incidencia del EHH en niños puede estar aumentando por una mayor incidencia de obesidad y DM2 en este grupo¹.

En la actualidad podemos encontrar una forma mixta de presentación: cetoacidosis complicada con una severa hiperglucemia, CAD hiperosmolar con acidosis metabólica, glucemias ≥ 600 mg/dl y osmolaridad ≥ 320 mOsm/kg en el 14% de los niños y en el 27% de los adultos. Hasta un 30% de los episodios de cetoacidosis tiene características combinadas con el EHH. Series de casos sugirieron que la ingesta de grandes cantidades de bebidas carbonatadas ricas en azúcares, días previos a la consulta, empeoran el cuadro inicial, con mayor riesgo de cetoacidosis con hiperglucemia severa. Esta forma mixta puede presentarse también en niños con acceso limitado a los líquidos, exacerbando la deshidratación hipertónica².

Esta forma mixta de presentación no se reconoce frecuentemente como tal, lo cual supone un mayor riesgo de complicaciones graves y mortalidad por un manejo inapropiado.

En los estados de CAD hiperosmolar y EEH, a diferencia de los síntomas habituales de la CAD, los signos de deshidratación son menos evidentes por la hipertonidad que preserva el volumen intravascular y, en consecuencia, la poliuria y la polidipsia aumentan gradualmente, y dan lugar a un estado de deshidratación más prolongado, con una mayor pérdida de agua y electrolitos como resultado. La deshidratación profunda secundaria a los estados de hiperglucemia severa conduce a una hipoperfusión renal, con caída del filtrado glomerular y menor aclaramiento renal de la glucosa, exacerbando la hiperglucemia y contribuyendo a la hiperosmolaridad³.

La mayor tasa de complicaciones en las presentaciones mixtas y EEH se relacionan con la deshidratación subyacente y el déficit inicial de líquidos. El reconocimiento de la hiperosmolaridad en una presentación mixta es el primer paso para asegurar un tratamiento adecuado, más agresivo en la rehidratación, y un seguimiento de las posibles complicaciones en una emergencia hiperglucémica⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muhammad M, Ijaz A. Acute metabolic emergencies in diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol* 2021;1307:85-114.
2. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadmalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: ¿are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005;6(2):90-4.
3. Sungeeta A, et al. Pediatric diabetic ketoacidosis with hyperosmolarity: clinical characteristics and outcomes. *Endocr Pract* 2018;24(8).
4. Schmitt J, Rahman F, Ashraf A. Concurrent diabetic ketoacidosis with hyperosmolality and/or severe hyperglycemia in youth with type 2 diabetes. *Endocrinol Diab Metab* 2020;3:e00160.

Nuevas consideraciones en relación con el tratamiento

Dra. Mariana Prieto

Médica Pediatra, especialista en Nutrición Infantil, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La cetoacidosis diabética (CAD) es el resultado de un déficit absoluto o relativo de insulina. Las nuevas sugerencias de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) 2022 contemplan:

- Criterios bioquímicos para diagnosticar la CAD, incluyen bicarbonato sérico < 18 mmol/L.
- Infusión inicial de líquido en forma de bolo durante 20-30 minutos.
- Promover un aumento en las concentraciones séricas de sodio durante la CAD; el tratamiento ya no se considera necesario.
- Mayor énfasis en las diferencias en la recomendación de tratamiento hiperosmolar y CAD mixta.

BIBLIOGRAFÍA

- ISPAD. Clinical Practice Consensus Guidelines 2022.
- GUIAS GAP. Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.
- Kuppermann N, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018 Jun 14;378(24):2275-2287.

16:35 a 18:00 h

SALA PACÍFICO

SIMPOSIO: DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y OBESIDAD

Coordinadora: Dra. Laura Pomares

Aspectos fisiopatológicos en el paciente con obesidad y diabetes mellitus tipo 1

Dr. León Litwak

Médico Endocrinólogo, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Durante mucho tiempo se asoció fenotípicamente la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con pacientes de aspecto delgado y, en algunos casos, subnutridos. Sin embargo, este fenotipo fue cambiando dado que, en las últimas décadas, el sobrepeso y la obesidad aumentaron significativamente en dichos pacientes paralelamente a la población general. El incremento del índice de masa corporal (IMC) en personas con DM1 estaría influenciado por factores genéticos y medioambientales. Los primeros se estudiaron mediante la determinación del gen asociado a obesidad (*FTO*) que no mostraron por ahora resultados convincentes. Sin embargo, los factores medioambientales tendrían un impacto directo y se asocian significativamente. Podemos describirlos de la siguiente manera: 1) aumento significativo en la ingesta de grasas saturadas, hidratos de carbono (por temor a las hipoglucemias), alcohol y comidas hipercalóricas (sobre todo adolescentes y adultos jóvenes); 2) falta de actividad física por temor a las hipoglucemias, por falta de indicación médica y por aumento de las horas frente a las pantallas; 3) no adecuar el valor calórico total al IMC de cada paciente generando una sobreinsulinización, tanto basal (sobrebasalización) como prandial, con la preocupación de lograr solamente el control glucémico; 4) presencia de hipoglucemias que llevan a ingerir colaciones fuera del plan alimentario; 5) tener antecedentes familiares de obesidad, DM2 o síndrome metabólico.

Por otra parte, la presencia de obesidad acelera la aparición de DM1 en pacientes predispuestos a padecerla. Consecuentemente, por el aumento de la grasa abdominal, se genera insulinoresistencia (incrementada por el hiperinsulinismo debido a la administración periférica de insulina) que sobrecarga a las células beta potenciando la autoinmunidad y su mayor inflamación. Se agrega, además, el riesgo de padecer dislipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, cáncer e incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Concluimos que los pacientes con DM1 están expuestos a padecer no solo complicaciones micro, sino además macroangiopáticas requiriendo, además de la insulino terapia adecuada, un enfoque terapéutico más amplio y complementario.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkkola A, et al. Family history of type 2 diabetes and characteristics of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021;64(3):581-590.
- Van der Schueren B, et al. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:776-85.

¿Algo más que la insulina? Tratamientos coadyuvantes: fármacos, cirugía bariátrica

Dra. María Yuma

Médica especialista en Nutrición y Magíster en Diabetes, miembro del Equipo de Cirugía Bariátrica de IPENSA, Provincia de Buenos Aires, Argentina

El tratamiento de la obesidad en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es esencial para un mejor control glucémico y para prevenir el desarrollo de complicaciones. Implica un enfoque multidisciplinario que incluye insulino terapia como el estándar de oro del tratamiento para la DM1 e intervenciones en el estilo de vida con educación diabetológica¹.

La terapia intensiva con insulina, las hipoglucemias a repetición con una tendencia a una ingesta defensiva frecuente de hidratos de carbono simples y aumento de la ingesta calórica, son los principales factores que condicionan una ganancia ponderal en DM1 y se convierten en las limitaciones para alcanzar un óptimo control glucémico.

El uso de fármacos antihiperoglucemiantes -como terapias complementarias que promueven la pérdida de peso y favorecen la reducción de la dosis diaria de insulina- podría proporcionar beneficios para la salud de las personas con DM1 que tienen obesidad, con mejoras en el control metabólico^{1,2}.

En la actualidad existe un solo agente no insulínico aprobado (*Food and Drug Administration, FDA*) para su uso a largo plazo en personas con DM1: el pramlintide³.

Hay evidencia de que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) y los inhibidores duales SGLT-1/SGLT-2 demostraron alta eficacia en el control glucémico y menor variabilidad en DM1, pero con tasas más altas de cetoacidosis, por lo cual su indicación se ha suspendido³.

Ensayos clínicos con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en la DM1 se han realizado con liraglutida 1,8 mg diarios, y mostraron reducción ponderal y de la dosis de insulina. Su uso clínico no ha sido aprobado por el incremento de las hipoglucemias y la cetosis³.

Los riesgos y beneficios de los agentes coadyuvantes aún están en evaluación, y las declaraciones de consenso proporcionan orientación sobre la selección de pacientes y precauciones². Agregar agentes no insulínicos ofrece la capacidad de tratar otras anomalías fisiopatológicas de la DM1¹.

Existe una necesidad insatisfecha de abordar simultáneamente los problemas duales de la hiperglucemia y la obesidad en DM1. Los medicamentos para perder peso no están contraindicados en DM1, pero los datos sobre su uso son limitados².

La cirugía bariátrica en personas con DM1 y obesidad alcanza una significativa pérdida de peso, resolución de comorbilidades y reducción de las dosis de insulina, pero no se observa un control glucémico sostenido en una gran proporción de pacientes⁴. La brecha de conocimiento en el tratamiento efectivo de la DM1 y la obesidad se debe a la ausencia de estudios sistemáticos en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oboza P, Ogarek N, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Can type 1 diabetes be an unexpected complication of obesity? *Front Endocrinol* 2023;14:1121303. doi: 10.3389/fendo.2023.1121303.
2. ElSayed NA, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009
3. Holt RI, Hans DeVries J, Hess-Fischl A, Hirsch IB. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44:2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043.
4. Mahawar KK, De Alwis N, Carr WJR, Jennings N, et al. Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus. A systematic review. *Obes Surg* 2016;26(1):196-204. doi: 10.1007/s11695-015-1924-z 2015.

Tecnología para la baja adherencia: ¿sí o no?

Dra. María Lidia Ruiz Morosini

Médica de Familia, especializada en Diabetes, Directora Médica del Centro CODIME, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

En los últimos años el cambio de paradigma en la era digital ha rotado de la atención centrada en el médico y en la *compliance* del paciente utilizando un glucómetro y basado en el rol protagónico de la hemoglobina glicosilada, a un cuidado centrado en el empoderamiento de la persona con diabetes mellitus (DM) con varios dispositivos interoperables hacia el logro de un buen tiempo en rango. La tecnología como aporte al tratamiento de la DM demostró mejorar la calidad de vida e impactar en el control glucémico con disminución de las complicaciones agudas.

En 1989 Fred Davis propuso el modelo de aceptación de tecnología (*technology acceptance model, TAM*) y sugirió que existe una serie de factores que influyen en la decisión de utilizar una tecnología. Entre estos factores, se destacan la utilidad percibida y la facilidad percibida, lo que genera la actitud de aceptación o discontinuación de la misma.

Varias publicaciones demostraron que los desafíos en el logro de la adherencia a la tecnología son: el manejo de la imagen corporal (el 76% de las personas con DM1 sufre estigmatización por la enfermedad), la educación en el análisis de bajada de datos evaluando la sobrecarga, la infotoxicidad, la frustración y la confianza en el resultado, y el *burnout* de la data aportada que debe ser contrarrestada por el acceso a un programa educativo estructurado brindado por un equipo interdisciplinario. La adquisición de habilidades

y destrezas abordan la complejidad de transformar los datos en información para el logro de la toma de decisiones. La adopción de estrategias innovadoras, como el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) o *Apps*, implica beneficios de costo-efectividad y optimiza la autogestión de la enfermedad, impacta en cambios del comportamiento, y mejora los resultados biológicos y los aspectos psicosociales transformándose en una herramienta aliada para fomentar hábitos saludables.

El monitoreo continuo es un componente muy robusto de la educación terapéutica, y la adherencia puede evaluarse con el uso mayor al 70% del tiempo, el número de lecturas (promedio ideal mayor a 10 por día) y con una lectura como mínimo cada 8 h en el caso del intermitente.

La tecnología bien indicada y gestada en la equidad puede ser una oportunidad para educar, motivar, impactar en el futuro y disminuir la carga de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnard-Kelly KD. Psychosocial aspects of diabetes technology. *Diabet Med* 2020;37: 448-454.
- ElSayed NA. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Supp1):S111-S127.
- Litwak L, et al. Monitoreo continuo de glucosa. Utilidad e indicaciones *Medicina* 2019;79:44-52.
- Borges U, Kubisk T. Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes human factors and usage. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10(3):633-639.

18:00 a 18:30 h

SALA PACÍFICO

MINICONFERENCIA: CONTROVERSIAS DIAGNÓSTICAS, ¿CÓMO ORIENTARNOS EN LOS DISTINTOS ESCENARIOS?

Coordinador: Dr. Gustavo Frechtel

Disertante: Dr. Alejandro De Dios

Médico, División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La clasificación y el diagnóstico del subtipo de diabetes mellitus (DM) en varias circunstancias pueden ser desafiantes. Si bien la DM1 sigue presentándose en la edad infantojuvenil, en personas delgadas, con hiperglucemia severa y tendencia a la cetoacidosis, en la DM2 se puede presentar en adultos con obesidad, asociada a otros factores de riesgo cardiovascular e hiperglucemia progresiva; estos son los extremos del arcoíris.

Todos los días nos enfrentamos con escenarios diagnósticos complejos que seguramente pueden variar de acuerdo al grupo etario que evaluemos. En la etapa infantojuvenil, la DM1 sigue siendo la forma de presentación más frecuente y cuando su presentación es clásica, el diagnóstico puede realizarse solamente con el cuadro clínico. Sin embargo, la presencia de obesidad infantil puede requerir el diagnóstico diferencial con DM2 o, en otras oportunidades, el importante antecedente familiar de DM puede hacernos sospechar formas monogénicas. En la DM de presentación en la edad adulta, el escenario se torna aún más complejo, ya que como se describió en varios trabajos (por ejemplo, de Ahlqvist E, et al.), existen diferentes fenotipos con predominancia de insulinodeficiencia o insulinorresistencia. Asimismo, la DM inmunomediada en el adulto constituye en la actualidad la forma más frecuente de presentación de la DM autoinmune (aún más que en la etapa infantojuvenil). En este caso no se comporta como un grupo tan homogéneo de presentación ya que si bien algunos (el menor porcentaje) pueden debutar en cetoacidosis, la gran mayoría se presenta con hiperglucemias progresivas que en varias circunstancias pueden simular formas de presentación de DM2. Para agregar más dificultades en la edad adulta, las personas con DM y obesidad pueden tener un subtipo de DM llamado "DM con tendencia a la cetosis", donde la glucotoxicidad en ausencia de autoinmunidad causa insulinodeficiencia severa y cetoacidosis. Cuando existen dificultades diagnósticas, la sospecha clínica es de gran importancia para guiar los estudios complementarios que consistirán, según corresponda, en la solicitud de autoanticuerpos, péptido C y/o estudios genéticos. Un correcto diagnóstico nos ayudará a brindar un tratamiento personalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020 Oct;63(10):2040-2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.
- Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017;60:769-777.
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of latent autoimmune diabetes in adults. A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
- Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.

VIERNES 22

9:05 a 10.30 h

SALA PACÍFICO

4 VOCES EN 15 MINUTOS: PREDIABETES Y OBESIDAD

Coordinador: Dr. Isaac Sinay

Apnea del sueño en prediabetes y obesidad

Dr. Daniel Schönfeld

Médico especialista en Medicina Clínica y Neumonología, Consultorio privado, Chubut, Argentina

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una condición muy prevalente con múltiples comorbilidades asociadas. Entre ellas, se encuentran la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus (DM), con una relación directa entre su severidad y el grado de sus complicaciones. Esta entidad genera, con los sucesivos ciclos de obstrucción y liberación de la vía aérea superior (VAS), modificaciones en el sistema nervioso autónomo, estrés oxidativo con activación de la inflamación, liberación de mediadores químicos y acción sobre componentes hormonales que generan un círculo de retroalimentación patológica con las alteraciones antes mencionadas¹.

La obesidad es quizá el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la AOS. La prevalencia de la AOS en los pacientes obesos puede ser tan alta como un 90% en aquellos con obesidad mórbida. Se ha visto que la ganancia de peso aumenta el índice apnea/hipopnea (IAH), mientras que una reducción del mismo puede mejorar la severidad de la AOS. El cuello y los músculos de la VAS están infiltrados con grasa, disminuyendo su tamaño y perdiendo tono muscular, propendiendo al colapso. Los pacientes con AOS pueden tener cambios en los niveles de leptina, grelina, adiponectina, hormonas relacionadas con el aumento del apetito y la ingesta calórica. Asimismo, presentan resistencia a la insulina y disminución de la respuesta cardíaca al ejercicio, todos factores que propenden a la obesidad².

Respecto del papel de la AOS en el desarrollo de la DM, se encontró que la hipoxia intermitente actúa sobre el páncreas causando disminución de células beta, con mayor apoptosis de las mismas, y en el hígado incrementando los depósitos de glucagón e incrementando la gluconeogénesis. Incluso asociada a los efectos de la fragmentación del sueño, genera resistencia a la insulina actuando en el posreceptor y alterando los transportadores GLUT-4. Los pacientes con DM y neuropatía pueden favorecer la AOS actuando en los nervios de la VAS, y a la aparición de apneas centrales actuando a nivel del centro respiratorio³.

El tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (*continuous positive airway pressure*, CPAP), si bien demostró mejorar los niveles de leptina, orexina y neuropéptido Y, no ha resultado, hasta ahora, ser eficaz para disminuir el peso. En relación a su papel en el metabolismo de la glucosa, se han publicado trabajos con diferentes resultados y parecería ser que el tiempo de uso de estos dispositivos sería la clave para mejorar el control metabólico⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: a critical examination of underlying mechanisms. *Sleep Biol Rhythms* 2015 Jan;13(1):2-17. doi: 10.1111/sbr.12078.
2. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012 Mar;39(3):746-67. doi: 10.1183/09031936.00047010.
3. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521-530.
4. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, Tasali E. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Jul 1;192(1):96-105. doi: 10.1164/rccm.201408-1564OC.

Esteatosis hepática no alcohólica/páncreas graso en prediabetes

Dr. Jorge Daruich

Médico Hepatólogo, Consultor de la División de Gastroenterología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Jefe de la Sección Hepatología, Fundación de la Hemofilia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La esteatosis hepática no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), actualmente denominada esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) tiene una prevalencia global estimada de aproximadamente el 30%. La esteatosis pancreática no alcohólica (*non-alcoholic fatty pancreas disease*, NAFPD) es la acumulación de grasa pancreática habitualmente asociada a sobrepeso/obesidad, insulinoresistencia (IR), síndrome metabólico (SM), edad >50 años y MASLD. En la MASLD la grasa es intrahepatocitaria, mientras que en la NAFPD se encuentra en el intersticio en los adipocitos. Si bien no se dispone de estudios epidemiológicos globales, una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó más de 12000 individuos en 11 estudios (nueve en asiáticos), encontró una prevalencia del 33% (IC 95%, 24%-41%). En la MASLD, el valor de corte para definir el exceso de grasa hepática es >5,5% y en la NAFPD se ha propuesto >6,2%, pero aún no hay consenso. Si bien el *gold standard* para diagnosticarla es el análisis histológico, su empleo en la práctica clínica es inviable por los riesgos que implica. Las técnicas radiológicas empleadas para detectarla incluyen la ecografía, ecoendoscopia, tomografía computada sin contraste y resonancia magnética (RM) sin contraste, siendo esta última la que brinda mayor detalle, aunque es la más costosa y no está disponible en todos los centros hospitalarios.

Estudios histológicos, así como también aquellos realizados con RM y ecografía en individuos sanos, mostraron una significativa correlación entre MASLD y NAFPD, y a su vez, ambos con obesidad. La NAFPD se observa hasta en un 70% de los individuos con MASLD. Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la NAFPD son la obesidad, SM, hiperglucemia, MASLD, hipertrigliceridemia, etnia (caucásica e hispana), sexo masculino y edad >50 años.

Si bien un importante número de estudios refiere una asociación entre NAFPD y prediabetes/DM2, otros no la observan. Aquellos que sostienen la asociación, sugieren que el exceso de grasa en el páncreas podría vincularse con una disfunción de las células beta por lipotoxicidad, incrementada por un efecto paracrino que disminuye la secreción de insulina e hiperglucemia; aunque el o los mecanismos íntimos no se conocen y las teorías propuestas son muchas, algunos investigadores implican a metabolitos no conocidos o directamente un efecto paracrino de la grasa.

En un paciente con prediabetes se debe investigar la presencia de NAFPD y MASLD por su frecuente asociación, así como los otros componentes del SM. Por otro lado, si se detecta incidentalmente NAFPD, se debe investigar MASLD (estadio y riesgo de progresión), SM, prediabetes/DM2 y enfermedad cardiovascular.

11:00 a 12:30 h

SIMPOSIO: ABORDAJE DE LAS HIPERGLUCEMIAS INTERMEDIAS/PREDIABETES Y LAS COMPLICACIONES VASCULARES

Coordinador: Dr. Isaac Sinay

Macrovasculopatía y prediabetes: ¿cuál es el objetivo de los factores de riesgo?

Dra. Solange Houssay

Médica especialista en Diabetes y Nutrición, Hospital Asociado Dr. José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La prediabetes se define por un nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de 100 a 125 mg/dl, un nivel de glucemia posprandial (GPP) de 140 a 199 mg/dl medido 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g, o un nivel de A1C de 5,7% a 6,4%.

El 10% de las personas con prediabetes progresa a diabetes mellitus (DM) cada año, y la prediabetes se asocia con eventos cardiovasculares y mortalidad. Por otra parte, la prediabetes es altamente prevalente en pacientes con enfermedad macrovascular.

Un programa intensivo de cambio de estilo de vida, con educación para el automanejo y apoyo motivacional, redujo la incidencia de DM en 62% a 3 años, mientras que la metformina disminuyó el riesgo en 32%.

La metformina es más efectiva para mujeres con DM gestacional previa y para >60 años con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 , GPA ≥ 110 mg/dl o HbA1C $\geq 6\%$.

El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta principalmente por su relación con otros factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico, como la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Otro de los puntos relacionados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) en prediabetes es el aumento en los niveles de lipoproteína (Lp)a.

Dentro de los objetivos terapéuticos se destacan:

- Incorporación a un programa de cambio intensivo del estilo de vida para lograr una pérdida del 7% de peso y la realización de actividad física >150 minutos/semana.
- Prescribir dieta mediterránea dado que reduce eventos cardiovasculares, DM2 incidente y mejora la función endotelial.
- Suspensión del tabaquismo, incluso el pasivo, para reducir el riesgo de DM, ECV y muerte prematura.
- Objetivo de presión arterial (PA) individualizado al perfil de riesgo CV, las condiciones clínicas coexistentes, los efectos adversos de los fármacos y la tolerancia al tratamiento. Si la PA >140/90 mm Hg, comenzar con medicación antihipertensiva. Una PA sistólica >120 y <130 mm Hg en los más jóvenes y en prevención secundaria, y >130 y <140 mm Hg en >65 años y en prevención primaria.
- Meta de c-LDL <100 mg/dl con riesgo moderado, <70 mg/dl con riesgo alto, y <55 mg/dl y/o reducción $\geq 50\%$ con riesgo muy alto.
- Aspirina si el riesgo es alto y muy alto en ausencia de contraindicaciones.
- Doble antiagregación prolongada luego de un síndrome coronario agudo y/o en presencia de enfermedad arterial periférica.
- Medir GPA y A1C para tamizaje y una prueba de tolerancia oral a la glucosa si no son concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al; on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(suppl 1):S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002.
- Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2019;42(4):601-608. <https://doi.org/10.2337/dc18-1970>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Microvasculopatía: a la búsqueda del diagnóstico en nefropatía y neuropatía

Dra. Raquel Urdaneta

Médica de Planta, Unidad de Nutrición, Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El diagnóstico precoz de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM) nos permite realizar un tratamiento temprano y prevenir su progresión. Existe evidencia de que la neuropatía diabética presenta un comienzo insidioso, que es previo al incremento de la glucemia, pero además concurren otros factores del síndrome metabólico como la dislipidemia, la obesidad y la hipertensión, los cuales impactan sobre el trofismo y la irrigación del nervio^{1,2}.

En relación a la nefropatía, sabemos la importancia de la hiperglucemia en el desarrollo de esta complicación, inclusive en la disglucemia considerándola a partir de 100 mg/dl³, todo esto sin dejar de tener en cuenta los factores genéticos, epigenéticos e inflamatorios que influyen en la progresión de la nefropatía.

En conclusión, es imprescindible resaltar la importancia de la evaluación exhaustiva de nuestros pacientes con síndrome metabólico, con y sin disglucemia, para detectar precozmente las complicaciones microvasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callaghan, Brian C, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* 2016;39(5):801-807. doi 10.2337/dic 16-081.
2. Callaghan BC, et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol* 2016;73(12):1468-1476.
3. ElSayed NA, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl 1):s19-s40. doi 10.2337/dc23-002.

¿Existe un umbral glucémico para las complicaciones microvasculares?

Dr. Víctor Commendatore

Director de la Maestría en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Facultad de Medicina, Corrientes, Argentina

En un editorial de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, en 1997, el Dr. Juan José Gagliardino nos decía que “los nuevos valores para el diagnóstico de la diabetes mellitus (DM) buscan una mejor correlación con la aparición de lesiones microangiopáticas en la retina”¹, planteando la existencia de un umbral por encima del cual la retinopatía diabética (RD) aumentaba substancialmente su frecuencia, haciendo referencia al nuevo valor de la glucemia en ayunas (GA) para el diagnóstico de DM de 126 mg/dL, anunciado por el Comité Internacional de Expertos convocados por la *American Diabetes Association* (ADA) que reevaluó la clasificación y los criterios de diagnóstico establecidos por el *National Diabetes Data Group* en 1979^{2,3}.

Pero, ¿existe realmente un umbral? Los valores de corte actuales para el diagnóstico de DM de la GA, la glucemia poscarga (GPC) y la HbA1c, ¿descartan que un paciente con 122 mg/dL en ayunas y 189 mg/dL a los 120 minutos o una HbA1c de 6,0% pueda desarrollar lesiones microangiopáticas?

Un subestudio del *Diabetes Prevention Program* (*National DPP*) menciona que el examen más cuidadoso de la glucemia a largo plazo en esta cohorte y la documentación de la RD durante la prediabetes respaldan la idea de que la retinopatía puede ocurrir en un continuo más amplio de glucemia que el que abarcan los criterios diagnósticos actuales, planteando que estos parámetros, basados en el riesgo asociado de RD, deberían reconsiderarse⁴.

Existen numerosos estudios en los que aparecen complicaciones microvasculares durante la prediabetes, por lo cual la idea de un umbral debería cuestionarse severamente^{5,6,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gagliardino JJ. Los nuevos criterios para el diagnóstico y clasificación de la diabetes: ¿un desafío para el sector salud? *Rev Soc Arg Diab* 1997;31(3).
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979 Dec;28(12):1039-57.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1183-97.

4. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007 Feb;24(2):137-44.
5. Nagi DK, Pettitt DJ, Bennett PH, Klein R, Knowler WC. Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabet Med* 1997 Jun;14(6):449-56.
6. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, Zhang L. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018 May;55(5):469-477.
7. Cheng YJ, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2027-32.

14:05 a 14:30 h

SALA PACÍFICO

SIMPOSIO: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Coordinadora: Dra. Lina Capurro

Complicaciones maternas

Dra. María Elena Rodríguez

Médica Obstetra, Área de Obstetricia de Alto Riesgo, Hospital Materno Infantil Dr. C. Giannantonio, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Los cambios a los que es sometida la mujer que está gestando -adaptación fisiológica de sus distintos sistemas orgánicos, modificaciones hormonales en los diferentes trimestres, con la insulinoresistencia típica del tercero- favorecen la aparición de diabetes mellitus gestacional (DMG). Si bien estos suceden en todos los embarazos, aproximadamente un 10% en nuestro país desarrolla este tipo de condición.

Los factores de riesgo más prevalentes -obesidad, edad, antecedentes familiares, antecedentes de DMG previa, glucemia en ayunas del primer trimestre mayor a 85 mg/dl, macrosomía en gestas anteriores, síndromes de resistencia a la insulina- condicionan su aparición.

Este ambiente intrauterino hiperglucémico genera en el feto hiperglucemia primero e hiperinsulinemia secundaria a la misma; esta hiperglucemia será la responsable en parte de la macrosomía, el síndrome de distrés respiratorio y la hipoglucemia en el recién nacido.

Para la madre este diagnóstico no es gratuito; el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y eclampsia está francamente aumentado, así como también la presencia de hipertrigliceridemia, el mayor riesgo de cesárea y el parto pretérmino. No dejamos de lado que el aumento de la edad de las gestantes implica asociación con otras patologías, debiendo considerarse la medicación previa.

A futuro ya se describe mayor probabilidad de desarrollar DM, obesidad, dislipemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular, independiente del desarrollo o no de DM2.

Debemos considerar, además, que hay un grupo de pacientes que inicia su DM durante el embarazo, tanto tipo 1 como tipo 2, o la misma se detecta durante la gesta. La importancia de un diagnóstico certero y adecuado ayuda no solo al tratamiento precoz durante la gesta, sino también a minimizar los riesgos a futuro con intervenciones adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Rev Dis Primers* 2019;5(1):47.
- Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2022;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
- Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl1):S255-S282. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.038.
- Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during pregnancy. A maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):2965. doi: 10.3390/ijms22062965.

Complicaciones en la descendencia

Dra. María Eugenia Andrés

Médica Pediatra, especialista en Nutrición Infantil, Jefa del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los mecanismos del daño inducido por la diabetes mellitus (DM) en el embarazo se relacionan con la hiperglucemia materna y fetal, y el aumento del estrés oxidativo. Los mecanismos subyacentes se centran principalmente en la microbiota, la inflamación, las especies reactivas de oxígeno, la viabilidad celular y la epigenética.

La DM materna fomenta un entorno anormal intrauterino para el feto, que no solo influye en los resultados del embarazo, sino que también conduce a anomalías fetales y al desarrollo de enfermedades en la descendencia en etapas posteriores de la vida, como patologías metabólicas y cardiovasculares. También se describen diversos problemas del neurodesarrollo motor y conductual, incluida una mayor incidencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y del trastorno del espectro autista (TEA).

La DM gestacional (DMG) tiene un impacto profundo en la dinámica y el metabolismo mitocondrial de la placenta, con implicancias plausibles para la salud a corto y largo plazo de la descendencia. La hiperglucemia circulante es transportada a través de la placenta, estimulando en forma temprana al páncreas, generando un exceso de insulina, y fomentando el sobrecrecimiento y la adiposidad en el feto. Estos cambios conducen a consecuencias en la descendencia a corto plazo como macrosomía, hipoglucemia, síndrome de distrés respiratorio e hipocalcemia. Pero también se sabe que la exposición intrauterina a un medio hiperglucémico incrementa el riesgo y la programación del metabolismo fetal, que deja un impacto a largo plazo con riesgo aumentado en la descendencia de desarrollar DM y/u obesidad más tarde en la vida adulta. Los hijos de madres con DMG pueden presentar mayor índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera, y mayor porcentaje de masa grasa y menor de masa magra, aumento de los niveles de glucosa en ayunas, insulina, péptido C, presión arterial sistólica y triglicéridos, así como niveles reducidos de colesterol HDL y pubertad precoz en la descendencia femenina.

Los hijos expuestos a madres con DMG no tratada durante el embarazo tienen riesgo aumentado de resistencia a la insulina con una compensación limitada de células beta en comparación con los hijos de madres sin DMG.

La DMG se asocia significativa e independientemente con la tolerancia alterada a la glucosa infantil, y a alto peso para la edad gestacional y prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Lowe WL, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019;42(3):372-380.
- Grunnet LG, et al. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus. A clinical study within the Danish National Birth Cohort. *Diabetes Care* 2017;40(12):1746-1755.
- Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* 2016;59(7):1396-1399. doi: 10.1007/s00125-016-3985.
- Yan YS. Long-term outcomes and potential mechanisms of offspring exposed to intrauterine hyperglycemia. *Front Nutr* 2023;10:1067282. doi: 10.3389/fnut.2023.1067282.

14:35 a 15:00 h

SALA PACÍFICO

CONTROVERSIA: PROGRAMACIÓN DEL EMBARAZO

Coordinadora: Dra. Inés Argerich

En la programación del embarazo: cirugía bariátrica versus tratamiento médico con fármacos

Dra. María Cristina Faingold

Médica Endocrinóloga, responsable Médica del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El incremento en la prevalencia de la obesidad en el mundo es alarmante. La obesidad y el sobrepeso, que se presentan previos y durante el embarazo, constituyen un factor de riesgo importante para las complicaciones maternas y fetales.

En primer lugar, debemos saber que la obesidad afecta la fertilidad porque el aumento de los depósitos de grasa genera disminución de la proteína transportadora y, en consecuencia, aumento de los andrógenos circulantes y de los estrógenos, todo lo cual lleva al hirsutismo, oligo/amenorrea, ciclos anovulatorios, presencia de síndrome de ovario poliquístico e infertilidad¹.

La cirugía bariátrica (CB) es el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida y una de las posibilidades para resolver la obesidad previo al embarazo. El tipo de procedimiento bariátrico es importante en relación a las posibles complicaciones gestacionales.

El embarazo es un estado fisiológico normal en el que aumentan las demandas de nutrientes para sostener el crecimiento y el desarrollo feto-placentario. En las mujeres que se sometieron a CB y que programan un embarazo, deben realizarse evaluaciones nutricionales en la etapa previa a la concepción y durante el embarazo hasta el parto, para que se puedan corregir, en el caso que existan, carencias de macro y micronutrientes².

Si bien no hay una evidencia clara que muestre mayor morbilidad fetal cuando la gestación se produce durante el primer año posterior a la cirugía, algunos autores encontraron mayor riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo cuando los embarazos se producen dentro de los primeros 12 meses posteriores a una CB, mientras que otros no hallaron diferencias significativas^{3,4}.

La mayoría de las recomendaciones coincide en evitar la gestación en los primeros 12 a 18 meses posoperatorios. Sin embargo, algunos grupos no recomiendan esperar, sobre todo si utilizaron procedimientos restrictivos, ya que se observó menos deficiencia de nutrientes que con el *bypass* gástrico⁵. Lo que sí está claro es que las pacientes que se embarazan dentro del primer año después de una CB, necesitan una estricta vigilancia de su peso, estado alimenticio y crecimiento fetal.

Un punto importante a tener en cuenta es cómo y cuál es la mejor herramienta para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional poscirugía bariátrica dado que la prueba de tolerancia oral a la glucosa no puede implementarse en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kominiarek MA, et al. Obesity before, during, and after pregnancy. A review and comparison of five national guidelines. *Am J Perinatol* 2016;33(5):433-41.
2. Gutt S, Rovira G, et al. Cirugía bariátrica en mujeres en edad fértil. Recomendaciones de los Comités de Trabajo de "Diabetes y embarazo" y "Diabetes y obesidad" de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Rev Soc Arg Diab* 2015;49(3):85-94.
3. Willis K, Lieberman N, Sheiner E, et al. Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(1):133-144.
4. Sheiner E, Edri A, Balaban E, et al. Pregnancy outcome of patients who conceive during or after the first year following bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 240:50e1-6.
5. Kari J, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015;372(23):2267.

Dra. Susana Gutt

Médica especialista en Nutrición, asociada al Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La obesidad, un problema de salud pública frecuente en la mujer en edad reproductiva, compromete la salud materna durante el embarazo, con efectos adversos que afectarán la salud fetal, del recién nacido y a lo largo de la vida.

La prevalencia del sobrepeso/obesidad en la población de 5 a 17 años de Argentina, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de 2019, es del 41,1%, y en las mujeres mayores de 18 años del 66% y 31,1% para el sobrepeso y la obesidad respectivamente.

El tejido adiposo disfuncional promueve un estado de inflamación crónico de bajo grado con cambios metabólicos asociados, que favorecen complicaciones médicas y condicionan un embarazo de alto riesgo. Su abordaje debe ser previo a la concepción y continuar luego para garantizar mejores resultados maternos y fetales, y prevenir complicaciones graves. Cambios en el estilo de vida no siempre logran un descenso de peso suficiente para mejorar la función ovárica, la fertilidad y asegurar un embarazo saludable, es por ello que debe programarse la gesta y recurrir a opciones farmacológicas para un descenso de peso significativo que resulte en una disminución del riesgo de diabetes mellitus gestacional; también debe intervenir previo al embarazo y mejorar el peso corporal para llegar a las primeras etapas de la gesta con un medioambiente metabólico gestacional saludable.

Los agonistas del receptor de GLP-1 mostraron resultados en cuanto al descenso de peso con mejoras en el perímetro abdominal, el peso corporal, marcadores de insulinoresistencia, beneficios sobre el metabolismo glucídico y de los lipídicos, y en la salud física, psicológica y social.

Recordemos que los GLP-1AR se clasifican como medicamentos C, están contraindicados durante el embarazo, por lo cual debe asegurarse su suspensión previa a la concepción e indicar anticoncepción al realizar una intervención sobre el peso corporal con fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

- Creanga A, Catalano P, Bateman B. Obesity in pregnancy. N Engl J Med 2022;387:248-59.
- LeBlanc E, Vesco K, Funk K, Karanja N, Smith N, Stevens V. Prepare, a randomized trial to promote and evaluate weight loss among overweight and obese women planning pregnancy. Study design and rationale. Contemp Clin Trials 2016 July;49:174-180.
- LeBlanc E, Smith N, Vesco K, Hillier T, Stevens V. Weight loss prior to pregnancy and early gestational glycemia. Prepare, a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021;106(12):e5001-e5010.
- Papaetis GS, Kyriacou A. GLP-1R agonists and reproductive dysfunction. Adv Clin Exp Med 2022;31(11):1265-1274.

15:00 a 16:00 h

SALA PACÍFICO

5 VOCES EN 10 MINUTOS: ¿QUÉ DEBERÍA SABER MARTINA?

Coordinadora: Dra. Alicia Jawerbaum

Infertilidad en la mujer con obesidad

Dra. Celeste Muntaner

Médica Tocoginecóloga, especialista en Diagnóstico Prenatal y Embarazo de Alto Riesgo, Profesora Adjunta Regular, Universidad Nacional de Comahue, Neuquén, Argentina

El impacto negativo de la obesidad sobre la función reproductiva no solo se vincula a la infertilidad, sino también a los resultados perinatales adversos, y al aumento de la morbimortalidad materna y fetal¹.

La paciente obesa tiene tres veces más posibilidades de sufrir infertilidad que aquella con un índice de masa corporal (IMC) normal, tanto en ciclos naturales como en terapia de reproducción asistida. Las pacientes obesas con síndrome de ovario poliquístico (SOP) presentan un fenotipo metabólico y reproductivo más complejo. La alteración más característica de la obesidad, el incremento de la secreción de insulina, impacta en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico.

El tejido adiposo es un órgano endocrino que genera adipocinas proinflamatorias considerándose la obesidad un estado inflamatorio crónico. La principal hormona que secreta es la leptina, que está aumentada en las pacientes obesas, y podría presentar un efecto negativo sobre la fertilidad al inhibir la foliculogénesis mediante el control directo e indirecto de secreción de LH y FSH, pero también afectando el flujo sanguíneo perifolicular y la receptividad endometrial². El tejido adiposo produce hormonas esteroideas por conversión de formas inactivas redundando en una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG), aumento de la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos y una hiperandrogenemia relativa. El ovario presenta receptores para insulina y receptores IGF-1 en la granulosa, la teca y el estroma. La modulación de la biodisponibilidad de los esteroides sexuales, que produce la insulina inhibiendo la síntesis hepática de SHBG, se traduce en las pacientes obesas en menor respuesta a la estimulación ovárica con gonadotrofinas, menor calidad ovocitaria y menor tasa de embarazo que aquellas que presentan un IMC normal³.

A nivel del endometrio, el hiperestrogenismo presente en la obesidad puede afectar negativamente la receptividad endometrial. La reducción de la glicodelina, secretada por las glándulas endometriales, y la decidua, regulador paracrino del embarazo en el endometrio, y la reducción del IGF-1 involucrado en la adhesión embrionaria, se asocian a altos niveles de insulina circulante y aumento de la pérdida recurrente del embarazo. Las mujeres obesas presentan niveles elevados de proteínas de fase aguda y citocinas proinflamatorias (incluidas IL6, PAI1 y TNF); se cree que estos marcadores inflamatorios ejercen un efecto negativo sobre la implantación y el desarrollo embrionario temprano⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simon A, Pratt M, Hutton B, Skidmore B, Fakhraei R, Rybak N, Corsi DJ, Walker M, Vélez MP, Smith GN, Gaudet LM. Guidelines for the management of pregnant women with obesity: a systematic review. *Obes Rev* 2020 Mar;21(3):e12972.
2. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010;140(3):347-364.
3. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction* 2019;158(3):R79-R90.
4. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017 Apr;107(4):840-847.

Diabetes mellitus gestacional: impacto de la educación terapéutica en el peso materno

Dra. Silvia Lapertosa

Profesora Titular de Nutrición y Educación para la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

El embarazo afectado por la diabetes mellitus (DM) tiene una alta morbimortalidad maternofetal, si no se detecta oportunamente y se diagnostica correctamente. El estado nutricional materno impacta en el crecimiento fetal, y en el peso del recién nacido y de la placenta. La obesidad durante el embarazo y el excesivo incremento de peso durante la gestación se vincula con complicaciones perinatales que aumentan las tasas de cesáreas, la presencia de DM, la preeclampsia y la macrosomía fetal. Las mujeres gestantes en nuestro país presentan una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 24,4% y 14,7% respectivamente, según un estudio en embarazadas que se asisten en hospitales públicos. A nivel mundial, uno de cada siete nacimientos está afectado por la hiperglucemia del embarazo, siendo el 85% DM gestacional (DMG).

La educación terapéutica es el conjunto de actividades e intervenciones gestionadas por un equipo de salud, formado y con competencias en la educación de pacientes, cuya misión es capacitar a la persona afectada, a su familia y el entorno en la gestión autónoma de la enfermedad y en la prevención de las complicaciones evitables a fin de mejorar la calidad de vida.

De 2016 a 2020 se implementó un programa estructurado de educación para mujeres con DMG e integrantes del equipo médico asistencial, en 10 hospitales de cuatro provincias argentinas, para evaluar la mejora de los resultados perinatales. La intervención consistió en talleres educativos de tres sesiones de 2 h cada una, con material educativo especialmente desarrollado para el proyecto, reforzado con entrevistas individuales con la nutricionista. Antes y después de la intervención educativa se cumplimentaron los cuestionarios NutriQuid-GEST. Al final del período gestacional, el grupo que había recibido educación

estructurada tuvo un índice de masa corporal (IMC) significativamente más bajo, una tendencia más baja de triglicéridos y una ganancia de peso significativamente menor que la registrada en la primera cita, incluso sus recién nacidos tuvieron un peso corporal significativamente menor junto con una tendencia a un menor porcentaje de macrosomía. Al analizar el consumo de nutrientes, se observó una disminución significativa del consumo calórico a expensas de azúcares simples y grasas saturadas. La educación de todos los actores involucrados en el proceso de gestación y los trabajos intersectoriales combinados con cambios en el manejo mejoran efectivamente los resultados materno-fetales y brindan la oportunidad de implementar estrategias que tomen en cuenta el cuidado nutricional de las embarazadas. Continuamos con el proyecto en distintas maternidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolzán AG, Di Marco I, Mangialavori GL, Duhau M. Índice de masa corporal preconcepcional en 1079171 mujeres atendidas en hospitales públicos de las 24 provincias argentinas. *Rev Argent Salud Pública* 2022;14:e74.
- Gorbán de Lapertosa S, Elgart J, Alvaríñas J, Salzberg S, Gagliardino JJ. Educational interventions to improve maternal-foetal outcomes in women with gestational diabetes. *Lifestyle Med* 2021;1-8.
- Gorbán de Lapertosa S, Alvaríñas J, Elgart JF, Salzberg S, Gagliardino JJ; on behalf of the EduGest group. The triad macrosomia, obesity, and hypertriglyceridemia in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(5):e3302.

Rol de ejercicio en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional

Dra. Susana Salzberg

Médica especialista en Nutrición y Diabetes, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El ejercicio es una herramienta terapéutica muy valiosa durante el embarazo. Sabemos que mejora el control metabólico en la diabetes mellitus (DM) y en embarazadas con factores de riesgo para DM gestacional (DMG). El ejercicio iniciado en el primer trimestre podría reducir la incidencia de DMG. En 1991, Bung realizó uno de los primeros estudios randomizados y controlados en mujeres con DMG, en el cual se evaluó la respuesta glucémica al ejercicio. Enrolaron 21 pacientes de las cuales 17 estaban en tratamiento con insulino terapia. Todas las pacientes mejoraron el control glucémico y el grupo insulina llegó a suspender el fármaco. Diversos estudios confirmaron los resultados beneficiosos del ejercicio en el control metabólico en DMG. Otros investigadores observaron resultados satisfactorios a nivel psicológico y mejoría del insomnio. También se reportaron beneficios del ejercicio materno en el peso fetal y en el neurodesarrollo. Algunos autores refieren que el ejercicio podría tener un efecto favorable en la prevención de la preeclampsia, sin embargo no hay consenso al respecto.

Sabemos que el ejercicio favorece la captación de glucosa por el músculo en forma independiente de la insulina. Durante la actividad física, la contracción muscular consume ATP y esto es percibido por la célula como un estrés energético, por lo cual se activa la AMP kinasas que favorece la traslocación del GLUT-4 y, consecuentemente, la entrada de la glucosa a la célula. El entrenamiento en forma prolongada genera aumento en la síntesis de GLUT-4.

Las precauciones que deben tomarse y las contraindicaciones no difieren de las de embarazos sin DMG.

Al momento de prescribir ejercicio debemos hacerlo en forma personalizada, teniendo en consideración si la paciente es sedentaria o si hace actividad física en forma regular previo al embarazo.

¿Qué tipo de ejercicio tiene mayor beneficio durante el embarazo? ¿El aeróbico o el de resistencia? El ejercicio aeróbico y el de resistencia tienen diferentes efectos metabólicos, pero ambos cumplen un rol importante en el tratamiento de la DMG.

BIBLIOGRAFÍA

- Bung P, Artal R, Khodiguan N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40(2):182-185.
- Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:188-193.
- Keating N, et al. Aerobic or resistance exercise for improved glycaemic control and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:10791
- Padayachee C. Exercise guideline for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6(8):1033-1044.

Obesidad en el hombre. ¿Afecta la fertilidad?

Dr. Pablo Costanzo

Médico especialista en Endocrinología, Andrología y Osteología, Jefe de la Sección Endocrinología del Varón, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Es habitual que en el contexto de búsqueda del embarazo o durante las evaluaciones ante un caso de infertilidad, toda la atención se focalice en las patologías y factores de riesgo de la mujer. Nos olvidamos del impacto de los hábitos y patologías del varón, y cómo esto incide en la fertilidad de la pareja. Sin embargo, en la evaluación de la pareja infértil, en el 50% de los casos se detecta un factor masculino de infertilidad.

No debería retrasarse la evaluación del varón y el tratamiento en los casos de infertilidad, ambos miembros de la pareja infértil deben ser abordados en conjunto. En los casos de búsqueda del embarazo, sin evidencia de infertilidad, también sería adecuado aconsejar sobre hábitos saludables y tratar patologías, como la obesidad, que pueden alterar la calidad seminal.

La obesidad puede afectar la fertilidad masculina de diferentes maneras:

- Aumentando el estrés oxidativo.
- Alterando la pulsatilidad hipotalámica de GnRH.
- Modificando la función de la barrera hematotesticular.
- Produciendo menor capacidad espermática.

Esto se traduce en alteraciones en la calidad del espermograma, daño del ADN espermático y subfertilidad. El tratamiento de la obesidad en el varón mejora todos estos parámetros, ya sea a través de la dieta y el ejercicio, o mediante tratamientos farmacológicos.

Una consideración aparte es la cirugía bariátrica en varones con deseo de fertilidad, dado que hubo reporte de casos de deterioro del espermograma o incluso azoospermia luego de la misma, por lo cual se requiere mayor evidencia. Lo mismo ocurre con el tratamiento con metformina en varones con obesidad y diabetes mellitus, donde se evidenció mayor riesgo de malformaciones genitourinarias en niños nacidos de parejas en casos en que el padre recibía metformina durante el período preconcepcional.

BIBLIOGRAFÍA

- Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016 May 1;26(2):129-34.
- He Z, Yin G, Li QQ, Zeng Q, Duan J. Diabetes mellitus causes male reproductive dysfunction. A review of the evidence and mechanisms. *In Vivo* 2021 Sep-Oct;35(5):2503-2511.
- Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. Preconception antidiabetic drugs in men and birth defects in offspring. A nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2022 May;175(5):665-673.
- La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and reproductive outcomes in obese fertile men with functional hypogonadism after treatment with liraglutide: preliminary results. *J Clin Med* 2023 Jan 14;12(2):672.

17:00 a 18:00 h

SALA PACÍFICO

SIMPOSIO: CLIMATERIO

Coordinadora: Dra. Mabel Graffigna

Osteoporosis

Dra. Claudia Sedlinsky

Médica Endocrinóloga y Osteóloga, Médica de Planta, Coordinadora de la Sección Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

En los últimos 30 años se ha demostrado, a través de un creciente cuerpo de evidencia experimental y clínica, que la diabetes mellitus (DM) ejerce efectos deletéreos sobre el tejido óseo, siendo un blanco más de las complicaciones de la DM. Diferentes grupos detectaron un aumento del riesgo de fracturas tanto en pacientes con DM1 asociado a una baja masa ósea, como en DM2 en quienes se puede encontrar una masa ósea normal o aumentada, asociada a una disminución de la fortaleza ósea. Diferentes factores de riesgo asociados a la DM se vinculan a una mayor tasa de fracturas. Se mostró que un peor control metabólico, la necesidad de uso de insulina o un mayor tiempo de evolución de la DM aumentan el riesgo de fracturas.

Está descrita la reducción del recambio óseo por disminución de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos que permite la acumulación de daño en el tejido óseo y reduce la calidad ósea. Los productos de glicación avanzada (*advanced glycation end-products*, AGE) que se acumulan por efecto de la hiperglucemia en proteínas de larga vida como el colágeno óseo, alteran las propiedades biomecánicas del hueso, afectando la calidad del material e incrementando el riesgo de fracturas. Los AGE también ejercen efectos deletéreos sobre los osteoblastos y osteoclastos a través de la interacción con su receptor RAGE, presente en dichas células, que podrían ser en parte responsables del bajo recambio óseo en esta condición. Esto permitiría caracterizar a la osteopatía diabética como una enfermedad ósea de bajo recambio o adinámica, que se asociaría a una acumulación de daño en la matriz ósea mineralizada y justificaría el aumento del riesgo de fracturas, aún en un contexto de masa ósea evaluada por densitometría ósea normal o incluso incrementada.

Dadas las características fisiopatológicas distintivas de la osteopatía diabética, se evaluaron los efectos de diferentes agentes terapéuticos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis en individuos diabéticos, de manera retrospectiva, en grandes estudios poblacionales o entre los individuos con diagnóstico conocido de DM que participaron de los estudios pivotaes de dichos agentes comparados con individuos no diabéticos. Si bien estos estudios no fueron diseñados para discernir el efecto de estos fármacos en la condición diabética, los individuos con DM mostraron responder con aumento de la masa ósea, modificación de los marcadores de recambio y disminución del riesgo de fracturas de modo similar a la población no diabética.

BIBLIOGRAFÍA

- Hofbauer L, et al. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:207-220. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00347-8.
- McCarthy AD. Ages and bone ageing in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2013;4:276. doi: 10.4172/2155-6156.1000276.
- Eastell R, et al. Diabetes mellitus and the benefit of antiresorptive therapy on fracture risk. *Journal of Bone and Mineral Research* 2022;37:2121-2131. doi: 10.1002/jbmr.4697.
- Langdahl BL, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 2018;116:58-66. doi: 10.1016/j.bone.2018.07.013.

Terapia de reemplazo hormonal

Dra. Jimena Soutelo

Médica Endocrinóloga, especializada en Diabetes, Médica de Planta, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrua Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La menopausia es un evento fisiológico definido por el cese permanente de la menstruación, determinado en forma retrospectiva luego de un año de amenorrea. La edad promedio de la menopausia se ha mantenido estable a lo largo del tiempo y varía poco entre los grupos étnicos. Se considera natural cuando ocurre espontáneamente después de los 45 años, quirúrgica cuando resulta de ooforectomía bilateral (OB), o iatrogénica por quimioterapia o radiación pélvica cuando ocurre en una mujer en edad fértil. La menopausia temprana se describe cuando ocurre en mujeres de 40 a 45 años y debe diferenciarse de la insuficiencia ovárica primaria (IOP) que acontece antes de los 40 años. La perimenopausia o transición menopáusica es el período de alrededor de 4 años que se inicia con la disminución de la fertilidad, alteraciones del ciclo menstrual y cambios endocrinológicos, y culmina con la última menstruación. El climaterio es el período que abarca desde la transición menopáusica hasta los primeros años posmenopáusicos¹.

La terapia de reemplazo de la menopausia (TRM) se utiliza en mujeres menores de 60 años y/o dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia, y está aprobada para cuatro indicaciones: síntomas

vasomotores (SVM) de moderados a severos, tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas tempranas, IOP de cualquier etiología y tratamiento del síndrome genitourinario (SGU) para el que se sugiere tratamiento local². Si bien la TRM reduce la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de inicio reciente, no está aprobada para prevención primaria³. La TRM no está contraindicada en mujeres con DM preexistente con SVM de moderados a severos y/o SGU, y puede ser beneficiosa en términos de control glucémico pero, previo al inicio de la TRM, es fundamental realizar la evaluación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRECV). La edad de la paciente, el tiempo de su menopausia y la presencia o no de FRECV determinarán su uso¹⁻². En caso que la mujer con DM presente FRECV y SVM moderados a severos lo que contraindica la TRM, se deberá pensar en una terapia no hormonal, ya que los SVM tienen un impacto negativo en el bienestar y la expectativa de salud⁴. Debido a la complejidad de la menopausia en una mujer con DM, es necesario pensar en un equipo transdisciplinario antes del inicio de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas* 2022 Sep;163:62-81.
2. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022 Jul 1;29(7):767-794.
3. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Caughey AB, et al; US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons. US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2022 Nov 1;328(17):1740-1746.
4. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2023 Jun 1;30(6):573-590.

SÁBADO 23

9:35 a 10:30 h

SALA PACÍFICO

5 VOCES EN 10 MINUTOS: ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: "EL DOCTOR COMO PACIENTE"

Coordinador: Dr. Edgardo Trinajstic

Impacto de los fármacos para el control glucémico en el riesgo de accidente cerebrovascular

Dr. Joaquín González

Médico especialista en Clínica Médica y en Diabetología, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Docente de Endocrinología Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo, Mendoza, Argentina

El accidente cerebrovascular (ACV) es dos veces más frecuente en personas con diabetes mellitus (DM) que en la población sin DM. De allí la importancia de conocer el impacto de los fármacos utilizados para el control glucémico sobre el riesgo de ACV.

Con metformina, la evidencia es escasa y proviene del *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) y de un metaanálisis donde se observa un efecto neutro sobre el riesgo de ACV. El grupo de las sulfonilureas plantea la dificultad de ser un grupo heterogéneo; en el estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) con gliclazida no se vio aumento del ACV, pero un metaanálisis que compara sulfonilureas con otros antidiabéticos demostró un aumento del riesgo de ACV con estas drogas. Con la pioglitazona, en el *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive) en la población con DM2, se observó una reducción del riesgo de ACV, al igual que en el estudio *Insulin Resistance Intervention after Stroke* (IRIS) realizado en población sin DM2, pero con resistencia a la insulina y un evento cerebrovascular reciente donde pioglitazona tuvo un efecto protector. Nateglinida, en el estudio *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR), demostró tener efecto neutral. Los

CVOTs y metaanálisis con inhibidores de DPP-4 muestran un efecto neutro sobre el riesgo de ACV. Con los SGLT-2 inhibidores, hay dos metaanálisis que señalan un efecto neutral sobre el ACV en general, sin embargo, uno de ellos muestra un efecto protector sobre el ACV hemorrágico. Los GLP-1 agonistas tienen un efecto protector en los metaanálisis, pero solo dulaglutida y semaglutida han demostrado en los CVOTs beneficio en ACV. Con insulina el efecto es neutro, los datos más recientes provienen de los estudios *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN) y del *Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events* (DEVOTE).

En conclusión, en prevención secundaria debiera priorizarse, por sus beneficios, el uso de pioglitazona, semaglutida o dulaglutida; hay alguna evidencia de un efecto negativo con el uso de sulfonilureas, mientras que los otros antidiabéticos no provocan aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee M, Ovbiagele B. Blood glucose, antidiabetic drugs and risk of stroke. *Precision and Future Medicine* 2021;5(1):13-20.
- Rathmann W, Kostev K. Association of glucose-lowering drugs with incident stroke and transient ischaemic attacks in primary care patients with type 2 diabetes: disease analyzer database. *Acta Diabetol* 2022 Nov;59(11):1443-1451.

Rehabilitación post-ACV

Dr. Hugo Sánchez

Lic. en Kinesiología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Coordinador del Servicio de Kinesiología, Departamento de Rehabilitación, Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), sede Belgrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Se calcula que al menos dos tercios de los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) presentan secuelas que afectarán su independencia, su calidad de vida y requerirán rehabilitación, la cual incluirá: la atención de un equipo multidisciplinario conformado por médicos, kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, nutricionistas, psicólogos, enfermeros, involucrando además al paciente y sus cuidadores en un programa de rehabilitación progresivo y dinámico.

El objetivo es intentar alcanzar el mayor grado posible de recuperación de su estado físico, cognitivo, emocional, social y funcional.

Dentro del equipo multidisciplinario, la Kinesiología o terapia física interviene en la atención de los déficits motores que se presenten, en sus diversos grados de complejidad.

La terapia física debe iniciarse lo antes posible en la medida en que el paciente se encuentre estable y reciba la indicación médica en la Unidad de ACV.

Para cada déficit existen una serie de test y de escalas que permiten evaluar de manera objetiva la situación del paciente y sus cambios evolutivos. Las escalas de valoración funcional son instrumentos que nos permiten expresar los resultados de un modo objetivo y cuantificable. Deben ser válidos, prácticos, sencillos y estandarizados.

En Kinesiología para los pacientes con ACV utilizamos diferentes evaluaciones como la *Berg Balance Scale*, *Mini Best Test*, goniometría, *Fugl Meyer*, FAC, SOT, test de 6 minutos y test de 10 metros, como ejemplos. Cada una evalúa diferentes déficits (motricidad, movilidad, funcionalidad, equilibrio, fuerza, marcha).

La evolución del paciente con ACV la dividimos en una etapa aguda (intrahospitalaria), en la cual la kinesioterapia se inicia una vez que se logra la estabilidad clínica (hemodinámica y sistémica) del paciente. En dicha etapa se realizan las primeras evaluaciones, y el tratamiento busca prevenir lesiones cutáneas y complicaciones respiratorias, prevenir actitudes viciosas y lesiones de miembro superior y miembro inferior, se realizan movilizaciones pasivas/asistidas, enseñanza de transferencias y automovilización, estimulación del equilibrio en posición sedente, siempre de acuerdo a la capacidad del paciente. Encontramos también déficits perceptivos sensoriales que determinan trastornos en el esquema corporal y la postura.

Además, en la etapa aguda, y por protocolo, todos los pacientes reciben una evaluación y/o *screening* para detectar disfagia y determinar si es posible iniciar dieta oral y bajo qué características y cuidados. En esta etapa una gran cantidad de pacientes presenta algún signo de disfagia que la mayoría recupera a corto y/o mediano plazo.

Luego encontramos la segunda etapa subaguda y crónica poshospitalaria que se realizará con el paciente internado en el centro de rehabilitación, o bajo el modo hospital de día, terapia ambulatoria o atención domiciliaria según el caso y diferentes factores, que llevan al médico fisiatra a determinar el lugar y modo de las diversas terapias.

En esta etapa es necesario utilizar las escalas de evaluación de manera inicial y en forma periódica para cuantificar la evolución de la recuperación y determinar sobre qué aspectos específicos debe enfocarse el tratamiento.

Como líneas generales se trabaja sobre la rehabilitación motora de los miembros superiores a través de diversas técnicas manuales y de fisioterapia (FES) buscando la estimulación del movimiento voluntario y la prevención de lesiones en hombros y contracturas en la flexión de las articulaciones por espasticidad.

Rehabilitación motora de miembros inferiores y de la marcha, rehabilitación del equilibrio, profilaxis de caídas, estimulación somato sensorial y elección del equipamiento necesario, ya sea férulas para miembros superiores e inferiores, ayuda para la marcha o silla de ruedas.

Se cuenta para dichos objetivos con numerosas técnicas kinésicas y equipamiento tecnológico que aplicadas en modo intensivo-repetitivo, logran mejorar la funcionalidad e independencia de los pacientes.

Las escalas de evaluación funcional y test nos darán información objetiva de los grados de recuperación en las diversas funciones sensorio-motrices. También es importante tener en cuenta que parte de la recuperación observada se atribuye a los efectos de la neuroplasticidad.

Entre los factores que influyen en el éxito o el mejor pronóstico de la terapia kinésica y en la reducción de las secuelas motoras se consideran: edad, sexo, sitio de la lesión, deterioro motor inicial, potenciales evocados motores, potenciales evocados somato sensoriales, siendo el deterioro motor inicial el más influyente y que marca el pronóstico del paciente.

Si bien los objetivos de cada especialidad apuntan a fines concretos -como la movilidad de los miembros afectados, el equilibrio, la marcha independiente como en el caso de la Kinesiólogía-, el objetivo general de todas las áreas apunta al retorno en lo posible a la independencia funcional, a las actividades de la vida diaria, y a la reinserción laboral y social.

BIBLIOGRAFÍA

- Polloch A, Baer G. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD001920.
- Veerbeek JM, van Wegen E. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9(2):e87987.

11:00 a 11:25 h

SALA PACÍFICO

MINICONFERENCIA: ¿CÓMO EVITAMOS UN NUEVO EVENTO ISQUÉMICO?

Coordinador: Dr. Arturo López Rivera

Disertante: Dra. Virginia Pujor Lereis

Médica Neuróloga, Subjefa del Centro Integral de Neurología Vascular, FLENI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El accidente cerebrovascular (ACV) representa la cuarta causa de muerte en Argentina y una de las principales causas de discapacidad. La recurrencia del ACV continúa siendo elevada, llegando al 15-20% a los 10 años del primer evento. Teniendo en cuenta que el 90% del riesgo de ACV depende de factores modificables, las estrategias de prevención secundarias toman un rol primordial en la atención de los pacientes. El enfoque interdisciplinario para abordar el manejo de los factores de riesgo vascular (FRV) es completamente necesario, teniendo en cuenta que apuntar a múltiples FRV tiene efectos aditivos.

Los principales objetivos de la prevención secundaria incluyen: el control de la hipertensión arterial (con un objetivo <130/80 mm Hg), la dislipidemia con las diferentes estrategias farmacológicas actuales (estatinas alta potencia/intensidad, ezetimibe e incluso inhibidores PCSK9), el manejo individualizado de la diabetes mellitus (DM) que debe incluir las nuevas estrategias con efecto demostrado sobre MACE como los arGLP-1, esquemas anti trombóticos enfocados a la etiología específica (simple o doble antiagregación,

anticoagulación con AVK o DOACs), y un programa de cambios en estilo de vida que incluya cesación tabáquica, dieta y actividad física.

Por otro lado, aunque el control de los FRV es importante para la prevención secundaria de todos los tipos de ACV isquémico, existen estrategias específicas para varios subtipos etiológicos específicos (enfermedad aterosclerótica intra/extracraneal, FA, FOP, entre otras). Como parte de la prevención secundaria, debemos recordar que el tratamiento debe mantenerse de manera crónica y adaptarse a cada etapa de la vida del paciente. Resulta importante establecer un control regular de los objetivos terapéuticos evaluando la adherencia al tratamiento y, si corresponde, considerar un cambio en la terapia. Por último, resulta interesante que, pese a estas estrategias con demostrada efectividad, en las últimas dos décadas no se ha logrado disminuir de manera significativa la recurrencia, introduciendo el concepto de riesgo residual. El futuro de la prevención secundaria de los eventos vasculares está enfocado en terapéuticas que actúen sobre el riesgo residual y sus causas subyacentes, como aterosclerosis subclínica junto con la inflamación sistémica y la disfunción endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

- Flach C, et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: a population-base cohort study. *Stroke* 2020;51(8): 2435–2444. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028992Stroke.
- Kleindorfer D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52: e364–e467 doi: 10.1161/STR.0000000000000375Stroke.
- Dawson J, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J* 2022;7(3):I-II. doi: 10.1177/23969873221100032.
- Dhindsa DS, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:88. doi: 10.3389/fcvm.2020.00088.

11:30 a 11:55

SALA PACÍFICO

MINICONFERENCIA: CESACIÓN TABÁQUICA

Coordinador: Dr. Claudio Dituro

Disertante: Dr. Silvio Payaslian

Médico especialista en Medicina Interna y en Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Universidad de Buenos Aires (UBA), Director Médico de Clínica Zabala, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El tabaquismo es la principal causa de muerte evitable en el mundo. Existen 1000 millones de fumadores en el mundo. El tabaco provoca 8 millones de fallecimientos por año (44.000 en Argentina). Una de cada cinco personas muere a causa del tabaco. La mitad de los fumadores muere a causa del tabaco. La expectativa de vida promedio de los fumadores está disminuida 13 años. Las principales causas de muerte relacionadas con el tabaquismo son: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. Argentina presenta una prevalencia de tabaquismo del 22% en adultos, con un descenso observado en las últimas dos décadas de más de 7 puntos.

Con el abandono del tabaco se logra una reducción del riesgo de muerte en general, muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, una reducción del riesgo de cáncer y una atenuación de la pendiente de declinación de la función pulmonar, entre otros beneficios, los cuales se observan a cualquier edad y con cualquier consumo realizado. Cuanto más precoz sea el abandono, mayor será el beneficio. La reducción del riesgo de eventos cardíacos se observa poco tiempo después del abandono y se acentúa hasta llegar aproximadamente a los 15 años del abandono, momento en el cual el riesgo del exfumador se iguala con el riesgo del nunca fumador.

Una estrategia de aproximación efectiva y validada es la de las 5 A: *ask* (averigüe), *advice* (aconseje), *assess* (evalúe), *assist* (asista) y *arrange* (acuerde). Tanto la consejería conductual como la farmacoterapia demostraron ser más efectivas que el placebo o la no terapia en lograr el abandono del tabaco al año, y juntas son superiores a cualquiera de las dos por separado. Las drogas de primera línea que mostraron

efectividad y seguridad en lograrlo son: terapia de reemplazo nicotínico (parches, chicles, pastillas, *spray* nasal, inhalador), el bupropión (antidepresivo atípico) y el vareniclina (agonista parcial de receptores nicotínicos; este último está retirado de las ventas desde hace 2 años por contaminación de la presentación). El cigarrillo electrónico con nicotina demostró ser efectivo y seguro en el corto plazo, pero existen dudas en estos dos desenlaces en el largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Donahue K, Doubeni CA, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021 Jan 19;325(3):265-279. doi: 10.1001/jama.2020.25019.
- Smoking cessation: a report of the Surgeon General, United States Public Health Service Office of the Surgeon General, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. (Eds), US Department of Health and Human Services, Washington (DC) 2020.
- Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 24;3(3):CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
- Hartmann-Boyce J, Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Fanshawe TR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; Issue 11. Art. No.: CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub7.

12:00 a 13:00

SALA PACÍFICO

MESA DE DISCUSIÓN: AGOTAMIENTO DEL EQUIPO DE SALUD

Coordinadora: Dra. Carla Musso

Descripción del *burnout*, impacto clínico y psíquico. ¿Qué medidas adoptar?

Dra. Alejandra Cabezas

Médica especialista en Ginecología, Máster en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud, Directora estratégica de Surcos, Asociación Civil, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los procesos de trabajo en salud pueden desencadenar malestares y complicaciones que se incluyen en el marco del desgaste laboral, que también impactan sobre los resultados sanitarios. Dada la complejidad de este tema, se torna necesario implementar estrategias multidimensionales.

Para garantizar condiciones de trabajo saludables se deben contemplar las condiciones y el medio ambiente de trabajo, la tarea, la carrera y el salario¹, además del reconocimiento social y singular de la tarea.

Para un buen abordaje se deben implementar dispositivos individuales y grupales para problematizar las afectaciones y dinamizar el deseo en los procesos de producción de cuidado desde una perspectiva dialógica y relacional, basada en el *ethos* del cuidado. Estos procesos se llevan a cabo a través de distintas tecnologías que podrían clasificarse como:

- Tecnologías “duras”: recursos materiales con los que cuentan en los lugares de trabajo.
- Tecnologías “blandas-duras”: protocolos, procedimientos y conocimientos necesarios.
- Tecnologías “blandas”: tecnologías relacionales que permiten al trabajador escuchar, comunicarse, comprender, establecer vínculos, y cuidar a los/as destinatarios/as².

Las evidencias demuestran que las tecnologías “blandas”, que posibilitan actuar sobre las realidades singulares de los/as destinatarios/as en cada contexto, son las que permiten una adecuada utilización de las tecnologías “duras” y “blandas-duras” y, por lo tanto, alcanzar los resultados propuestos.

Desde hace más de 10 años, en Surcos Asociación Civil aplicamos estrategias que permiten acompañar a equipos para el abordaje del desgaste y situaciones de estrés laboral. Se destaca que lo que ha funcionado como sostén en este escenario tan complejo y desfavorecedor han sido las estrategias de afrontamiento desplegadas simultáneamente a nivel institucional, grupal e individual. En los nuevos escenarios sociales que se avecinan es imprescindible incorporar estas estrategias en todos los espacios laborales, y las sociedades científicas pueden ser un excelente impulsor para ello.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neffa J. Visibilizando los riesgos psicosociales en el trabajo (RPST). En: Voces en el Fenix 2015;N° 46.
2. Merhy EE, Feuerwerker L, Ceccim R. Educación permanente en salud: una estrategia para intervenir en la micropolítica del trabajo en salud. Salud Colectiva 2006;2(2):147-160.

Aspecto psicosocial: ¿cómo evitar el *burnout*?

Dra. Olga Escobar

Médica especialista en Endocrinología, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), miembro de la Comisión Directiva de la SAD-NOA, Tucumán, Argentina

La Encuesta Nacional a médicos diabetólogos, realizada desde el Comité de Aspectos Psicosociales de la SAD en 2014, demostró que más de un 20% de los profesionales presentó claras señales de sufrir síndrome de desgaste profesional (SDP) y un 15% quedó en una situación *borderline* de padecer el síndrome. El patrón encontrado indica que los más afectados son aquellos que trabajan en hospitales públicos, están mal remunerados y tienen sobrecarga administrativa. El SDP se asocia con una menor calidad en la atención a los pacientes y con la falta de compromiso con la práctica médica. Es importante pensar estrategias para disminuir el desgaste profesional en los centros de salud con el fin de evitar el deterioro de la salud psicofísica de los profesionales e impedir la pérdida de eficacia en el cuidado de los pacientes.

La prevención del agotamiento físico y emocional de los profesionales sanitarios debe focalizarse en dos direcciones:

- *En relación con la organización sanitaria:*

- Reducción de los factores de riesgo del entorno laboral: controlar la excesiva sobrecarga laboral.
- Reconocimiento del *burnout*: aplicación del inventario Maslach Burnout (MBI) por lo menos una vez al año en el control prevacacional.
- Diseño del tiempo en el trabajo para actividades de relajamiento.
- Comunicación: proporcionar la formación en habilidades de comunicación y en el manejo de los conflictos.

- *En relación a los grupos de profesionales y al profesional como individuo:*

- Creación de equipos de trabajo: impulsar el cuidado entre los profesionales.
 - Aprendizaje de habilidades para hablar-escuchar.
- Dificultad en el modo de ayudar
- Dar u ofrecer lo que no está disponible. Solución: interconsulta y derivación.
 - Ayudar más allá de las circunstancias y la voluntad propia de las personas. Dar más allá de lo que el otro necesita, desgasta. Solución: respetar las decisiones de los individuos.
 - Relación médico-paciente paternalista. Solución: promover la relación de adultos.
 - Relacionarse con un prejuicio de antemano que determina una relación difícil y con resultados escasos. Solución: escuchar sin juicios, estar presente.

Conocimiento de uno mismo

- Dificultad comunicacional: dificultad para decir “no” y para realizar pedidos efectivos.
- Falta de discernimiento entre las opiniones y los hechos.
- Dificultad para incorporar buenos hábitos alimenticios, de sueño y ejercicio regular.
- Dificultad para abandonar ideas de perfección.

BIBLIOGRAFÍA

- Carrillo-Esper R, Gómez-Hernández K, Espinoza de los Monteros-Estrada I. Síndrome de *burnout* en la práctica médica. Med Int Mex 2012;28(6):579-584.
- Shanafelt T, Sloan T. The wellbeing of physicians. Am J Med 2003;114:513-519.
- Escribà-Agüir V, Artazcoz L, Pérez-Hoyos S. Efecto del ambiente psicosocial y de la satisfacción laboral en el síndrome de *burnout* en médicos especialistas. Gac Sanit 2008;22:1-3.
- Álvarez A, et al. Encuesta Nacional de médicos diabetólogos. Síndrome de desgaste profesional. XIX Congreso Argentino de Diabetes 2014
- Hellinger B. Los órdenes de la ayuda. Alma Lepik 2003.

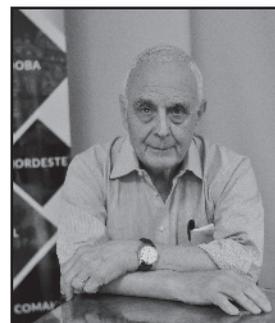


Medalla Bernardo Houssay XXIII Congreso Argentino de Diabetes, Rosario 2022

CONFERENCIA. Diabetes mellitus: magnitud del problema, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Dr. Juan José Gagliardino

Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina



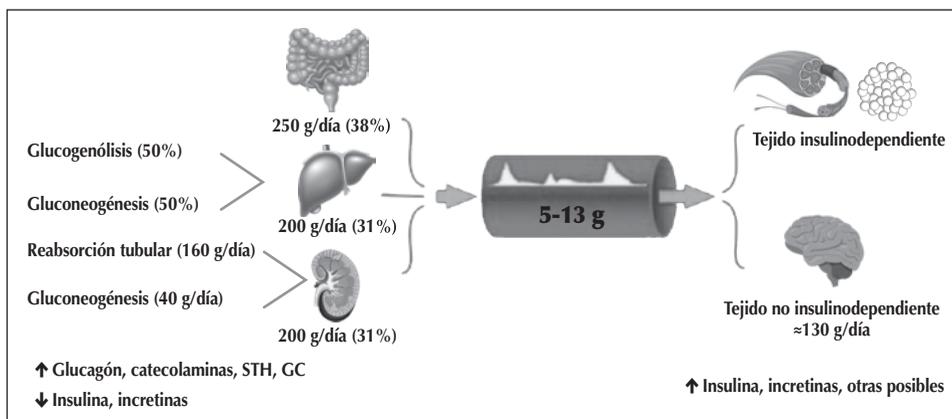
Comenzaré señalando lo que Frederick Grant Banting mencionó en su discurso de recepción del Premio Nobel por el descubrimiento de la insulina: “La hormona no es una cura, es un tratamiento que mantiene viva a la gente, y si queremos prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus (DM), necesitamos entender cómo se secreta normalmente la insulina y qué está fallando en dicha enfermedad”.

Por su parte, otro grande de la diabetología, Elliot Joslin, en 1925 en su Tratado de Diabetes, mencionó que: “Debería haber un programa de educación que explique a la comunidad la importancia de la dieta, cómo combatir el sedentarismo para evitar la obesidad y prevenir la aparición de la DM, y que también muestre el rol de estas medidas en el control y tratamiento de esta enfermedad”. Pero terminaba con una frase lapidaria para el gremio: este tipo de programa debería comenzar su difusión entre los médicos.

Sin embargo, de alguna manera la duda de su beneficio se generó, y en 2009 la Fundación Cochrane¹ concluyó que la educación individual de las personas con DM2 solo muestra beneficios cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es mayor a 8% y se necesitan nuevas evidencias que demuestren los beneficios de la educación, especialmente a largo plazo¹. Esta última frase está especialmente dedicada para quienes nos dedicamos a la educación de personas con DM. Pero sin dudas hoy podemos afirmar, parafraseando el tango Cambalache de Enrique Santos Discépolo, que las frases de Banting y Joslin fueron ciertas en 1925 y en 2022 también.

Y retomando lo que dijo Banting, tenemos que explicar qué es la homeostasis glucémica, que en este caso está representada en la Figura 1 por un vaso sanguíneo en el cual hay algo que sube y baja, y es la concentración de glucosa en sangre. La glucemia está presente en sangre las 24 horas (h) porque es por excelencia el sustrato energético que el organismo utiliza. Y se observan picos y valles: los primeros representan el ingreso de los alimentos, los segundos los períodos interdigestivos. Las flechas señalan el balance entre la entrada y la salida de glucosa en la sangre. La entrada está representada principalmente a través del aparato digestivo, con un promedio de aporte del 38%, unos 250 g al día y, en segundo lugar, por el período interdigestivo, en el cual la glucosa proviene fundamentalmente del hígado con un aporte del 31% (200 g al día), la mitad por la gluconeólisis, que es limitada porque el contenido hepático de glucosa no es más de 300 g, y la otra mitad por la fuente inagotable que es la gluconeogénesis. Por otro lado, en los últimos años ha adquirido importancia el aporte renal, que proviene de dos fuentes: la reabsorción tubular, que son aproximadamente 160 g diarios, y de la gluconeogénesis renal, que son cerca de 40 g diarios.

La salida en el período digestivo se realiza en un 50% por el consumo de glucosa del tejido muscular y adiposo, y en el período interdigestivo, el 75% lo consume el tejido nervioso, que es el más diferenciado desde el punto de vista del desarrollo intelectual, pero el menos capacitado para utilizar sustratos metabólicos, pues depende fundamentalmente de la glucosa.



Basado en: Gerich et al. 2001²; Wilding 2014³; Wahren et al. 2007⁴; Kyoung-Jin et al. 2013⁵.

Figura 1: Homeostasis glucémica.

Impacto mundial de la diabetes mellitus

En el mundo hay 537 millones de adultos con DM, 32 millones están en la región de Sudamérica y Centroamérica (SACA), pero además hay 541 millones de adultos que tienen prediabetes, lo cual los coloca en un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

En 2021 fallecieron 6,7 millones de personas por DM, y esta patología es responsable de aproximadamente 966 billones de dólares en gastos relacionados con la salud, lo cual representa un incremento del 316% en los últimos 15 años. Hace unos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) mencionó que la pandemia del siglo XXI no sería una enfermedad infectocontagiosa, sino una metabólica, que estaría representada por la obesidad y la DM. Eso fue una premonición, pero hoy esto es un dato objetivo. Si comparamos los 346 millones de infectados por COVID-19 que hubo en 2021 con los 537 millones de adultos con DM y los 541 millones de prediabéticos, esto es prácticamente tres veces más que lo que representó la infección por COVID. Y además los 5,9 millones de muertes que ocasionó la COVID-19 en ese lapso indudablemente fueron ligeramente inferiores a los 6,7 millones de muertes ocasionados por la DM en 2021. Esto quiere decir que evidentemente la futura pandemia serán la obesidad y la DM.

¿Qué ocurre en la Argentina? La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, que periódicamente desarrolla el Ministerio de Salud de la Nación, muestra que en el lapso entre 2005 (en el que había 8,5% de personas con DM) y 2018 (en el que había un 12,7%) hubo un 51% de incremento de la DM. Pero si observamos qué pasó con la obesidad, que es la antesala de la DM, subió un 74% (de 14,6 a 25,4%) y esto se transferirá en un mayor aumento de la DM.

¿Y la prediabetes? No hay cifras de la prevalencia de prediabetes, pero los miembros de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) tenemos que participar activamente y de cierto modo colaborar en la obtención de estos datos.

Por otro lado, no solo debemos preocuparnos por la prevalencia de la DM, sino también por las complicaciones, que son de dos tipos: las *microangiopáticas* (retinopatía, neuropatía periférica, insuficiencia renal crónica) y enfermedades discapacitantes predominantemente, y las *macroangiopáticas*, que son causales de muerte, e incluyen el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular (ACV) y las amputaciones. Nuestro grupo brindó información al respecto en 2001: demostramos que la retinopatía, por ejemplo, que es muy fácil de evaluar y medir, duplicaba su prevalencia cuando pasaban más de 5 años desde el diagnóstico de la DM⁶ (Tabla 1). Por lo tanto, tenemos que hacer un gran esfuerzo para que la calidad de atención que brindamos a la población mejore sustancialmente para evitar las complicaciones.

Complicación	0-5 años	6-10 años	11-20 años	>20 años
Retinopatía (proliferativa, no proliferativa)	10,0	20,0	38,0	48,0
Ceguera	1,7	2,8	3,2	6,7
Neuropatía periférica	21,0	29,0	37,0	42,0
IRC	0,2	0,4	0,7	1,5
IAM (previos + último año)	1,5	1,8	4,3	6,7
ACV (previos + último año)	2,1	3,5	2,9	3,3
Amputaciones (previas + último año)	1,0	1,4	3,6	7,3

Gagliardino et al. 200¹⁶.

Valores representan media porcentual.

Tabla 1: Frecuencia de complicaciones crónicas según antigüedad de la diabetes mellitus.

Costos de la enfermedad

Los costos directos son aquellos que se relacionan con la salud pública e incluyen las consultas, la medicación, las prácticas, el laboratorio y las hospitalizaciones que, en nuestro medio al igual que en el resto del mundo, generalmente representan el 50% del gasto. En la Tabla 2⁷ están representados el grupo control, que son los pacientes que no tienen DM (con un “n” de 1000) y, por otro lado, aquellos que tienen DM sin complicaciones (n 500), y pacientes con DM que ya han desarrollado complicaciones (n 500). Y podemos observar los valores del gasto por cuatrimestre del año 2014. Se gastaban 508 pesos en los pacientes no diabéticos (grupo control), pero cuando desarrollaban DM, aún sin complicaciones, este gasto subía a 905 pesos por cuatrimestre (78% más que una persona sin DM). Incluso cuando aparecían las complicaciones, este número crecía en forma desorbitante hasta un 262%. Esto significa que evidentemente el desarrollo de las complicaciones es lo que encarece el costo de la atención de las personas con DM.

Además, hay costos indirectos representados por aquellos que afectan a la productividad, y nosotros los medimos en 1991 utilizando el mismo grupo (controles, diabéticos sin y con complicaciones), evaluando a los empleados de la Universidad Nacional de La Plata como población. Observamos que los individuos no diabéticos y los diabéticos sin complicaciones tenían un ausentismo laboral de 9 días por año, pero cuando aparecían las complicaciones lamentablemente este ausentismo se duplicaba (Figura 2)⁸. Por lo tanto, si pensamos que la productividad está afectada por el ausentismo, una población sana es una población mucho más productiva que una enferma. Necesariamente tenemos que trabajar en reducir los costos indirectos y directos para que la enfermedad no afecte la productividad del país.

Esto es una de las caras de la moneda porque no cabe duda que la pobreza y la falta de educación promueven el desarrollo y crecimiento de la DM y de sus complicaciones. Pero no tenemos información de cómo la DM y las complicaciones modifican el desarrollo sociocultural; este fue el objetivo de un estudio también realizado en 2014 en los tres grupos poblacionales: personas sin DM, con DM y con DM con complicaciones. Los años de educación formal (educación primaria y secundaria) evidentemente disminuyen significativamente en personas que desarrollan DM y sus complicaciones (Tabla 3)⁹ y, por otro lado, si observamos lo que ocurre con los estudios universitarios completos, esto es más impactante porque de un 55% en personas sin DM baja a un 44 y 43% respectivamente. Si hablamos del estado de la calidad laboral, un empleo con tiempo parcial o total, baja de un 43% en las personas sin DM a un 27% en aquellas con complicaciones de la DM. Si comparamos la calidad del empleo y el ingreso mensual igual o mayor a un salario mínimo vital y móvil que era de \$5000 en 2014, baja de un 53% en una población no diabética a un 25% en la población con DM y complicaciones. Además, se observa que en cualquiera de los estados que hemos estudiado, las mujeres están siempre más perjudicadas que los varones.

Nuestra conclusión fue que la pobreza y el déficit educativo conducen a la DM y a las complicaciones. A su vez, la DM y las complicaciones conducen a un menor desarrollo socioeconómico, y si no hacemos algo para interrumpir este círculo vicioso evidentemente cada vez la situación será peor, por lo cual es necesario mejorar la calidad de atención que proveemos a nuestra población, sobre todo en el nivel primario de atención (Figura 3).

Parámetro	Grupo				
	Control	DM2 sin complicaciones	Ratio ^a	DM2 con complicaciones	Ratio ^a
Consultas	37,3	54,0†	1,45	67,1†*	1,80
Medicación	325,7	654,3†	2,01	1140,0†*	3,50
Prácticas	338,3	345,7	1,02	486,4†*	1,44
Laboratorio	142,1	181,3	1,28	238,9†*	1,68
Hospitalización	1674,6	1005,3	0,60	3079,4†*	1,84
Total	508,3	904,6†	1,78	1841,8†*	3,62

Elgart J et al. 2014⁷.

n en cada grupo 1000 en control y 500 sin/con complicaciones.

Costos promedio expresados en pesos argentinos.

a en base a control. † significativo comparado con control (p<0,05). * significativo comparado DM2 sin complicaciones (p<0,05).

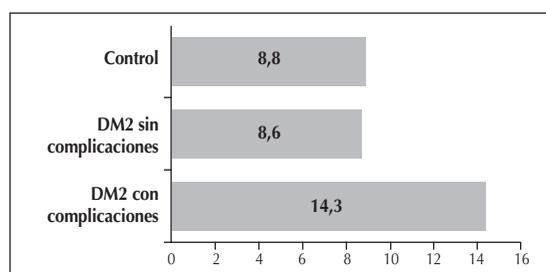
Tabla 2: Costos directos de la diabetes mellitus.

Variable	No DM	DM2 sin complicaciones	DM2 con complicaciones	p
Estado civil				
Soltero/a	7,0	8,3	10,9	<0,05
Casado/a	68,8	71,1	67,9	NS
Viudo/a	12,3	13,0	14,0	NS
Divorciado/a	11,9	7,6	7,0	<0,05
Educación				
Educación formal (años)	13,6±4,2 (764)	12,2±4,4 (386)	12,2±4,4 (384)	<0,05
Estudios universitarios completos (%)	54,9	44,6	43,0	<0,05
Varones	58,2	53,4	44,8	
Mujeres	52,2	37,3	41,6	
Estado laboral				
De tiempo parcial o total (%)	43,0	41,1	26,9	<0,05
Varones	58,0	65,1	46,9	
Mujeres	30,7	21,2	10,4	
Entrada mensual ≥ pesos argentinos 5000 (%)	52,6	33,2	24,5	<0,04
Varones	63,3	59,8	41,3	
Mujeres	43,6	11,3	10,9	

Elgart J et al. 2014⁹.

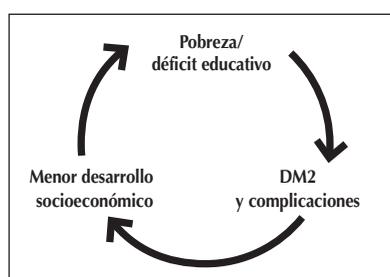
n en No DM 1000 y 500 en otros grupos.

Tabla 3: Impacto sobre el desarrollo sociocultural de la diabetes mellitus.



Olivera et al. 1991⁸.

Figura 2: Costos indirectos de la diabetes mellitus. Ausentismo laboral.



Elgart J et al. 2014⁹.

Figura 3: Circuito ominoso. Interacción entre la diabetes mellitus y el desarrollo sociocultural.

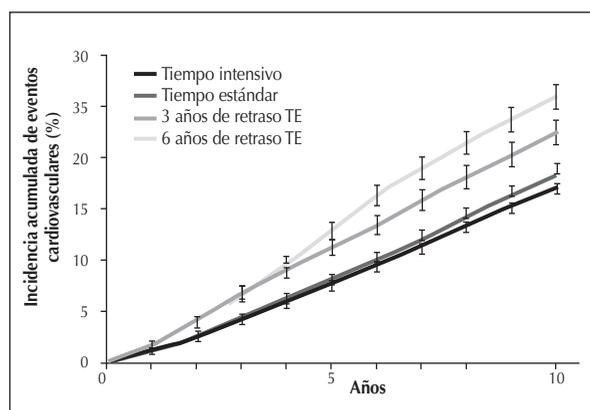
El diagnóstico tardío y el tratamiento inadecuado

En un estudio de Herman et al.¹⁰ (Figura 4) se evaluó cómo inciden los costos, la aparición de eventos cardiovasculares y la cobertura que hay que proveer. A partir del diagnóstico de la DM, los eventos cardiovasculares crecen continuamente, pero con distintas curvas. Si se compara el tratamiento intensivo versus el estándar, a partir de los 5 años, la suma de los eventos cardiovasculares acumulados no tiene diferencias de acuerdo con el tipo de tratamiento que se brinda si el diagnóstico fue temprano. Pero si se analizan 3 y 6 años de retraso en el diagnóstico, en la suma de los eventos cardiovasculares acumulados vemos cómo

la diferencia es francamente significativa. Por lo tanto, no solamente hay que tratar metabólicamente bien a los pacientes, sino que hay que acelerar el tiempo de diagnóstico y la provisión del tratamiento adecuado.

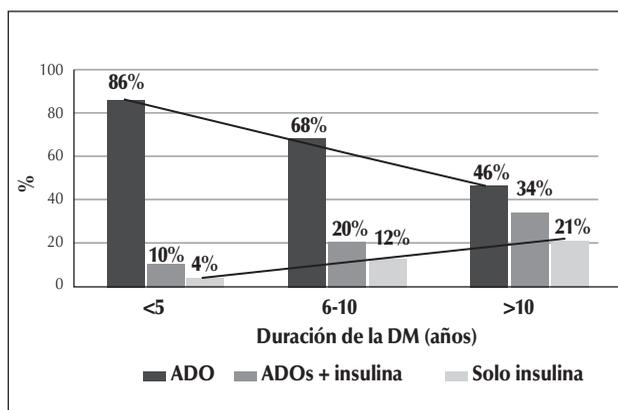
En Argentina estudiamos a 2550 pacientes con DM2, de los cuales el 80% fue tratado por diabetólogos. Comparamos el tratamiento en aquellos con menos de 5 años de diagnóstico de DM, con 6 a 10 años y con más de 10 años. Con menos de 5 años de evolución, el 86% estaba en tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), pero con más de 10 años el tratamiento fue cambiando y surgió el tratamiento combinado de ADOs e insulina, y finalmente los pacientes terminaron solo con insulina (Figura 5)¹¹. El tratamiento con antidiabéticos orales baja de un 86% a un 46%, lo cual muestra la evolución que espontáneamente tiene la masa y función beta. Pero lo que ocurre simultáneamente es que hay que hacer el reemplazo y es cada vez mayor la necesidad de dar más insulina, lo cual produjo que los costos de tratamiento fuesen diferentes y no solo el costo, sino la efectividad. En la efectividad medida a través de la obtención de metas, como por ejemplo HbA1c menor de 7%, observamos que el 68% de los pacientes con menos de 5 años de evolución que recibe ADOs está en meta, baja al 61% entre los 6 y 10 años, y al 54% con más de 10 años. Durante los primeros años de DM2, la célula beta remanente sabe lo que tiene que hacer y colabora en el mejor control, pero luego, aún con insulinas accesibles y formas farmacéuticas que simplifican su uso, tenemos un serio déficit en los resultados que debemos mejorar.

La DM se diagnostica a través de la glucemia y se determina si está bien o mal controlada a través de ella. Pero la DM2 no es solo hiperglucemia, sino también factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, obesidad, dislipemia y, como demostró el estudio Steno-2, si se quiere prevenir efectivamente el desarrollo de las complicaciones hay que tratar el cuadro en su totalidad. No se puede fraccionar al paciente en distintos metabolismos. ¿Y qué ocurre en nuestro medio? En nuestra población analizada de 2550 personas con DM2 detectamos que en los pacientes tratados con ADOs se alcanzan las tres metas simultáneas de LDL <100 mg/dL, PA ≤130/80 mm Hg y HbA1c <7% en el 5,5%, pero cuando están en tratamiento con insulina solo lo alcanzan el 2,7%¹².



Adaptada de Herman et al. 2015¹⁰.

Figura 4: Incidencia de eventos cardiovasculares según tiempo de diagnóstico y tratamiento.



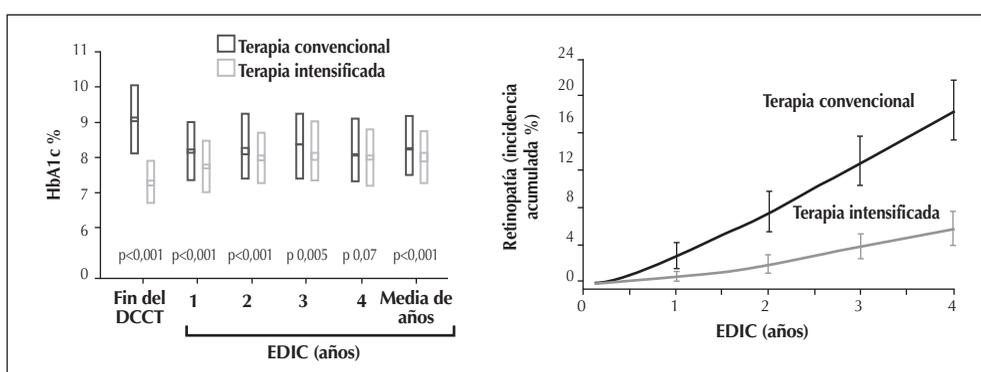
Gagliardino et al. 2019¹¹.

Figura 5: IDMPS Argentina: perfil terapéutico.

Inercia prescriptiva

Para hablar de la inercia prescriptiva es necesario contar con algo como tiene el Kaiser Permanent, una entidad de California que posee un registro sumamente grande, cuantioso y muy cuidadosamente recortado. En un estudio efectuado en 2004¹² se observó que si un paciente tiene HbA1c de 8%, no bien controlada, y se le indican cambios en el estilo de vida, se tardan 9 meses en tener un cambio de actitud, como prescribirle sulfonilureas o metformina. Y si ya está con un fármaco y continúa con 8% de HbA1c, se tarda entre 15 y 21 meses en indicarle otra medicación, es decir, darle la asociación. Cuando ya recibe la asociación antes de dar insulina, se tardan 26 meses, período en el cual aumentan las complicaciones crónicas y esto indudablemente tiene un precio.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) es un estudio realizado en pacientes con DM1, en Estados Unidos, en el cual había dos grupos: uno que se mantuvo con HbA1c de 9% y otro de 7%, que estaba muy controlado por el equipo médico. Hubo que suspender el estudio porque era iatrogénico mantener a los pacientes con hemoglobina de 9%, incluso aparecían complicaciones más graves y frecuentes en ellos con respecto a quienes lograban valores de 7%. Se suspendió el estudio, pero no el seguimiento. El *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), luego de 4 años de seguimiento en los cuales hubo libre tratamiento, mostró algo esperable. Los pacientes que habían estado con HbA1c de 9% y vieron lo que pasaba con sus pares que tenían 7%, de alguna manera se asustaron y tomaron conciencia de que era importante mejorar el control para prevenir las complicaciones. Los que estaban con HbA1c de 7% no continuaron un control tan estricto y todos evolucionaron por 4 años con HbA1c promedio de 8%. ¿Cuál fue el precio que pagaron? Quienes previamente presentaron HbA1c de 7%, tuvieron una curva de crecimiento de complicaciones menor y los que habían estado con HbA1c de 9%, tuvieron una curva de crecimiento mayor (Figura 6)¹³. Conclusión: cuando se está ante un paciente con largos períodos de mal control, se genera una hipoteca que no se levanta más, aún con un mejor control posterior.



Adaptada de Lachin et al. 2000¹³.

Figura 6: Memoria hiperglucémica.

Momento de cambiar el paradigma

A cualquier individuo le sobran excusas cuando comete errores y todos los hemos cometido, pero la vida no viene con instrucciones, entonces ¿no será momento de cambiar de paradigma? Hay que aprender, no solamente dando a conocer los éxitos, sino también los errores. Nuestro grupo tuvo un programa de prevención primaria de la DM en Argentina, uno de los primeros realizado en La Plata, Berisso y Ensenada, tres ciudades cercanas a la Universidad Nacional de La Plata y a la Facultad de Ciencias Médicas, y al CENEXA, sede central del estudio. Primero tratamos de reclutar pacientes que estuvieran en riesgo y que adquirieran hábitos saludables, dieta y ejercicio. En consecuencia, visitamos un circuito conocido con estudiantes del último año de la carrera de la Facultad de Ciencias Médicas, que estaban precisamente cursando la práctica final obligatoria. Los enviamos, entrenados previamente, a visitar domicilios para hacer el *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), creado por Jaakko Tuomilehto, y si los pacientes tenían un score de 13 puntos o más, le indicaban una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Interrogamos a 3415 individuos y si tenían más de 13 de score, indicábamos la PTOG que era gratuita y se les haría en el momento en el que le fuera cómodo para ellos. Solo logramos un 2,8% de aceptación, fracaso total de reclutar un número de pacientes suficiente. Entonces buscamos en la literatura una alternativa, y encontramos lo que se llamaba “enfoque oportunístico”, que no se usaba en DM, pero sí en otras enfermedades crónicas. Lo que había que hacer era realizar un FINDRISC cuando los pacientes consultaran, sin importar el motivo de la consulta y, si tenían más de 13 puntos, indicarles que hicieran una PTOG. El 75% de los casos respondió haciendo la PTOG¹⁴.

Por otra parte, el FINDRISC tiene ocho preguntas. ¿Todas tienen el mismo valor predictivo? Encontramos que, en los individuos con ≥ 13 puntos que tenían el perímetro de cintura aumentado por encima del valor de corte, la PTOG daba 81% de positividad (anormal). Y si tenían baja actividad física y ≥ 13 puntos de score, el 74% de la PTOG era anormal. Por lo tanto, no es tan cierto lo que decíamos de que hace DM el que puede y no el que quiere, y que puede más aquel que tiene antecedentes familiares de DM. Lo que nos ocurrió en

este caso es que solo el 20% de aquellos con antecedentes familiares de DM tenía una PTOG anormal, y si el error del registro era por una falla de conocimiento familiar o de memoria, entonces duplicamos el porcentaje de antecedentes familiares que referían los pacientes dando un 40%, que seguía lejos del 81% y 74%.

Teníamos que encontrar alguna otra sugerencia patogénica y observamos que el 81% tenía perímetro de cintura aumentado, la responsable: la grasa visceral.

¿Y cuáles fueron los resultados en los individuos con FINDRISC ≥ 13 puntos a quienes les hicimos la PTOG? El 54% de las PTOG fue normal, en el 41% hubo prediabetes y 5% de los individuos tenía DM que aún no había sido diagnosticada. La distribución de prediabetes tenía distintos niveles: 70% era glucemia en ayunas alterada (≥ 100 mg/d), el 14% tenía tolerancia a la glucosa alterada (≥ 140 mg/dL y $<$ de 200 mg/dL a las 2 h) y el 17% tenía tanto la glucemia de ayunas alterada como la tolerancia a la glucosa alterada.

¿Qué importancia tiene hacer simultáneamente una PTOG a la glucosa si el FINDRISC es positivo? El grupo de Gerstein demostró que la tasa anual de conversión de prediabetes a DM es de 4,66% si tengo una glucemia de ayunas alterada, de 6,35% si tengo una tolerancia a la glucosa alterada, y si tengo una combinación aumenta al 12%¹⁵. Quiere decir que esto es un indicador para que el paciente adopte hábitos saludables y que el médico insista para que realmente los incorpore.

¿La prediabetes es una preenfermedad o ya debe considerarse una enfermedad?

Butler et al., en 2003, en autopsias de personas delgadas y obesas con DM2, encontraron que en los delgados cuando se les diagnosticaba DM2, ya tenían una pérdida del 50% de la masa celular beta. Cuando los obesos tenían una glucemia de ayunas alterada, el primer grado de disfunción beta, ya habían perdido la mitad de la población beta¹⁶.

En el estudio de prevención primaria evaluamos no solamente la curva de tolerancia, sino también el lipidograma, midiendo el colesterol total, las lipoproteínas HDL y los triglicéridos. Vimos que en los tres tipos de prediabetes y en la DM, la LDL estaba aumentada. Pero cuando los pacientes desarrollan DM2, la LDL no aumenta más, lo que nos hace presumir que la LDL facilita el daño de la célula beta, que no progresa más o que sigue progresando, pero antes ya se había establecido la lesión.

¿Tengo alguna evidencia que me da la razón para pensar en esto? El estudio de Rutti et al. tomó islotes humanos, los preincubó con lipoproteínas HDL o LDL, y observó qué pasaba con dos parámetros: la replicación de células beta medida a través de Ki-67 y la secreción de insulina en respuesta a la glucosa baja y glucosa alta. Cuando puso HDL no observó ningún cambio significativo, pero cuando agregó LDL en concentraciones crecientes ya al primer nivel de preincubación, la replicación de células beta, medida por Ki-67, estaba significativamente disminuida, y otro tanto ocurría con la secreción de insulina en respuesta a la alta y baja concentración de glucosa¹⁷.

Con respecto a las complicaciones de la DM, las microangiopáticas ya estaban descritas en la prediabetes, pero las macroangiopáticas no estaban del todo demostradas. Hoy tenemos una prueba que está universalmente aceptada por la que es la velocidad de la onda del pulso. En los individuos con FINDRISC elevado y PTOG notamos que, si la tolerancia es normal, aún con indicadores de insulinoresistencia como el índice TG/HDL, no hay cambios en la velocidad del pulso, pero cuando la tolerancia a la glucosa está alterada y hay insulinoresistencia, la velocidad del pulso está significativamente aumentada¹⁸.

Entonces me pregunto: si cuando aparece la alteración de la glucemia de ayuno ya se perdió el 50% de la población celular beta, si incluso la LDL está alterando la función beta significativamente y si además aparecen complicaciones como la macroangiopatía, ¿puedo seguir pensando que la prediabetes es una pre-enfermedad y no una enfermedad, y no darle un tratamiento adecuado? Nuestro grupo sugiere que hay que tener en cuenta lo siguiente: la tolerancia a la glucosa normal y la DM con complicaciones es una progresión que ocurre en función del tiempo, apareciendo primero la prediabetes, luego la DM sin complicaciones y finalmente la DM con complicaciones. El costo de atención de cada estamento va en aumento y en paralelo, y así como el costo aumenta, la calidad de vida va disminuyendo. Lo único que nos quedaba por hacer era disminuir la velocidad de progresión, porque de alguna manera se pueden prevenir las complicaciones. Lo que hacíamos hasta este momento era tratar que la persona con DM no se complicara, mientras que ahora debemos evitar que el prediabético se transforme en diabético.

Y actualmente tenemos una presión mayor dada por el estudio *Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT)¹⁹, que confirma la remisión de la DM2 en pacientes obesos al perder un 15% del peso corporal con un

45% de pacientes que no requiere tratamiento farmacológico. Pero esto es posible cuando el diagnóstico no lleva más de 5 años, ergo diagnóstico precoz y manejo intenso del estilo de vida llevando al paciente a la prediabetes.

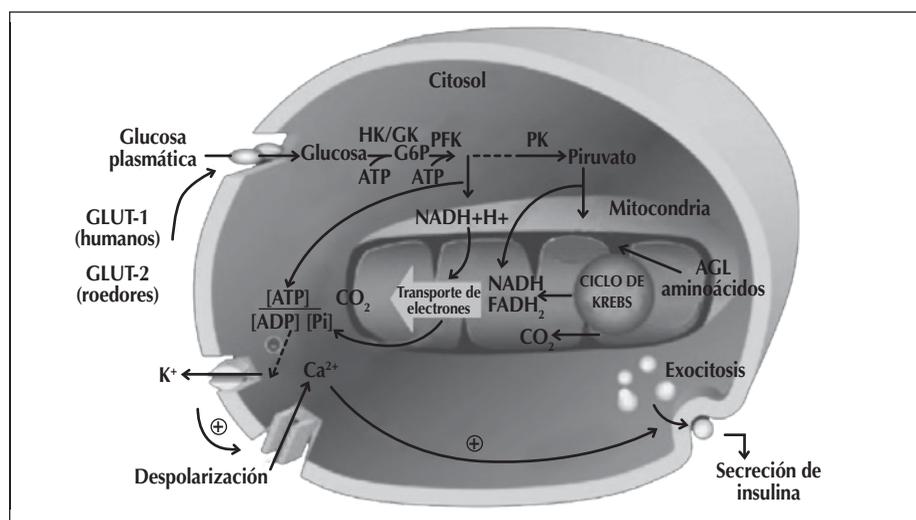
Mecanismo de secreción de insulina

La Figura 7, diseñada por nuestro grupo de trabajo, es del año 2000 y hoy estamos en condiciones de modificarla. En aquel momento decíamos que la membrana plasmática de la célula beta era liposoluble y no permitía el paso de la glucosa que es hidrosoluble, excepto ante la presencia de transportadores específicos de glucosa como GLUT-1 (en el caso de los humanos) y GLUT-2 (en el caso de los roedores). La glucosa que aumenta fuera de la célula, por aporte de la ingesta de alimentos, rápidamente entra en la célula y es metabolizada por el par enzimático hexoquinasa-glucoquinasa, similar al que hay en el hepatocito. Cuando aumenta la concentración de glucosa, la glucoquinasa la fosforila y permite que penetre en la mitocondria con aumento de la cantidad de ATP que hay en el interior de la célula, y esto cierra los canales de potasio, con lo cual despolariza la membrana y los canales calcio voltaje dependientes permitiendo la entrada de calcio que, una vez en el interior, se combina con calmodulina y da la señal para la secreción de insulina. Eso era cierto hasta el año 2000.

Hoy contamos con otros conocimientos. El número de islotes que hay en el organismo es de 1 millón, y miden entre 100 y 200 micrómetros, por lo cual tenemos una masa total de hasta 1 g y medio de islotes, con un 68% de células beta, un 20% de células alfa y un 10% de células delta, pero con un componente nuevo: la masa endotelial, responsable de proveer oxígeno y sustratos metabólicos a los islotes. El tejido endocrino es cinco veces más rico en masa endotelial que el exocrino, y la vida media estimada para los islotes humanos no se conoce, pero en los roedores tiene menos de 30 días, y esto está bajo un control estricto de lo que es la masa endotelial. Esta es la propuesta de Cnop et al.²⁰

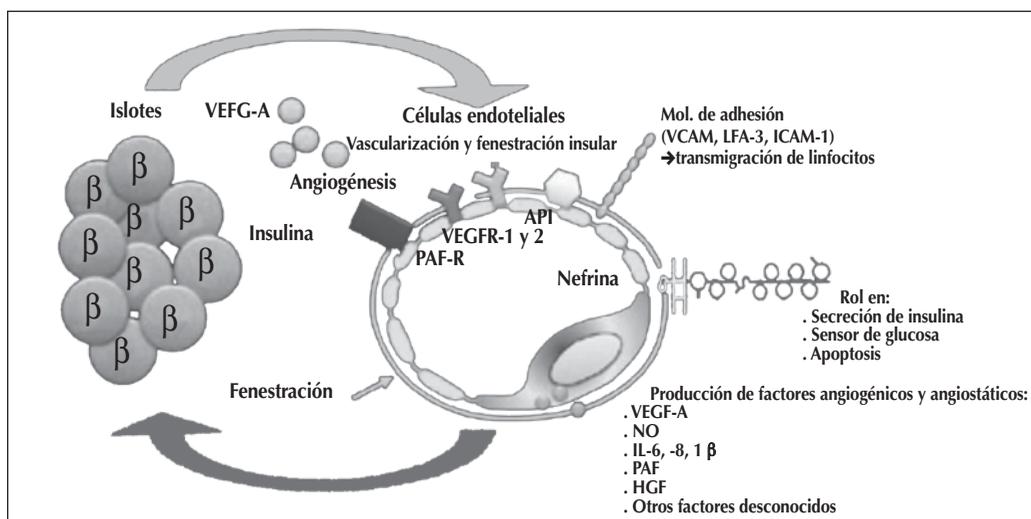
Junto con otros autores como Zanone et al.²¹ proponemos que evidentemente la célula beta no está sola, sino que es una unidad de islotes productores de insulina y células endoteliales proveedoras de sustratos metabólicos y oxígeno, y que esta masa endotelial tiene unas fenestraciones a través de las cuales la insulina puede penetrar al endotelio. Esto está regulado finamente por factores angiogénicos y angiostáticos como, por ejemplo, la hormona estimulante de la angiogénesis, por el óxido nítrico que es vasodilatador, la enzima que se encarga de la fagocitosis de células beta autofágicas, y otros factores más, como la nefrina, que es una sustancia que ya era conocida en los nefrones y lo que hace es tapizar las fenestraciones que tiene el glomérulo e impedir la pérdida de alguna proteína de alto peso molecular, y que hace lo mismo a nivel del endotelio en este caso.

Por otro lado, tenemos otros factores, como moléculas de adhesión, el sensor de glucosa y el control de la apoptosis, que agregan precisión al mecanismo de regulación de la secreción de insulina. Este es el modelo que el CENEXA propone a partir de ahora y que reemplaza al previo (Figura 8). De alguna manera la angiogénesis es el nuevo elemento que estamos discutiendo.



Cagliardino et al. 2020.

Figura 7: Mecanismo de secreción de insulina.



Adaptada de Zanone et al. 2008²¹.

Figura 8: Integración célula beta-endotelio.

Tratamiento

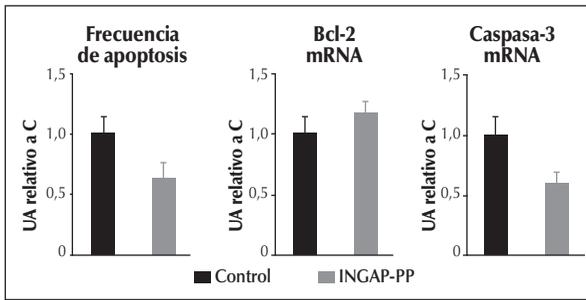
La industria cada vez más nos proporciona nuevos fármacos de más fácil manejo. Desde hace unos años estamos investigando un péptido descubierto por Vinik et al. Nosotros detectamos que este péptido era producido en distintos sectores del páncreas y hoy sabemos que hay un péptido más pequeño de 15 aminoácidos que tiene todas las capacidades del péptido intacto. La mayor parte de los efectos de este péptido, llamado INGAP-PP, lo estudiamos en nuestro laboratorio y así encontramos que si incubábamos islotes de roedores en su presencia, disminuía la frecuencia de apoptosis de los islotes. En segundo lugar, la Bcl-2, que es una globulina antiapoptótica, aumentaba su síntesis, y que la caspasa-3, que es la enzima que degrada a la célula beta, disminuía su actividad²² (Figura 9).

También, en presencia de INGAP-PP, aumenta la síntesis de insulina, su RNA y su secreción ante diversas concentraciones de glucosa (Figura 10)²².

Encontramos, además, que el INGAP-PP aumenta la actividad de la glucoquinasa y del receptor de insulina, así como el IRS-2 y el PI3K. Y lo mismo ocurre con la replicación de células beta, con la CK19, que es la que promueve la transformación de células ductales en células beta y la neurogenina que es un intermediario de la síntesis de células beta (Figura 11)²³.

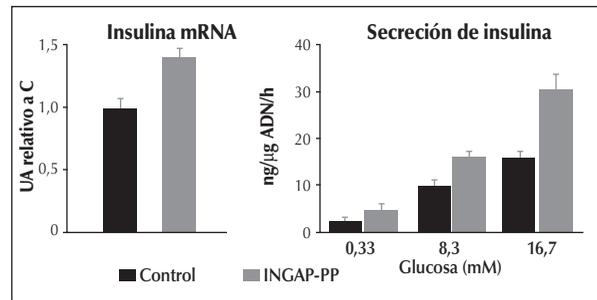
Mientras investigábamos en nuestro laboratorio, el grupo de Dungan et al. realizó un estudio, quizás anticipadamente, randomizado, doble ciego, placebo controlado, que evaluó pacientes con DM1 y DM2 que recibieron entre 300 y 600 mg de INGAP-PP durante 90 días. Observaron que en los pacientes con DM1 había un aumento de la liberación del péptido C demostrando que las células beta remanentes se reactivaban, y en aquellos con DM2 además mejoraba la HbA1c. Pero lamentablemente a los 90 días, la *Food and Drug Administration* (FDA) suspendió este estudio debido a una reacción pultácea local que se producía por la gran cantidad de INGAP-PP inyectada²⁴.

Afortunadamente un laboratorio chino produjo un análogo de INGAP-PP haciendo algunas modificaciones en la estructura de la molécula. En primer lugar, acetilando el extremo amino terminal del péptido y, en segundo lugar, sustituyendo el aminoácido asparagina que era no polar, por alanina en la posición 13, con lo cual se reforzaron las interacciones hidrofóbicas estabilizando el confórmero o isómero conformacional. Y esto modificó completamente su actividad. Nuestro grupo nuevamente se encargó de determinar la probable estructura tridimensional del péptido HDT 4010 y esto cambió sus propiedades, principalmente su estabilidad en plasma haciendo que la integridad del péptido se mantuviera más tiempo, sobre todo si lo incubábamos con plasma de distintos orígenes: humanos, pero también de rata y ratón. En la Figura 12 representamos la estabilidad en plasma en lo que es INGAP-PP en líneas de puntos y HDT4010 en línea sólida. Detectamos que, si lo incubábamos en suero de humano, a los 30 minutos nos quedaba prácticamente un poco menos del 50% de INGAP-PP intacto, a los 60 minutos quedaba un poco más de 30%, y a las 2 h no quedaba nada. Por otro lado, si en vez de INGAP-PP poníamos HTD4010, a los 30 minutos teníamos un 90% de péptido intacto, a los 60 minutos alrededor del 80% y a las 2 h todavía un poco más del 70%. Esto significa que el tiempo de contacto del péptido intacto es mucho más prolongado²⁵.



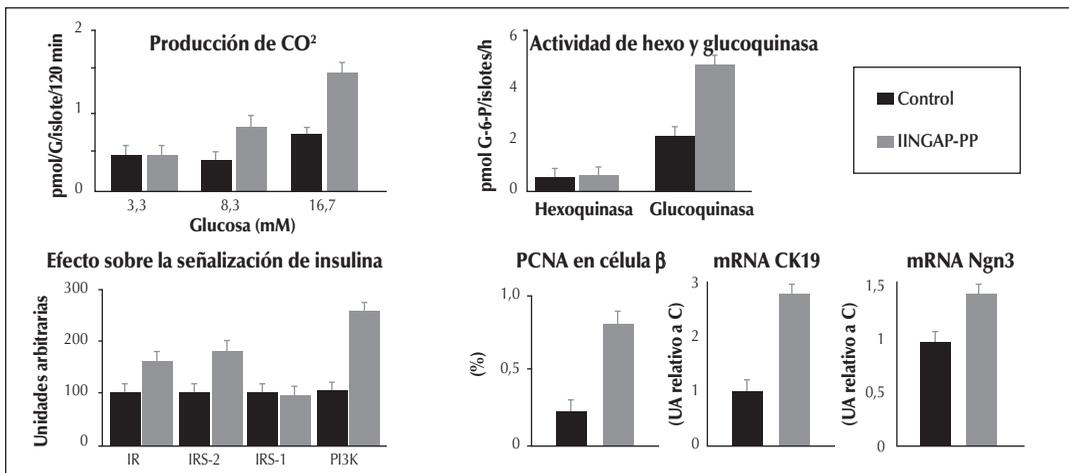
Roman et al. 2018²².

Figura 9: INGAP-PP: efecto sobre apoptosis.



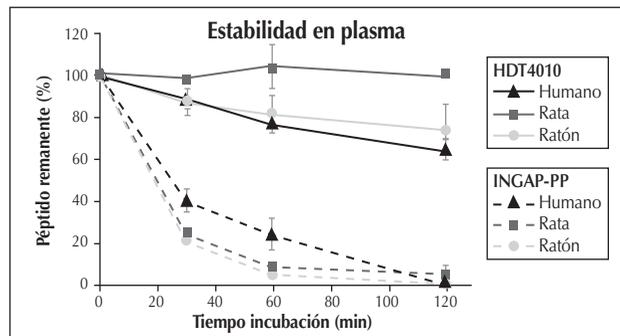
Roman et al. 2018²².

Figura 10: INGAP-PP: expresión génica y secreción de insulina.



Maiztegui et al. 2015²³.

Figura 11: INGAP-PP: diversos efectos.



Lynn et al. 2021²⁵.

La mayor estabilidad en plasma del HDT4010 prolonga su tiempo en circulación facilitando su interacción con sus receptores celulares disminuyendo la cantidad de péptido inyectado.

Figura 12: HTD4010 versus INGAP-PP.

Presuntivamente esto permitirá inyectar menos cantidad y menos reacción local. En estos momentos, desde el CENEXA intentaremos concretar un convenio con el grupo chino para realizar, en nuestro laboratorio y con investigadores locales, un estudio parecido al que se hizo con INGAP-PP a través del departamento técnico del CONICET, institución que supervisaría el contrato y lo pondría en marcha con la financiación provista por el laboratorio chino. Deseamos a la brevedad anunciarles los buenos efectos obtenidos con este nuevo péptido.

Transcripción realizada por la Dra. Mabel Graffigna y el Dr. Martín Rodríguez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;1. doi: 10.1002/14651858.CD005268.pub2.
2. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001;24:382-91.
3. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-37.
4. Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annual Review of Nutrition* 2007; 27:329-345.
5. Kyoung-Jin Oh, et al. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. *BMB Rep* 2013;46:567.
6. Gagliardino JJ, de la Hera M, Siri F; Grupo de Investigación de la Red QUALIDIAB. Evaluación de la calidad de la asistencia al paciente diabético en América Latina. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001;10(5).
7. Elgart JF, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, Gagliardino JJ. Direct and indirect costs associated to type 2 diabetes and its complications measured in a social security institution of Argentina. *Int J Public Health* 2014; 59:851-7.
8. Olivera EM, Pérez-Duhalde E, Gagliardino JJ. Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:593-596.
9. Elgart JF, Caporale JE, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, González CD, Gagliardino JJ. Association between socioeconomic status, type 2 diabetes, and its chronic complications in Argentina. *Diabetes Research and clinical practice* 2014;104:241-247.
10. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality. A simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38(8):1449-55.
11. Gagliardino JJ, Elgart J, Forti L, et al. Type 2 diabetes: prescription patterns and treatment outcomes of IDMPS survey in Argentina. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 153:86-92.
12. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jul;27(7):1535-40.
13. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):381-9.
14. Gagliardino JJ, Elgart J, Ré M, et al. Diabetes primary prevention program: new insights from data analysis of recruitment period. *Diabetes Metab Res Rev* 2018 Jan;34(1).
15. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Dec;78(3):305-12.
16. Butler AE, Bonner-Weir S, Rizza RA, Butler PC, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 Jan;52(1):102-10.
17. Rützi S, Ehses JA, Sibling RA, Prazak R, Rohrer L. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2009 Oct;150(10):4521-30.
18. Gagliardino JJ, Salazar MR, Espeche WG, et al. Arterial stiffness: its relation with prediabetes and metabolic syndrome and possible pathogenesis. *J Clin Med* 2021 Jul 23;10(15):3251.
19. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomized trial. *The Lancet* 2018;391(10120):541-551.
20. Cnop M, Hughes SJ, Igoillo-Esteve M, Hoppa MB, et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia* 2010 Feb;53(2):321-30.
21. Zanone MM, Favaro E, Camussi G, et al. From endothelial to beta cells: insights into pancreatic islet microendothelium. *Curr Diabetes Rev* 2008 Feb;4(1):1-9.
22. Román C, Maiztegui B, Del Zotto H, Gagliardino JJ, Flores LE. INGAP-PP effects on β -cell mass and function are related to its positive effect on islet angiogenesis and VEGFA production. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018;470:269-280.
23. Maiztegui B, Roman C, Barbosa H, Boschero C, Gagliardino JJ. Role of islet glucokinase, glucose metabolism, and insulin pathway in the enhancing effect of islet neogenesis-associated protein upon glucose-induced insulin secretion. *Pancreas* 2015;44(6):959-966.
24. Dungan KM, Buse JB, Ratner RE. Effects of therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus with a peptide derived from islet neogenesis associated protein (INGAP). *Diabetes Metab Res Rev* 2009 Sep;25(6):558-65.
25. Lynn S, Espinosa-Silva YR, Diambra L, McCarthy AN, Liping L, Ru B, Román C, Maiztegui B, Flores LE, Gagliardino JJ. A new analog of islet neogenesis associated protein with higher structural and plasma stability. *J Biomol Struct Dyn* 2021 Feb;39(3):766-776.

ANEXO: SUBSIDIOS 2021

ESTUDIO OLIDIAG: EFECTO DE LA ADICIÓN DE ACEITE DE OLIVA EXTRA VIRGEN EN EMBARAZADAS CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Alicia Jawerbaum, Silvia Gorbán de Lapertosa, Verónica Kojdamadian, Magdalena Rey, Inés Argerich, María Celeste Muntaner, Patricio Méndez, Marta Liliana Fontela, Celina Bertona, Stella Sucani, María Natalia Basualdo, Oscar Robledo Foschiatti, Dalmiro Gómez Ribot

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET), CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: el OLIDIAG es un estudio multicéntrico que se realiza en el marco del Comité de Diabetes y Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes y centros invitados.

Objetivos: identificar si la adición a la dieta habitual de tres cucharadas soperas de aceite de oliva extra virgen en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) conduce a una mejora en parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico materno, la ganancia de peso gestacional y resultados maternos y neonatales.

Materiales y métodos: el estudio se encuentra en ejecución, con la incorporación hasta el momento de 145 pacientes reclutadas y asignadas aleatoriamente a los grupos con adición de aceite de oliva extra virgen (grupo DMG-oliva) y sin adición (grupo DMG). De estas pacientes, 64 ya finalizaron su embarazo y tienen completa la carga de formularios clínicos y nutricionales generados específicamente para el presente estudio.

Resultados: se realizó un análisis preliminar de los datos de estas pacientes que finalizaron su embarazo. Al ingreso al estudio (semanas $26,6 \pm 0,3$ de embarazo) los grupos DMG y DMG-oliva no mostraron diferencias en la edad materna, peso, índice de masa corporal (IMC), glucemia en ayunas, glucemia pos-carga y perfil lipídico. En el grupo DMG-oliva la adherencia al tratamiento dietario fue buena en un 76% de la población evaluada. Al comparar los grupos DMG y DMG-oliva a término del embarazo (semana 37) no se observaron cambios en los parámetros evaluados del metabolismo hidrocarbonado, pero sí una reducción significativa de la trigliceridemia y el colesterol total en el grupo DMG-oliva en relación al control ($p < 0,05$). Si bien no se observaron cambios en la ganancia de peso materno, se encontró una tendencia a la reducción de cesáreas no electivas y una disminución significativa del peso neonatal ($p < 0,05$).

Conclusiones: se logró implementar un estudio multicéntrico de evaluación de la adición de aceite de oliva extra virgen en la dieta de pacientes con DMG, con buena adherencia al tratamiento dietario y resultados preliminares alentadores en cuanto a la regulación del perfil lipídico materno y parámetros vinculados a la salud materna y del neonato.

PRIMOINFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y MORTALIDAD EN UNA COHORTE AMBULATORIA DE PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2

Mariana Andrea Burgos, Vanina Pagotto, María Victoria Ami, Héctor Luis Traverso, Catalina Lucca, Natalia Chiarello, María Florencia Grande Ratti, María Paula Russo

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: la primoinfección por SARS-CoV-2 en personas con diabetes mellitus (DM) se asocia a una evolución desfavorable y podría afectar de manera diferencial a las personas con DM1 y DM2.

Objetivos: reportar la prevalencia de primoinfección por SARS-CoV-2, y estimar la incidencia acumulada (IA) de mortalidad al año y a los 2 años.

Materiales y Métodos: cohorte retrospectiva que incluyó una muestra consecutiva de personas adultas con DM1 y DM2 de un hospital de alta complejidad de Argentina. Los datos se tomaron de la historia clínica electrónica. La prevalencia de primoinfección se informó como porcentaje con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para las IA de mortalidad (global y estratificada) se utilizó tiempo al evento y Kaplan-Meier.

Resultados: de 8672 personas con DM, 8471 tenían diagnóstico de DM2 y 201 de DM1. Las características clínico epidemiológicas se observan en la Tabla. Un total de 1058 tuvo primoinfección por SARS-CoV-2, arrojando una prevalencia de 12,20% (IC95% 11,79-13,21). No se observaron diferencias al estratificar por tipo de DM (p=0,748): 12,18% (11,49-12,89) en DM2 y 12,93% (8,62-18,37) en DM1. La IA de mortalidad fue de 4,51% (IC 95% 4.09-4.97) al año y de 9,03% (IC 95% 8.43-9.68) a los 2 años, y estratificada por primoinfección fue de 0,79% al año y 1,8% a los 2 años en el grupo con infección, comparado con 4,05% al año y 7,8% a los 2 años en el grupo sin infección (p<0,001).

	DM2 n=8471	DM1 n=201
Edad (años)	73 (64-80)	45 (31-59)
Sexo masculino	53,56 (4.520)	48,76 (98)
Hipertensión arterial	76,69 (6.496)	30,35 (61)
Dislipemia	16,93 (1.434)	7,46 (15)
Insuficiencia renal crónica	5,91 (501)	2,49 (5)
Insuficiencia cardíaca	2,86 (242)	0,50 (1)
Complicaciones crónicas de la DM		
Enfermedad cerebrovascular	7,38 (625)	1,99 (4)
Enfermedad vascular periférica	2,30 (195)	1 (2)
Enfermedad coronaria	11,87 (947)	3,48 (7)
Pie diabético	12,96 (1.098)	18,41 (37)
Retinopatía	1,92 (163)	6,47 (13)
Nefropatía	0,86 (73)	2,49 (5)
Último laboratorio		
HbA1c en el último año	93,42% (7.914)	94,52% (190)
HbA1c, en (%)	6,5 (6-7,2)	8 (7,2-8,9)
Tratamiento farmacológico		
Metformina	57,83 (4.899)	10,95 (22)
Insulinoterapia	14,97 (1.268)	88,06 (177)
IDPP IV	8,66 (734)	2,11 (5)
Sulfodrogas	2,89 (245)	1 (2)
Liraglutida	2,79 (236)	1,99 (4)
ISGLT-2	1,63 (138)	3,98 (8)

Conclusiones: la prevalencia de primoinfección fue igual en ambos tipos de DM. La mortalidad fue de 4,51% al año y de 9,03% a los 2 años.

ROL DEL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO EN LAS ALTERACIONES EN LA MASA Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS INDUCIDAS POR DIETA RICA EN FRUCTOSA

Luis Emilio Flores, Sherley Farromeque Vásquez, Carolina Lisi Román, Bárbara Maiztegui

CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y APLICADA (CENEXA), UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA-CONSEJO

NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (UNLP-CONICET), CENTRO ASOCIADO A LA COMISIÓN DE

INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES (CEA-CICPBA), PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: la prediabetes (PD) humana es un estado patológico subdiagnosticado que antecede al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por lo que su detección temprana y una intervención adecuada podrían retrasar o prevenir su evolución a DM2. Se presenta con alteraciones en la glucemia en ayunas y/o en la tolerancia a la glucosa (TGA), junto con un estado de insulinoresistencia (IR) que induce la sobrecarga funcional de las células β y la consecuente activación del estrés del retículo endoplásmico (RE). En ratas, la

administración de una dieta rica en fructosa (DRF) genera cambios endocrino-metabólicos similares a los de la PD humana, con aumento del estrés oxidativo, TGA y disminución de la masa y función de las células β .

Objetivos: estudiar el estrés del RE y la respuesta inflamatoria en ratas Sprague-Dawley macho alimentadas con una DRF por 21 días.

Materiales y métodos: las ratas fueron divididas en dos grupos, un grupo control (C), alimentado con dieta comercial estándar y agua, y un grupo DRF, que bebió una solución de fructosa en agua al 10% p/v. Luego del período de tratamiento, a cada animal se le extrajo una muestra de sangre para realizar determinaciones séricas de glucosa, triglicéridos (TG), col-total, col-HDL y cálculo del índice de IR (relación TG/col-HDL). También se les extrajo el páncreas para aislar los islotes con colagenasa con el fin de estudiar la secreción de insulina estimulada por glucosa (SIEG) y los niveles de expresión génica (qPCR y *western blot*) de marcadores de estrés del RE, autofagia, respuesta inflamatoria y vías apoptóticas.

Resultados: las ratas DRF presentaron dislipemia e IR, caracterizadas por la disminución del col-HDL ($46,7 \pm 4$ vs. $58,7 \pm 3$ mg/dl; $p < 0,05$) y el aumento significativo ($p < 0,05$) de TG ($276,7 \pm 22$ vs. $102,2 \pm 23$ mg/dl), col-total ($83,5 \pm 4$ vs. $72,5 \pm 0,6$ mg/dl) y del índice IR ($6,2 \pm 0,9$ vs. $1,7 \pm 0,3$). Las ratas DRF presentaron una SIEG incrementada en presencia de glucosa $16,7$ mM (DRF: $8,4 \pm 0,8$; C: $5,3 \pm 0,6$ ng/islo/h; $p < 0,05$), y un aumento significativo (% de incremento respecto a C) en la expresión a nivel de ARNm, de genes que codifican factores asociados al estrés del RE (CHOP: $24 \pm 0,7$; ATF 4: 49 ± 1 y XBP1s: 92 ± 1), autofagia (HSc70: 121 ± 2), apoptosis (Casp-3: $25 \pm 0,8$, Casp-12: 199 ± 3 y Bad: 72 ± 1) e inflamación (TNF- α : 281 ± 9 , IL-1 β : 185 ± 4 y PAI-1: 20 ± 1). Dichas alteraciones se correlacionaron con cambios a nivel de proteína de los moduladores del proceso de apoptosis (Casp-3: 225 ± 3 ; Bcl2: $31 \pm 1,17$; Bad: $131,2 \pm 0,8$ y Casp-8: $93 \pm 9\%$ de incremento respecto a C).

Conclusiones: nuestros resultados demuestran que la dislipemia, la IR y la sobrecarga funcional de las células β inducidas por la DRF son acompañadas por un aumento del estrés del RE, del proceso de apoptosis y de la respuesta inflamatoria contribuyendo, de esta manera, a promover la disfunción y disminución de la masa de células β .

ESTUDIO DE PIE DIABÉTICO EN INSTITUCIONES DE ARGENTINA

Gabriela Verónica Carro, Mabel Carrió, Rubén Saurral, Julio Torres, Claudia Issa, Gabriela Illuminati, Pablo Alterini, Raúl David, María Victoria Dicatorina Losada, Érica Witman, Florencia Cuto, Claudio Dituro, Elizabet Méndez, José Daniel Braver, Alejandra Casen, Cristina Varela, Florencia Badías, Sandra Kremer, Rocío Zavala

COMITÉ DE PIE DIABÉTICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: el pie diabético (PD) representa una complicación con elevada morbimortalidad. En Argentina, carecemos de datos acerca de tasas de amputación y mortalidad relacionadas con esta patología.

Objetivos: describir las características de todos los pacientes adultos con diabetes mellitus (DM) que consultaron por PD durante 3 meses y evaluar su evolución a 6 meses.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo longitudinal con seguimiento a 6 meses.

Resultados: se estudiaron 312 pacientes de 15 centros de Argentina. Durante el estudio, el porcentaje de amputación mayor total fue de $8,33\%$ (IC 95%; $5,5-11,9$) ($n=26$) y el de amputación menor de $29,17\%$ (IC 95%; $24,2-34,6$) ($n=91$). En el seguimiento a 6 meses, el porcentaje de muerte fue de $4,49\%$ (IC 95%; $2,5-7,4$) ($n=14$), el $24,04\%$ (IC 95%; $19,3-29,2$) presentaba la herida aún abierta ($n=75$), el $57,7\%$ (IC 95%; $51,9-63,3$) cicatrizó y $7,37\%$ se perdió del seguimiento ($n=23$). De los pacientes que sufrieron una amputación mayor antes de los 6 meses ($n=24$), 5 fallecieron ($20,8\%$) en contraste con el 3% de quienes no se amputaron ($p=0,001$). La amputación mayor se relacionó con la edad, el índice tobillo brazo (ITB), la escala de San Elián, la de SINBAD y la clasificación de Wifl, la isquemia y con algunos aspectos de la herida.

Conclusiones: el conocimiento de datos locales permitirá mejorar la toma de decisiones en cuanto a políticas de salud relacionadas con la prevención y el tratamiento de los pacientes con PD.

NIVELES DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA SARS-COV-2 POSVACUNACIÓN Y SU RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y METABÓLICAS EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 VS. CONTROLES SIN DIABETES MELLITUS

SUBSIDIO ESPECIAL SAD 2021 “COVID-19 Y DIABETES MELLITUS”

María Laura Pomares¹, Silvia Gorban de Lapertosa², Claudio López Claudio¹, Gabriela Cuzzio¹, Damián Pomares¹, Mariana Ojeda¹, Sandra Kremer Sendros³, Víctor Wolffenbuttel Carloto², Rina Tejada⁴, Gonzalo Adrián Ojeda⁴, Antonella Figuerero⁴, Claudio Daniel González⁵

¹CENTRO CEGYM, UNIDAD DIABETOLÓGICA, CORRIENTES, ARGENTINA, ²FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE (UNNE), CORRIENTES, ARGENTINA, ³HOSPITAL J. R. VIDAL, CORRIENTES, ARGENTINA, ⁴CENTRO DE ESTUDIOS BIOMÉDICOS (CEBM), CORRIENTES, ARGENTINA, ⁵DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA), CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

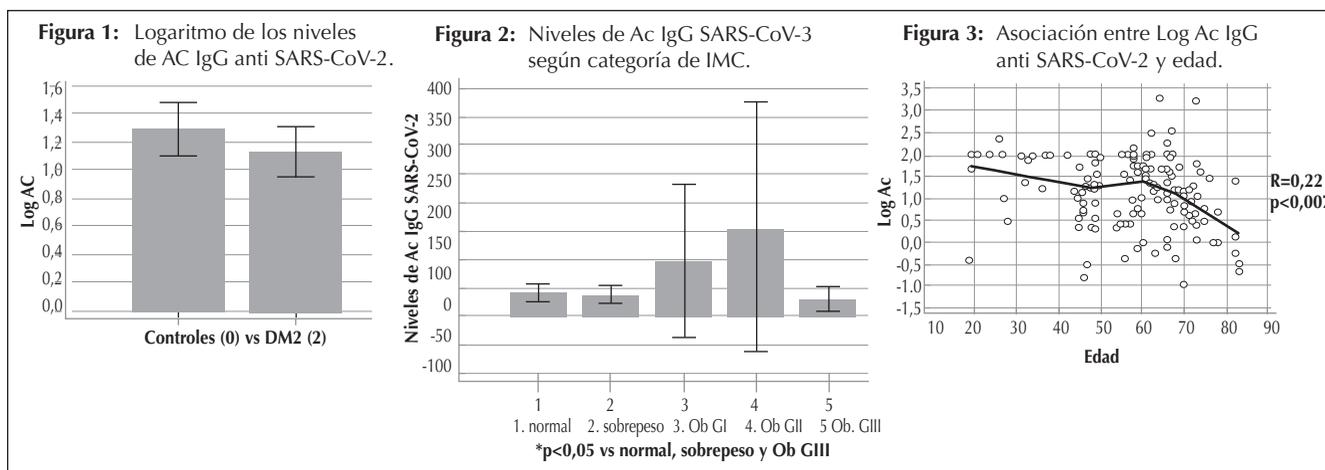
Introducción: la pandemia de COVID-19 ha afectado a personas en todo el mundo y aún más gravemente a aquellas con patologías crónicas como la diabetes mellitus (DM). Impulsadas por una emergencia sanitaria mundial, las vacunas para SARS-CoV-2 se han desarrollado a una velocidad sin precedentes. Este estudio evaluó la respuesta inmune humoral (IgG específica para SARS-CoV-2) en adultos con DM2 vs controles sin DM.

Objetivos: primario: evaluar la respuesta inmune humoral en adultos con DM2 que hayan recibido dos dosis de cualquiera de las vacunas para SARS-CoV-2 aprobadas por ANMAT vs. los niveles de Ac IgG específicos de un grupo control sin DM. Secundarios: evaluar la relación entre los títulos de Ac IgG y la presencia de otras variables clínicas, bioquímicas y comorbilidades, y comparar si existen diferencias en los niveles de Ac IgG de acuerdo al tipo de vacuna recibida por los participantes.

Materiales y Métodos: el presente estudio se realizó entre noviembre y diciembre de 2021. Luego de la firma del consentimiento informado, se incluyeron adultos con DM2 y controles sin DM que habían recibido la primera y segunda dosis de la vacuna para SARS-CoV-2, y que se encontraban en el rango de tiempo de entre 1 y 9 meses luego de la segunda dosis. Se les solicitó un análisis de laboratorio para medición de HbA1c, glucemia y otras variables bioquímicas. El método para dosaje de Ac IgG se realizó a través del dosaje de IgG anti-RBD (dominio de unión al receptor en la célula huésped) obtenido por quimioluminiscencia. La asociación univariada entre dos variables se exploró a través del método del test no paramétrico de Spearman. Para el análisis multivariado se empleó la regresión logística múltiple y la regresión lineal múltiple. Todo valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: 144 participantes se incorporaron al estudio (91 personas con DM2 y 53 controles). El tiempo desde la segunda administración de una vacuna hasta la evaluación de AC registró una mediana de 141 días en controles y 144 en diabéticos ($p=0,451$). Títulos de AC en controles: media aritmética 74,8 (IC 95%: 4,9-144,8), media geométrica 19,5 (IC 95%: 12,5 -30,3). Títulos de AC en DM2: media aritmética 59,6 (IC 95%: 20,0-99,2), media geométrica: 13,5 (9,1-20,1). El logaritmo de los títulos de AC resultó significativamente diferente entre los pacientes con DM2 vs controles ($p < 0,01$) (Figura 1). Los niveles de AC se relacionaron positiva y significativamente con el IMC ($p < 0,01$), con valores más altos registrados en los pacientes con obesidad grado I y II (Figura 2). También se asociaron significativamente en el análisis univariado con la edad ($p < 0,001$) (Figura 3) y con la presencia de enfermedades reumatológicas ($p=0,02$). Sin embargo, luego del ajuste multivariado, los niveles de AC solo se asociaron de manera significativa y negativa con la edad ($p < 0,01$) y con la presencia de enfermedad ósea reumatológica ($p=0,02$). No se hallaron diferencias entre el tipo de vacunas empleadas.

Conclusiones: si bien los títulos de AC registrados en los pacientes con DM2 fueron significativamente más bajos que en los controles en el análisis univariado, el ajuste por diversos covariados (incluyendo edad, IMC y filtrado glomerular MDRD) no han permitido sostener la significación de esta asociación en el análisis multivariado. El papel de la edad, el IMC, la presencia de enfermedades reumatológicas (habitualmente tratadas con fármacos que modifican marcadores inmunológicos) y otros factores (MDRD, cuenta de leucocitos, % de neutrófilos, hematocrito, etc.) deberán explorarse en otros estudios para evaluar su potencial rol como confusores en el estudio de la asociación entre la DM2 y los títulos de AC antiCOVID.



FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y SU ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Carolina Fux Otta¹, Noelia Ramos¹, Mariana Di Carlo¹, Néstor Dicuatro², Gabriel Iraci³

¹DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA DE CÓRDOBA, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA, CÓRDOBA, ARGENTINA, ²1º CÁTEDRA DE CLÍNICA OBSTÉTRICA Y PERINATOLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA DE CÓRDOBA, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA, CÓRDOBA, ARGENTINA, ³CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA APLICADA I Y II, HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA, CÓRDOBA, ARGENTINA

Introducción: el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la endocrinopatía ginecológica más frecuente en mujeres de edad reproductiva, se caracteriza por hiperandrogenismo (H), oligoanovulación crónica (O) y/u ovarios poliquísticos (P). Si bien se desconoce su etiología, se jerarquiza a la insulinoresistencia (IR) como la principal determinante del síndrome. En mujeres con SOP e IR, el embarazo exacerba la IR preexistente, lo cual las predispone a mayor riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales. Sin embargo, la principal limitación que presentan los estudios publicados es la falta de inclusión de los nuevos fenotipos del SOP y los distintos criterios diagnósticos para definir diabetes mellitus gestacional (DMG). El diagnóstico de los fenotipos del SOP (Consenso de Rotterdam) surge con 2/3 características mencionadas: fenotipo A: H+O+P, fenotipo B: H+O, fenotipo C: H+P y fenotipo D: O+P. Al no existir estudios que evalúen los efectos de la asociación del SOP con el embarazo según los diferentes fenotipos, sería prematuro asumir *a priori* que todas presentan el mismo riesgo de padecer complicaciones.

Objetivos: analizar las características clínicas endocrino y metabólicas preconceptionales de los fenotipos SOP y su asociación con el diagnóstico de DMG.

Materiales y métodos: diseño: casos y controles. Estudiamos 183 embarazadas entre 18-35 años, primigestas, de embarazos únicos y espontáneos, divididas en dos grupos: SOP (n=87): fenotipo A=53; B=9; C=16; D=9 y control (sin H, O ni P) n=96. Analizamos características preconceptionales (edad, antropometría, prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTOG], insulinemia, lípidos, andrógenos, gonadotrofinas) y durante la gestación: ganancia ponderal, presión arterial y PTOG, así como características obstétricas-neonatales.

Resultados preliminares: las complicaciones obstétricas y neonatales (DMG, hipertensión, prematuridad y pesos extremos al nacer) fueron significativamente mayores en el grupo SOP respecto del control (86 vs. 32%; p=0,007), a pesar de no tener diferencias en la edad, IMC ni ganancia ponderal. El fenotipo A fue el más comprometido en la ocurrencia de abortos tempranos, DMG e hipertensión inducida del embarazo (RR 5.8; 3.6 y 1.9, respectivamente), así como mayor porcentaje de familiares de primer grado con DM e hipertensión. El *status* androgénico preconceptional, así como la PTOG, insulinemia, triglicéridos/HDL y el perímetro de cintura se correlacionaron positivamente y la SHBG negativamente con las complicaciones obstétricas y perinatales (p<0,05).

Conclusiones: en nuestra población el fenotipo A del SOP se destaca por presentar mayor riesgo de desarrollar DMG. El escaso número de pacientes en el resto de los fenotipos no permite aún obtener conclusiones válidas estadísticamente.