

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

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

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



- EDITORIAL

El desafío de prevenir y tratar una enfermedad con gran heterogeneidad

- TRABAJOS ORIGINALES

Diferencias en la percepción del estrés en personas con diabetes mellitus de distinto sexo durante el confinamiento por COVID-19

- REVISIÓN

Cascada de señalización de la insulina y la actividad física para el transporte de GLUT-4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético

- DOCUMENTO INTERSOCIETARIO

Toma de posición. Efecto de los iSGLT-2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

Teplizumab: toma de posición de la Sociedad Argentina de Diabetes



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 57 • Volumen 57 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 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.

Secretaria:

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, Coordinadora del Comité de Graduados en Diabetes de la SAD. 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 • Septiembre-diciembre de 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 Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA); en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona); y en la base de datos Scopus (Elsevier).

La Revista SAD y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Edita:

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

Director: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curpaligüe 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 • Septiembre-diciembre de 2023

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.: Curpaligüe 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

Introducción

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es una publicación científica arbitrada, mediante sistema de doble ciego, que edita con frecuencia cuatrimestral la SAD (Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre.

Su objetivo es comunicar investigaciones y actualizaciones científicas de la Argentina y de América Latina sobre diabetes mellitus y ramas afines para propiciar el debate sobre las problemáticas vinculadas a la especialidad y brindar a la población médica información científicamente comprobable.

La Revista publica artículos originales e inéditos de investigación clínica o experimental, revisiones, actualizaciones, guías, consensos y recomendaciones, entre otros aspectos relacionados con la salud de las personas con diabetes.

Dirigida a médicos especialistas en la patología de referencia en particular, a médicos de todas las disciplinas en general que tengan interés en el área, investigadores y docentes, la publicación se edita en idiomas español e inglés.

La Revista de la SAD se creó en 1967 y, desde entonces, se publica en formato impreso. A partir de 2014 se edita, además, en soporte electrónico.

La Revista se reserva el derecho de aceptar o no las contribuciones recibidas, de conformidad con su alcance temático y con el cumplimiento de sus normas editoriales.

Las opiniones emitidas por los autores de los artículos son de su exclusiva responsabilidad.

Todos los trabajos presentados para pre-evaluación ante el Comité Editorial deben tener títulos en dos idiomas (español e inglés) y estar firmados por los autores con nombre/s y apellido/s completos, o tener declaración de autor institucional o indicar su origen. En cada documento debe constar el nombre completo de la institución de trabajo del autor o autores, o en su caso, declaración de trabajador independiente. En la mención de la afiliación de los autores es obligatorio el uso del nombre completo de la institución. Cada afiliación debe incluir provincia y país de la institución.

Debe constar la indicación de la información disponible al momento de escribirse el trabajo; la metodología utilizada debe presentarse en forma pormenorizada, de tal manera que permita su reproducción (puede citarse la referencia donde deben constar los detalles requeridos).

1. Objetivo y contenido

El presente Reglamento se basa en los principios y objetivos orientadores del Estatuto de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), como así también en las guías de buenas prácticas ético-legales vigentes de las revistas médicas, en el Derecho Internacional aplicable de los Derechos Humanos y en el Derecho Positivo Vigente Argentino.

En los aspectos formales y metodológicos el presente Reglamento es consistente con las disposiciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) en particular con los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica". La versión integral de dichos requerimientos se ubica en: <http://www.icmje.org/>. El documento completo traducido al español por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) puede obtenerse en: http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

Del mismo modo, también se han consultado, y aplicado en sus partes pertinentes, las recomendaciones y guías para publicaciones de investigaciones médicas en <http://www.equator-network.org> y su versión en castellano en https://biblioguias.uam.es/citar/estilo_vancouver.

En cuanto al estilo de redacción deberán adoptarse las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva ortografía de la lengua española. Se pueden consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en: <http://www.tremedica.org/panacea/Index-General/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67), excepto el año calendario (2017).

Las publicaciones y Revista de la SAD consisten en distintos trabajos y comunicaciones, tanto en soporte digital como papel, destinadas a la difusión de los objetivos de la Sociedad vinculados tanto a

la investigación clínica, conductual, epidemiológica y/o social, como a la prevención, control y asistencia de la diabetes.

Las publicaciones y contenidos que se realicen desde la SAD, en cualquier formato y cualquiera sea su contenido, se consideran de propiedad intelectual de la Sociedad, renunciando de pleno derecho los autores que voluntariamente presenten sus trabajos para la publicación a la SAD; la responsabilidad por presentar las autorizaciones correspondientes a difundir materiales previamente publicados corre por cuenta exclusivamente de los autores que utilizarán la misma en sus trabajos.

La SAD designará, a través de la mayoría de los miembros de su Comisión Directiva, los miembros que integren el Comité Editorial de las Publicaciones y Revista de la SAD. Para revestir la calidad de miembro del Comité debe tratarse de socios activos de la SAD, con una antigüedad no inferior a cinco años, sin antecedentes disciplinarios, con trayectoria acreditada en el campo de la Docencia y/o Investigación, y con ausencia de conflictos de interés potenciales o reales que puedan afectar la libertad de criterio y opinión.

El Comité Editorial funcionará con plena autonomía debiendo garantizarse su libertad e independencia en la evaluación de los trabajos y en las decisiones que tome dentro del área de su competencia.

2. Principios y pautas de alcance general

2.1 Protección de derechos y datos sensibles

Las publicaciones y Revista de la SAD serán respetuosas de las disposiciones legales vigentes aplicables, en particular aquellas vinculadas a la protección de datos personales y sensibles, a los derechos de los pacientes y a las normas sobre protección de los derechos de los sujetos de investigación biomédica.

En referencia a las publicaciones que se realicen en el marco de investigaciones, debe tenerse presente que se han establecido estándares éticos y científicos como el Decálogo de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que involucra seres humanos, del CIOMS y de la OMS, las Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Al mismo tiempo, debe considerarse la pertinencia de la Declaración Universal de los Derechos del Hombre de las Naciones Unidas, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, y el Tratado sobre Eliminación de Distintas Formas de Tortura, entre otros, ya que se trata de normas tutoras de la dignidad e integridad de las personas involucradas en investigación biomédica.

En la actualidad también resultan un horizonte esencial para la evaluación de las publicaciones que involucren investigación biomédica, la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos y la Declaración Internacional de Protección de Datos Genéticos y Proteómicos de la UNESCO, en general, y en particular el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación que ha incorporado sendas disposiciones aplicables al ámbito de la investigación biomédica y en ciencias de la salud. Estas normas establecen la importancia de la revisión ética, jurídica y científica de la investigación biomédica, del proceso del consentimiento informado y de la protección apropiada de grupos vulnerables.

Conforme la Pauta II. E. sobre Privacidad y Confidencialidad del ICMJE, los pacientes, cuyos datos figuren en las publicaciones y sean identificables, deben prestar un consentimiento informado explícito para la autorización de la publicación de sus datos sensibles y personales. Este requerimiento debe ser de cumplimiento reforzado y estricto en el caso de publicación de datos de salud de personas menores de 16 años, donde se requerirá la autorización formal de sus representantes legales.

En el caso de presentación de resultados o datos vinculados a la investigación con seres humanos, los autores deben acreditar que la misma se realizó con autorización de la autoridad estatal pertinente, como así también del Comité de Docencia e Investigación, y con la autorización y monitoreo del Comité de Ética en Investigación.

Cuando se trate de estudios preclínicos con animales deberá acreditarse el cumplimiento con las normas y recomendaciones vinculadas a la protección de los derechos y bienestar animal, y las guías vigentes para el cuidado y uso de animales de experimentación.

2.2 Aspectos éticos-regulatorios

Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro), deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente, Comité Institucional del Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL).

La Revista SAD publica trabajos que sean originales e inéditos. Por lo tanto, se analizarán los trabajos presentados por los autores mediante programas antiplagio que midan porcentajes de correspondencia con otro texto en su mismo idioma, controlando la condición de originalidad en un idioma para evitar la publicación de artículos que se inscriban en prácticas de plagio, autoplagio, duplicación y fragmentación.

Con dicho fin, se deberá explicitar en la carta de presentación si se han publicado otros trabajos derivados de la misma investigación. Si fue publicado con anterioridad, se deberán describir las diferencias y similitudes con relación al artículo presentado a revisión, las cuales serán analizadas por el Comité Editorial que en última instancia decidirá si existen faltas de autoplagio, duplicación o fragmentación o si es posible y recomendable su aceptación para ser examinado por los revisores asignados.

Adicionalmente, se utilizan herramientas de búsqueda en Internet validadas en las que se rastrean otras obras de los autores por las cuales se coteja título, fragmentos del resumen, del apartado metodológico y de los resultados del artículo presentado a revisión con el propósito de detectar posibles correspondencias y evitar prácticas de plagio y autoplagio.

Cabe aclarar que la Revista de la SAD sigue las Recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), por ejemplo en lo referente a "Responsabilidades del autor-Conflictos de interés" (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities--conflicts-of-interest.html>). En caso de detectarse alguna falta ética en el área de plagio, autoplagio, duplicación y fragmentación se procederá de acuerdo a las guías recomendadas por el Committee Of Publication Ethics (COPE): <https://publicationethics.org/files/Spanish%20%281%29.pdf>.

3. Procedimientos operativos de aceptación y evaluación

El material enviado para su publicación será evaluado inicialmente por el Secretario de Redacción (o la persona que designe el Comité Editorial) para acreditar el cumplimiento de los requisitos formales para la admisión. El autor solicitante debe manifestar preliminarmente que se trata de un trabajo inédito, original y sin publicar. Luego, en el caso que sean acreditados los requerimientos de admisibilidad, el trabajo será sometido a la consideración de dos árbitros externos a designar por el Comité Editorial. Las distintas comunicaciones que se realicen entre la Secretaría de la Revista y el Comité Editorial, y entre éstos y los autores, se realizará digitalmente a través de las direcciones de correo electrónico indicadas por cada una de las partes. Los datos personales del autor/res y de los evaluadores se mantendrán anonimizados.

Los aspectos más relevantes en la evaluación del manuscrito por parte de los revisores están contenidos en el "Formulario de Revisión"; ese formulario debería contener las pautas y recomendaciones establecidas por el ICMJE en el apartado II.E.2.

En el proceso de revisión debe asegurarse el anonimato de los revisores y los derechos de autor con el compromiso de la destrucción del material una vez concluido el proceso de evaluación; asimismo, debe preverse una indicación acerca de la existencia de algún conflicto de interés que obligara al revisor a excluirse de la evaluación. En el formulario se debe dejar asentada la justificación de la decisión del revisor marcando las fortalezas y debilidades del manuscrito, pudiendo efectuar sugerencias anónimas acerca de su contenido bajo la forma de comentarios para el/los autor/es y para el editor de la Revista.

La decisión final sobre la evaluación definitiva de los trabajos recaerá en el Comité Editorial, considerando las evaluaciones de los revisores. El Comité se reserva el derecho de aceptar o rechazar las contribuciones recibidas y, si fueran aceptadas, el orden de publicación y la sección donde publicarse. Además, el Comité Editorial puede sugerir cuando considere necesario las características de estilo que crea oportunas. La aceptación o rechazo del material enviado a publicación y su fecha de publicación serán informadas oportunamente al autor responsable por correo electrónico.

Los trabajos finalmente aceptados y publicados sólo podrán ser reproducidos con el permiso expreso del Comité Editorial o en su defecto a través de una autorización de la máxima autoridad de la SAD.

3.1 Procedimiento de remisión de trabajos

Los autores deberán cargar sus manuscritos en revistasad.com y loguearse (ver instructivo de carga de trabajos) y además remitirlos por correo electrónico a: revistasad@diabetes.org.ar. Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio mediante un procesador de texto, sobre una página configurada (indicar las características de diseño que el Comité y el responsable de la edición dispongan).

Los distintos trabajos que se publiquen en la Revista SAD pueden estar divididos en las siguientes categorías o secciones: Artículos originales (trabajos completos y comunicaciones breves), Artículos especiales, Resúmenes o *Dossiers* de presentaciones de Congresos de la SAD, Artículos de revisión, Informe de casos, Imágenes en diabetes, Comentarios editoriales (sólo por invitación del Comité Editor), Comentarios bibliográficos y Cartas al Comité Editorial.

Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá acompañarse de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización.

3.2 Contenido y estructura de los trabajos

3.2.1 Artículos originales

1) Introducción: explicación causal sobre la motivación del trabajo y sus objetivos de forma clara y sintética. 2) Material y métodos: se debe presentar el material o población utilizado en la investigación; además de la información técnica, deben enumerarse las herramientas estadísticas utilizadas. 3) Resultados: deberá presentar los resultados en una secuencia lógica en el cuerpo del texto, los cuadros y las ilustraciones evitando repetir en el texto los datos incluidos en las tablas o figuras; también se podrá hacer hincapié sucintamente de cualquier observación importante que los autores consideren. 4) Discusión: descripción de los aspectos novedosos o importantes del estudio y sus conclusiones, incluyendo las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, como así también las consecuencias para futuras investigaciones, evitando conclusiones no sustentadas por los resultados, y relacionando los resultados obtenidos con otros estudios relevantes. 5) Reconocimientos: se deberá especificar con uno o más enunciados a: a) aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) la existencia de apoyo material y financiero, especificando la naturaleza del mismo. 6) Conflicto de interés: incluir las declaraciones de cada uno de los autores mediante sus siglas.

3.2.2 Comunicaciones breves o presentación de casos clínicos

Se refieren a descripción de observaciones, presentación de situaciones clínicas, resultados preliminares, tecnología médica, procedimientos u otros aspectos de interés. La redacción y presentación del manuscrito es similar a la señalada en "Aspectos generales en la preparación del manuscrito". La presentación o informe de casos tiene por propósito la enseñanza o novedad de casos clínicos que por su envergadura o excepcionalidad tengan significancia en el diagnóstico o tratamiento de la diabetes. La estructura tendrá las siguientes características: 1) Resumen en castellano e inglés: la extensión máxima será de 150 palabras; no es necesario que sean estructurados, deben incluir palabras clave (hasta cinco). 2) Relato: tendrá una extensión máxima de 1.400 palabras de texto (excluye resúmenes, bibliografía y tablas o figuras), con no más de cuatro (4) ilustraciones (tablas, gráficos o fotografías). Escribir una breve introducción que destaque la importancia del tema, señalando las experiencias similares publicadas; luego se describirá la observación o el cuadro clínico del paciente y finalmente se realizará una discusión o comentario. 3) Bibliografía: no se deben incluir más de 15 citas, respetando las instrucciones señaladas.

En todos los casos deben tenerse presente las pautas de protección de datos personales y sensibles de los pacientes participantes.

3.2.3 Artículos especiales

Se trata de informes científicos que pueden contener aportes y contribuciones al conocimiento de la diabetes, desde otras disciplinas no biomédicas, que contengan aspectos filosóficos, antropológicos, jurídicos, éticos o sociales; deberían por lo menos incluir un resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

3.2.4 Artículos de Revisión

Estos trabajos serán elaborados por un experto en determinada área del conocimiento asociado al estudio de la diabetes y la convocatoria se realizará por invitación del Comité Editorial.

4. Citas y referencias

Las citas y referencias se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis, sin insertarlas como citas al pie. Para favorecer la homogeneidad y claridad debe utilizarse el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Una completa muestra de referencias, en idioma español, puede encontrarse en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>

Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en el Index Medicus. Puede consultarse la "List of Journals Indexed in Index Medicus", a través de la página de la Biblioteca en Internet: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lisweb.pdf>.

• Ejemplo 1 (revista): relacionar los seis primeros autores seguidos por et. al.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347(4): 284-7.

Como opción, si una revista tiene paginación continua por volumen (como la mayoría de las revistas), se puede omitir el mes y el número de edición:

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347: 284-7.

• Ejemplo 2 (libro):

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

• Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-78.

• Ejemplo 4 (abstract):

- Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and viral factors influence CCR5 receptor blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

5. Tablas o cuadros e ilustraciones

Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que

determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla. Para ello se recurrirá a: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#h>.

Las ilustraciones deben presentarse como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto. Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas (alta resolución), pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG, TIFF o EPS, siempre en blanco y negro. Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que, al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinte en las fotomicrografías.

6. Abreviaturas y símbolos

Deben utilizarse solamente abreviaturas de uso común y estandarizado. No deben incluirse abreviaturas en los títulos, subtítulos, resúmenes y conclusiones. El término completo representado por la abreviatura debe preceder dicha abreviatura la primera vez que aparece en el cuerpo del texto, a menos que se trate de una unidad estándar de medida.

7. Página principal e inicial

Debe tener el siguiente contenido: a) el título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo; b) título corto o "running title" con no más de 40 caracteres; c) el tipo o naturaleza del trabajo; d) el nombre y apellido de cada autor, con su más alto grado o grados académico(s) y filiación institucional; e) el nombre del o los departamento(s) e institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo; f) nombre, dirección postal y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito; g) fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos; h) el número de figuras y tablas que acompañan al manuscrito.

Es necesario que quienes figuren como autores hayan participado activa y significativamente en la investigación o elaboración del manuscrito y hacerse responsables de todo su contenido. Esta nota inicial debe estar firmada por todos los autores, aceptándose una copia escaneada con las mismas.

8. Resumen y palabras clave

La segunda página debe incluir el resumen, aclarando los objetivos generales y particulares del trabajo, los aspectos metodológicos, hallazgos y conclusiones principales, con especial énfasis en las cuestiones novedosas o aportes significativos del trabajo; debe estar redactado en español e inglés. Al pie deben identificarse las palabras o frases claves, también en español e inglés.

Deben seleccionarse aquellas palabras o frases claves que puedan orientar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo y que pudieran ser publicadas con el resumen. Se sugiere emplear los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH por sus siglas en inglés) del Index Medicus. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

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

TABLA DE CONTENIDOS

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **El desafío de prevenir y tratar una enfermedad con gran heterogeneidad**
Miriam Tonietti 111

TRABAJOS ORIGINALES

- **Diferencias en la percepción del estrés en personas con diabetes mellitus de distinto sexo durante el confinamiento por COVID-19**
María Laura Pomares, Carolina Gómez Martín, Francisco Rivera, Susana Apoloni, Pablo Avila, Carolina Muratore, Mariano Forlino, Luisina Castagnino, Bárbara Piedimonte, Claudio González 113

REVISIÓN

- **Cascada de señalización de la insulina y la actividad física para el transporte de GLUT-4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético**
Martín Alejandro Pavarotti, Martín Rodríguez 121

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO

- **Toma de posición. Efecto de los iSGLT-2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado**
Coordinación general: Felipe Inserra
Coordinadores: Ezequiel Forte, Alicia Elbert, Gabriel Waisman, Carlos Castellaro 140
- **Teplizumab: toma de posición de la Sociedad Argentina de Diabetes**
Lidia Caracotche, Gloria Cerrone, Alejandro de Dios, Gustavo Frechtel, Carmen Mazza, Marcelo J. Perone, Guadalupe Pietropaolo, Aldana Trabucchi, Liliana Trifone, Silvina N. Valdez 159

EDITORIAL

- **The challenge of preventing and treating a disease with great heterogeneity**
Miriam Tonietti 111

ORIGINAL ARTICLES

- **Differences in stress perception among individuals with diabetes mellitus of different genders during COVID-19 lockdown**
María Laura Pomares, Carolina Gómez Martín, Francisco Rivera, Susana Apoloni, Pablo Avila, Carolina Muratore, Mariano Forlino, Luisina Castagnino, Bárbara Piedimonte, Claudio González 113

REVIEW

- **Insulin and physical exercise signaling for GLUT-4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle**
Martín Alejandro Pavarotti, Martín Rodríguez 121

INTERSOCIETY DOCUMENT

- **Position statement. Effect of SGLT-2 on blood pressure, vascular damage, kidney disease, and associated cardiovascular risk**
Cases report
General coordination: Felipe Inserra
Coordinators: Ezequiel Forte, Alicia Elbert, Gabriel Waisman, Carlos Castellaro 140
- **Teplizumab: position statement of Argentine Diabetes Society**
Lidia Caracotche, Gloria Cerrone, Alejandro de Dios, Gustavo Frechtel, Carmen Mazza, Marcelo J. Perone, Guadalupe Pietropaolo, Aldana Trabucchi, Liliana Trifone, Silvina N. Valdez 159

Sociedad Argentina de Diabetes

Revista online OPEN ACCESS

www.revistasad.com



Está disponible la nueva edición en línea de la **Revista SAD**, con acceso abierto.



Figura la **última edición** de la Revista SAD 2023.



Están disponibles las **últimas ediciones**; paulatinamente se cargarán años anteriores.



La **navegación** es muy **práctica y rápida**, con opciones de búsqueda por N^o, autor, título, palabras clave, etc.

Características de esta plataforma Online de la SAD

OJS. La Revista se publica sobre un programa de última generación denominado Open Journal Systems (OJS), desarrollado originalmente por la Universidad de Columbia Británica, en Vancouver, Canadá. Software de código abierto. El OJS permite gestionar y publicar revistas científicas en Internet. Está diseñado para reducir el costo de gestión del proceso de edición de una publicación científica, agilizando los mecanismos y generando políticas claras que aseguren tanto la calidad académica como editorial. Genera de manera automática metadatos en un lenguaje compatible con las principales bases de datos científicas del mundo. Desde el punto de vista del formato de una revista científica, facilita enormemente la indización. Comprobada eficacia. En 2013, figuraban 7.021 revistas científicas que lo utilizaban en todo el mundo. En nuestro país es recomendado por el CAICYT y utilizado por diversos grupos de editoriales en universidades públicas y en sociedades científicas.

Más información: redaccion@lugones.com.ar
www.revistasad.com

Editorial Comercial:
 sello editorial @
Lugones
 de biotecnológica s.r.l.

Sociedad Argentina de Diabetes
 Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45 (C1057AAU).
 Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
 Tel. (5411) 3984-4269
 (11)5589-3068/3062
 Sitio web: www.diabetes.org.ar



El desafío de prevenir y tratar una enfermedad con gran heterogeneidad

The challenge of preventing and treating a disease with great heterogeneity

La diabetes mellitus 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune órgano-específica que resulta de la destrucción crónica inmunomediada de las células β productoras de insulina, afecta a más de 14 millones de personas en el mundo. Es un proceso progresivo caracterizado por una fase preclínica de evolución asintomática variable, con la aparición de múltiples autoanticuerpos que preceden al desarrollo de la disglucemia y, posteriormente, por una fase clínica con los síntomas cardinales típicos que contribuyen al diagnóstico.

Aunque la insulina se descubrió hace un siglo y el desarrollo de nuevas tecnologías para administrar y monitorear el tratamiento ha permitido reducir la tasa de complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas con DM, la enfermedad aún no tiene cura. Los pacientes requieren administrarse múltiples inyecciones al día o sistemas de infusión continua de insulina para mantener niveles aceptables de glucemia. Y, a pesar de estos avances en los monitoreos y tratamientos intensivos, la mayoría no alcanza los objetivos metabólicos. La carga de vivir con DM es considerable para el paciente, la familia y la sociedad.

La autoinmunidad en la DM1 está determinada por factores genéticos y ambientales pobremente dilucidados. Los *Genome-wide association study* (GWAS) han implicado múltiples loci, con genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II como determinantes principales de la susceptibilidad. Sin embargo, el contexto celular preciso, a través del cual estos genes de susceptibilidad promueven la destrucción de las células β , no es enteramente comprendido. La incidencia de DM1 en niños pequeños aumenta demasiado rápido (el 2-3% por año) como para explicarla solo por el bagaje genético. Se necesitan ciertos factores ambientales que gatillen el sistema inmune y evolucionen a la enfermedad clínica.

En condiciones fisiológicas, la respuesta inmune solo se inicia contra antígenos exógenos (lo no propio) y se mantiene la tolerancia hacia antígenos propios. La inducción y el mantenimiento de la autotolerancia implican, centralmente, la selección tímica con depleción de los clones autorreactivos y, si aún después de esta eficiente selección negativa persisten linfocitos autorreactivos, existen mecanismos periféricos regulatorios de control permanente. La ruptura de este delicado equilibrio entre las células T autorreactivas y los linfocitos T reguladores contribuye a la aparición de las enfermedades autoinmunes.

La patogénesis de la DM1 resulta de una muy compleja interacción entre las células β pancreáticas y el sistema inmune innato y adaptativo. El mecanismo exacto que lleva a la pérdida de la tolerancia inmune es poco claro. No obstante, las infecciones virales, los factores nutricionales y el ambiente perinatal se han asociado con la enfermedad.

El primer paso del proceso de destrucción β -celular parece ser la presentación de péptidos derivados de la célula β (autoantígenos) a las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) que activan a las células T helper CD4+ (Th). Estas se diferencian de Th1, que tienen un fenotipo proinflamatorio y productor de citoquinas, y son las encargadas de activar y reclutar otras células autorreactivas, como los linfocitos T citotóxicos CD8+ responsables de la lisis/apoptosis de las células β . A su vez, los linfocitos B producen autoanticuerpos contra las células β (ICA, GADA, IA2A, antiinsulina, anti-ZnT8), que resultan en biomarcadores útiles en la pesquisa de riesgo de progresión, especialmente cuando dos o más son positivos. Sin embargo, el mecanismo que induce y comienza la respuesta autoinmune no se conoce en su totalidad.

Más aún, las células β modifican sus antígenos frente a circunstancias de estrés, lo que genera modificaciones postranslacionales de sus proteínas (neoepitopes) que podrían explicar el porqué de la pérdida de la tolerancia.

Actualmente, a partir de estudios inmunohistopatológicos, se acepta que la DM1 es una condición de gran heterogeneidad en la que pueden reconocerse diferentes endotipos según la edad de comienzo, los mecanismos patogénicos, las características propias de las células β (subtipos de células β dentro del islote y factores de transcripción), las diferentes tasas de progresión, el *background* genético (HLA-DR3 y/o HLA-DR4), la presencia o no de variantes genéticas protectoras, la etnicidad, el número y actividad de las células β remanentes, etc.

La declinación de la función de la célula β con disminución de secreción de la insulina-péptido C ocurre desde antes del diagnóstico; no obstante, desde hace años, existe clara evidencia de la persistencia de secreción de péptido C durante muchos años en algún grupo de pacientes. En el *screening* de pacientes en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), el 48% de 1-5 años de duración de la enfermedad tuvo niveles de péptido C estimulado $\geq 0,2$ nmol/l. Además, al menos un 50% de los individuos

en el *Joslin Medalist Study* con una duración de la enfermedad de 50 años o más, tenía niveles de péptido C en el rango mínimo (0,03-0,2 nmol/l) o sostenido (0,2 nmol/l). Este hallazgo demuestra algún nivel de heterogeneidad en la estructura del islote, con algunas subpoblaciones de células β protegidas de la destrucción inmune o capaces de sobrevivir en un ambiente de inflamación crónica.

La tasa de declinación del péptido C estimulado durante el primer año después del diagnóstico reportada en la literatura es altamente variable y depende de múltiples factores (edad de diagnóstico, grado de control metabólico, estado inmune basado en autoanticuerpos y IL-1Ra, genética, incluyendo HLA, gen de insulina y PTPN-22, y características individuales). Mantener algún grado de función de la célula β se asocia con la disminución de las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y, primordialmente, con menores tasas de hipoglucemia (principal limitante en los tratamientos).

El teplizumab (TPB) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD3 que modifica la función de los linfocitos T, mediadores de la destrucción de las células β . Recientemente fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) luego de un pequeño estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, sobre 76 familiares de primer grado de pacientes con DM1, ≥ 8 años de edad, con al menos dos autoanticuerpos positivos y disglucemia. El objetivo primario fue determinar el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico clínico de la DM1 en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Con una media de seguimiento de 745 días, la tasa anualizada de debut diabético fue del 14,9%/año en el grupo TPB comparado con el 35,9% en los controles. El tiempo medio al diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo TPB versus 24,4 meses en el grupo placebo.

Los resultados del estudio son interesantes, aunque no deben subestimarse algunas consideraciones tomando en cuenta la gran heterogeneidad de la enfermedad descrita previamente. El ensayo demostró un retraso en el comienzo clínico de la enfermedad manifestado con una mayor preservación de los niveles de péptido C. Los efectos adversos se refieren como menores; sin embargo, es un ensayo pequeño, con un solo curso de 14 días de tratamiento. No obstante, en el análisis de subgrupos, las

respuestas al TPB fueron muy diferentes según la presencia de HLA-DR4 y la ausencia de HLA-DR3, la presencia o no de anticuerpos anti-zinc T8, y la respuesta inicial del péptido C en el test de tolerancia oral, lo que, en principio, requeriría de una caracterización inicial de los individuos por tratar y que, probablemente, haya una ventana óptima de tiempo para el tratamiento. La dosis ideal, la duración y la frecuencia necesaria del tratamiento deben ser determinadas. Hay datos de un estudio previo en el que 2/3 de los pacientes tratados con TPB desarrollaron anticuerpos contra la droga y se desconoce su significancia clínica. Aunque se refiere que los efectos adversos fueron leves y que la linfopenia se resolvió en promedio en 45 días, esta modulación del sistema inmune por TPB puede producir la reactivación de infecciones por citomegalovirus o Epstein-Barr, y principalmente en la población infantil se desconocen sus efectos a largo plazo. Además, falta evaluar su efecto en otros grupos raciales.

Recientemente se publicó un estudio que analizó los resultados del análisis de cinco ensayos de TPB y que mostró, en relación con el péptido C estimulado, que las diferencias entre los grupos de tratamiento y los controles fue de 0,08 nmol/l al año y 0,12 nmol/l durante el segundo año. Aún no hay datos en relación con la significancia clínica de esa diferencia.

Siempre resulta alentadora la expectativa de la aparición de potenciales tratamientos para la prevención y/o tratamiento de enfermedades crónicas que implican una carga tan alta para el paciente, la familia y la sociedad. El propósito de curar la enfermedad debe considerar la posibilidad de revertir o suprimir la autoinmunidad, además de restaurar la producción de insulina. Frente a la compleja heterogeneidad, y aún sin conocer en su totalidad cuál es el origen y el mecanismo de la pérdida de la tolerancia inmune, es necesario contar con más estudios que puedan definir mejor el balance entre los riesgos y los beneficios, e identificar a los potenciales respondedores que más probablemente puedan favorecerse con el desarrollo de medicinas de precisión.

Dra. Miriam Tonietti

*Médica Pediatra, especialista en Nutrición
Hospital Infantil Dr. Ricardo Gutiérrez*

BIBLIOGRAFÍA

- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 15; 381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
- Herold KC, Gitelman S, Gottlieb P, Knecht L, Raymond R, Ramos E. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves b-cell function. *Diabetes Care* 2023;46(10):1-9. doi: 10.2337/dc23-0675.
- Hollander NHM, Roep BO. From disease and patient heterogeneity to precision medicine in type 1 diabetes. *Front Med* 2022;9:932086. doi: 10.3389/fmed.2022.932086.
- Palmer JP. MD C-peptide in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 May;25(4):325-328. doi:10.1002/dmrr.943.

Diferencias en la percepción del estrés en personas con diabetes mellitus de distinto sexo durante el confinamiento por COVID-19

Differences in stress perception among individuals with diabetes mellitus of different genders during COVID-19 lockdown

María Laura Pomares¹, Carolina Gómez Martín², Francisco Rivera³, Susana Apoloni⁴, Pablo Avila⁵, Carolina Muratore⁶, Mariano Forlino⁷, Luisina Castagnino³, Bárbara Piedimonte³, Claudio González⁸; Grupo de estudio COVID-GRAD, Sociedad Argentina de Diabetes

RESUMEN

Introducción: diversos estudios sugieren que existe una diferencia en el estrés percibido (EP) entre sexos en la población general. Sin embargo, hay escasas publicaciones que describan las diferencias de percepción del estrés entre sexos durante el confinamiento por COVID-19 en personas con diabetes mellitus (DM).

Objetivos: evaluar las diferencias entre sexos relacionadas con el EP y la ansiedad en personas con DM durante el confinamiento por COVID-19 en Argentina.

Materiales y métodos: estudio multicéntrico, observacional y transversal. Se incluyeron adultos con DM1 y DM2. El grado de estrés se evaluó por la escala de estrés percibido (*perceived stress scale*, PSS) y la ansiedad por el inventario de ansiedad de Beck (*Beck anxiety inventory*, BAI).

Resultados: se incluyeron 2.273 pacientes (52,5% mujeres). En el análisis univariado, las puntuaciones de BAI y PSS fueron significativamente más altas en las mujeres con DM versus los hombres (BAI 8,9 versus 6,6; $p < 0,001$ y PSS 14,3 versus 11,8; $p < 0,001$). En el análisis multivariado, el sexo femenino se asoció significativamente con mayores puntuaciones de BAI y PSS después de ajustar por tipo de DM, edad, nivel de A1c, nivel educativo, condición de vivir solo/a, y presencia de comorbilidades o complicaciones ($p < 0,001$). En la regresión lineal múltiple, las puntuaciones de BAI y PSS se asociaron significativamente con el sexo femenino (BAI $p < 0,0001$ y PSS $p < 0,0013$).

Conclusiones: en los pacientes con DM, el sexo femenino se asoció con puntuaciones más altas de ansiedad y EP en el contexto de aislamiento durante la pandemia de COVID-19 en Argentina.

Palabras clave: estrés percibido; sexo; diabetes mellitus; confinamiento; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: many studies suggest that there is a difference among genders in perceived stress (PS) in the general population. Descriptions of gender differences in PS during COVID-19 lockdown in people with diabetes mellitus (DM) are lacking.

Objectives: assess the differences regarding PS and anxiety between genders among people with DM during COVID-19 pandemic lockdown.

Materials and methods: multi-center, cross-sectional observational study. Adults with type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM) were included. Degree of stress was evaluated by the Perceived Stress Scale (PSS) and anxiety by the Beck anxiety inventory (BAI).

Results: 2,273 patients (52.5% female) were included. Univariate analysis: BAI and PSS scores were significantly higher in women with diabetes vs. men (BAI 8.9 vs 6.6, $p < 0.001$, PSS 14.3 vs 11.8, $p < 0.001$). Multivariate analysis: female gender was significantly associated with BAI and PSS scores after adjustments to the type of DM, age, A1c, educational level, living alone condition and the presence of comorbidities or complications ($p < 0.001$). In multiple linear regression, BAI and PSS scores were significantly associated with female gender (BAI $p < 0.0001$ and PSS $p < 0.0013$).

Conclusions: in patients with DM female gender was associated with higher scores of anxiety and PS, in a context of isolation due to COVID-19 pandemic in Argentina.

Key words: perceived stress; gender; diabetes mellitus; lockdown; COVID-19.

- ¹ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Juan Pablo II, Centro Médico CEGYM, Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina
- ² Médica especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina
- ³ Departamento de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Servicio de Diabetes, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Programa Atención de Pacientes Crónicos, Obra Social de Empleados Públicos, San Rafael, Mendoza, Argentina

- ⁶ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Consultorio privado, Río Gallegos, Santa Cruz, Argentina
- ⁷ Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Director Médico de IMED San Luis, San Luis, Argentina
- ⁸ Profesor, Departamento de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Laura Pomares

E-mail: pomares1@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 17/10/23

Fecha de trabajo aceptado: 29/11/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el estrés emergente en el mundo en desarrollo impacta negativamente en la salud, y provoca perturbaciones físicas, sociales y psicológicas, a la vez que actúa como un factor desencadenante para la aparición de diversas patologías crónicas¹. El estrés percibido (EP) mide cómo se percibe el estrés según la condición clínica y el contexto sociocultural de un individuo. La diabetes mellitus (DM), al igual que otras enfermedades crónicas, tiene múltiples interacciones con factores psicológicos, ya que el desafío de vivir y sobrellevar la enfermedad puede resultar en una sobrecarga emocional que podría afectar negativamente el estado de salud mental del individuo. La presencia de ansiedad y estrés puede asociarse a una menor adherencia al tratamiento, lo cual conduce a un peor control metabólico². Aproximadamente el 40% de las personas con DM experimenta angustia por la condición de vivir con una patología crónica versus la población general³. Esto se ha estudiado recientemente a través de un estudio con encuestas administradas en línea en 468 personas con DM1 y DM2. La mayoría de los participantes refería haber experimentado ansiedad y depresión autoinformadas (en vez de diagnosticadas), así como miedo a las hipoglucemias, bajo estado de ánimo y angustia relacionada con la DM. El 68% informó que la DM había afectado negativamente su autoestima, el 62% mencionó sentimientos de soledad y el 57% señaló que su equipo de DM nunca había abordado el tema de la salud mental en las consultas médicas de rutina³.

Debido a la pandemia de COVID-19, a princi-

pios de 2020 se implementaron importantes restricciones para evitar la propagación del virus que determinaron el confinamiento y el aislamiento social; estas medidas afectaron la vida de la población a nivel mundial, incluso provocaron disrupción familiar, menor acceso a los servicios de salud y afectación del empleo, generando en la población miedo a la incertidumbre, y aumentando el estrés y la ansiedad percibidos^{4,5}. Varios estudios realizados durante la pandemia demostraron el gran impacto que tuvieron las restricciones en el funcionamiento emocional y social⁶, evidenciando que el aislamiento puede causar un impacto psicológico negativo, significativo y duradero en el mediano y largo plazo⁷. Se ha descrito una amplia gama de manifestaciones psicológicas en las personas durante la cuarentena, como trastornos emocionales, depresión, bajo estado de ánimo, irritabilidad, insomnio, síntomas de estrés, ira y agotamiento emocional⁷.

Existen reportes que examinaron que, en el contexto de la pandemia, el EP se manifestó de diferente manera según el sexo (femenino/masculino). Se encontró que las mujeres tenían mayor riesgo de sufrir problemas psicológicos que los hombres, probablemente debido a la interacción entre los factores biológicos y sociales (estereotipos de género, inequidad, estigma social y autonomía) que son determinantes en el sexo femenino⁸. En un estudio realizado en China durante el primer mes de la pandemia, las mujeres manifestaron síntomas de estrés postraumático significativamente más altos que los hombres, principalmente relacionados con el nivel de cognición mental, lo cual tuvo un impac-

to negativo en el estado de ánimo en comparación con los hombres⁹.

Fuera del contexto de la pandemia, Kendler et al., sin embargo, registraron un aumento en el riesgo de depresión para ambos sexos ante eventos de la vida considerados como estresantes¹⁰.

Las consecuencias psicosociales de la pandemia pueden aumentar la carga de problemas de salud mental en personas con DM, siendo esta una población vulnerable, por lo que el impacto puede ser mayor¹¹. En un estudio realizado en Dinamarca en pacientes con DM, las mujeres tuvieron más probabilidades de expresar preocupaciones que los hombres¹¹. De 120 personas con DM, ellas presentaron mayores trastornos de ansiedad y depresión. Sin embargo, esta asociación no alcanzó significación estadística: OR 2,24 (IC 0,95-5,32; $p=0,06$)^{11,12}.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar si existieron diferencias de EP en personas con DM de distinto sexo, luego de 4 semanas de confinamiento durante la pandemia de COVID-19 en Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, multicéntrico, de recolección de datos a través de una encuesta en línea realizada en Argentina de abril a mayo de 2020. La población de estudio se reunió a través de una muestra aleatoria simple convocada de manera remota por médicos diabetólogos de Argentina. Luego de obtener el consentimiento informado en línea, se envió un formulario a los pacientes donde se recopilaban datos demográficos, sociales, clínicos y bioquímicos, además de administrarse dos cuestionarios: el inventario de ansiedad de Beck (*Beck anxiety inventory*, BAI) para evaluar la ansiedad¹³ y una versión validada de la escala de EP (*perceived stress scale*, PSS)¹⁴. Ambos instrumentos se administraron en idioma español¹⁵.

Participantes

En forma *online* se reclutó una muestra de personas con DM1 y DM2 de 37 centros en 19 provincias argentinas. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con más de 6 meses de diagnóstico de DM1 o DM2, con competencia cognitiva para completar la encuesta. Se excluyeron mujeres con DM gestacional.

Los pacientes se seleccionaron de forma aleatoria consecutiva. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas locales en materia de protección de datos personales.

Medidas

El grado de estrés se evaluó según la escala PSS, mientras que para la ansiedad se utilizó el BAI.

Variables demográficas, sociales y clínicas

Se solicitó a los participantes que completaran un cuestionario donde debían proporcionar información demográfica y personal como: edad, sexo, tipo de DM, años de DM, nivel educativo, hábito de fumar, vacunación contra la gripe, complicaciones de la DM, comorbilidades, número de convivientes, resultados de HbA1c, entre otras variables de laboratorio.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desvío estándar, y las cualitativas dicotómicas como porcentajes. Se evaluaron las diferencias univariadas entre sexos para las variables cuantitativas mediante la prueba de t Student. Las diferencias entre los datos dicotómicos se exploraron mediante pruebas de chi-cuadrado (corregidas por Yates). Se utilizó el método de Pearson para estudiar la correlación entre dos variables cuantitativas de distribución normal. Se empleó el método de Spearman para explorar la asociación univariada entre variables no distribuidas normalmente. Las variables asociadas significativamente con el sexo en el análisis univariado, así como otras variables clínicas y sociales relevantes, se introdujeron en un modelo logístico múltiple (máxima verosimilitud; Quasi-Newton). PSS y BAI también se incluyeron en este modelo como técnicas de clasificación independientemente de su significación en el análisis univariado. Se aplicó correlación lineal múltiple para determinar la asociación entre la puntuación de PSS y varias covariables, incluyendo el sexo y BAI. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron significativos.

RESULTADOS

Características demográficas, clínicas y de laboratorio de la población

Un total de 2.273 personas con DM participó del estudio (mujeres 52,5%). El 53,4% presentó DM2. Las características generales de la muestra se resumen en la Tabla 1.

La DM2 fue más frecuente en pacientes masculinos (58,6% versus 48,9%). Aunque las mujeres eran más jóvenes que los hombres (diferencia media de 3,4 años), la duración de la DM fue similar en ambos sexos, cercana a los 14 años. La pro-

porción de comorbilidades y complicaciones no difirió entre sexos. El tabaquismo fue más frecuente en los hombres. El nivel educativo fue significativamente mayor en las mujeres, con más graduadas universitarias. La proporción de vacunados contra la gripe entre las mujeres fue mayor en comparación con los hombres. Se observó que ellas cumplieron con más frecuencia las restricciones de cuarentena por COVID-19 en comparación con ellos.

Análisis univariado

Las puntuaciones de BAI y PSS fueron significativamente más altas en las mujeres con DM1 y DM2 que en los hombres (BAI 8,9 versus 5,8, $p < 0,001$; PSS 14,3 versus 11,8, $p < 0,001$) (Figura 1). Las puntuaciones medias de BAI para pacientes con DM1 fueron 7 (IQR=3-13) en mujeres y 4 (RIC= 1-9) en hombres ($p < 0,001$). En personas con DM2 las puntuaciones medianas del BAI fueron 6 (RIC=2-11,5) en mujeres y 4 (RIC=1-8) en hombres ($p < 0,001$). Las puntuaciones medianas de PSS en personas con DM1 fueron 14 (IQR=10-20) en mujeres y 11 (IQR=7-17) en hombres ($p < 0,001$). Del mismo modo, en las personas con DM2 las puntuaciones medianas de PSS fueron 13 (IQR=8-19) en mujeres y 11 (IQR= 6-16) en hombres ($p < 0,01$).

Las puntuaciones de BAI y PSS se correlaciona-

ron significativamente (Pearson $r = 0,56$; $p < 0,001$; Spearman $r = 0,58$; $p < 0,001$) (Figura 2).

Análisis multivariado

Regresión logística múltiple

Como se observa en la Tabla 2, utilizando un modelo logístico como técnica de clasificación (sexo como variable dependiente), el sexo femenino se asoció significativamente con las puntuaciones de BAI y PSS después del ajuste multivariado por tipo de DM, edad, nivel de HbA1c, nivel educativo, condición de vivir solo/a, y la presencia de comorbilidades o complicaciones de la DM ($p < 0,001$).

Análisis de regresión lineal múltiple

Utilizando la regresión lineal múltiple, la puntuación PSS se asoció significativamente con el sexo femenino después del ajuste por varias covariables (Tabla 3). De manera similar, la puntuación BAI se asoció significativamente con el sexo femenino después del ajuste por las mismas covariables (Tabla 4). Los resultados no difirieron cuando se aplicaron los modelos de Conover e Iman. Considerados en conjunto, estos resultados sugieren valores más altos de puntajes de BAI y PSS en mujeres con DM que en los hombres.

VARIABLES	Femenino (n=1.194)	Masculino (n=1.079)	Valor de p
Edad	48,6±15,7	52,1±15,4	<0,001
Duración de la DM (años)	14,2±10,5	13,8±10,4	0,3158
HbA1c (%)	7,7±1,6	7,5±1,5	0,0187
Tipo de DM (casos)			
. DM1	610	447	<0,001
. DM2	584	632	
Pacientes con complicaciones (%)*	889 (74,5)	792 (73,4)	0,5675
Pacientes con comorbilidades (**)	525 (44,0)	487 (45,1)	0,6061
Fumadores (%)	306 (25,6)	394 (36,5)	<0,001
Nivel educativo			
. Primario	126	101	<0,001
. Secundario	305	369	
. Terciario	334	220	
. Universitario	429	389	
Vive solo/a (%)	160 (13,4)	118 (10,9)	0,084
Cobertura del seguro social (%)	1002 (83,9)	908 (84,2)	0,925
Cumple con las restricciones de la cuarentena (%)	1171 (98,1)	1032 (95,6)	0,001
Vacunado contra la gripe (%)	771 (64,6)	647 (60,0)	0,024

DM: diabetes mellitus.

*Uno o más de los siguientes: retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, pie diabético.

**Uno o más de los siguientes: hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad celíaca, hipotiroidismo.

Tabla 1: Características demográficas, sociales y clínicas por sexo.

Variable	Coficiente	Estándar error	Valor de p
Puntuación BAI	-0,045155	0,0088550	<0,0001
Puntuación PSS	-0,026929	0,0083592	0,0013
Tipo de DM	0,34358	0,12471	0,0059
Edad	0,0065936	0,0043271	0,1276
A1c	-0,020435	0,033218	0,5384
Nivel de educación	0,040778	0,053185	0,4432
Vive solo/a	0,39969	0,16096	0,0130
Sin complicaciones	-0,14301	0,11955	0,2316
Sin comorbilidades	0,13493	0,11118	0,2249
Constante	-0,57544	0,46204	0,2130

DM: diabetes mellitus; BAI: Beck anxiety inventory, inventario de ansiedad de Beck; PSS: perceived stress scale, escala de estrés percibido. Variable dependiente: sexo. Cuasi Newton; máxima verosimilitud.

Tabla 2: Asociación entre sexo y puntajes de PSS y BAI. Regresión logística múltiple.

Variables independientes	Coficiente	Estándar error	Valor de p
Constante	16,6355		
Sexo (femenino=0; masculino=1)	-2,5793	0,3490	<0,0001
Tipo de DM	1,0640	0,4314	0,0138
Edad	-0,1199	0,01458	<0,0001
A1c	0,4373	0,1125	0,0001
Educación	0,01638	0,1834	0,9288
Vive solo/a	0,7785	0,5465	0,1545
Sin complicaciones	-1,8862	0,4103	<0,0001
Sin comorbilidades	-1,1227	0,3818	0,0033

DM: diabetes mellitus.

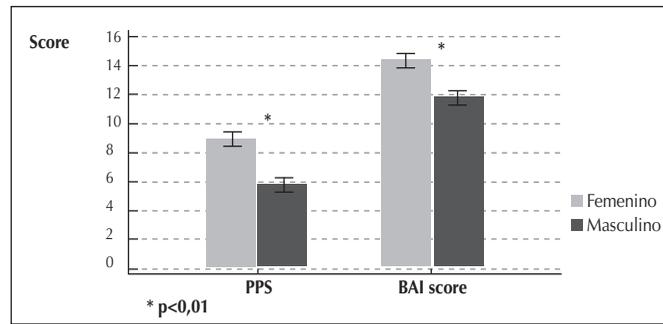
Variable dependiente: puntuación PSS (coeficiente de correlación múltiple=0,309; $R^2=0,096$).

Tabla 3: Asociación entre PSS y sexo ajustada por varias covariables. Regresión lineal múltiple.

Variables independientes	Coficiente	Estándar error	Valor de p
Constante	11,4453		
Sexo (femenino=0; masculino=1)	-2,9505	0,3554	<0,0001
Tipo de DM	1,1685	0,4393	0,0079
Edad	-0,1216	0,01484	<0,0001
A1c	0,4696	0,1146	<0,0001
Educación	-0,08792	0,1868	0,6379
Vive solo/a	0,07680	0,5565	0,8903
Sin complicaciones	-1,7216	0,4178	<0,0001
Sin comorbilidades	-0,8020	0,3887	0,0392

Variable dependiente: puntaje BAI (coeficiente de correlación múltiple=0,32; $R^2=0,10$).

Tabla 4: Asociación entre puntuación BAI y sexo ajustada por varias covariables. Regresión lineal múltiple.



BAI: Beck anxiety inventory, inventario de ansiedad de Beck; PSS: perceived stress scale, escala de estrés percibido.

Figura 1: Puntuaciones de BAI y PSS por sexo.

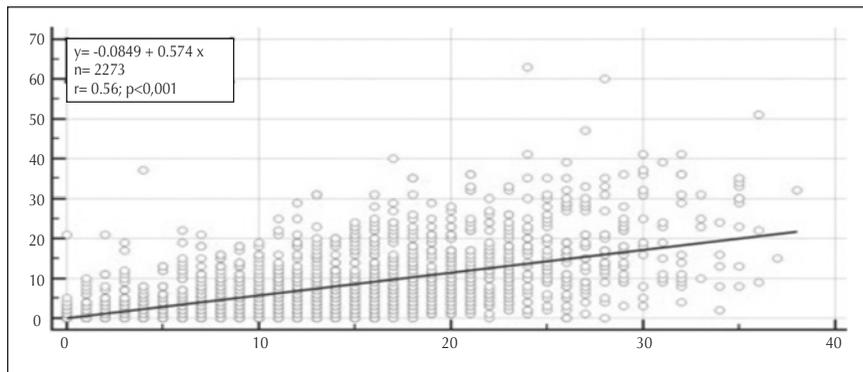


Figura 2: Correlación entre BAI y PSS.

DISCUSIÓN

El presente estudio exploró las diferencias en el estado de salud mental relacionadas con el estrés y la ansiedad percibidos en mujeres versus hombres con DM, después de las primeras semanas de confinamiento durante la pandemia de COVID-19 en Argentina.

Los principales hallazgos demostraron que las mujeres con DM1 y DM2 son propensas a reportar niveles de estrés más altos que los hombres con DM. Estos resultados están en línea con los datos publicados recientemente en diferentes poblaciones sin DM^{8,16}.

Cuando analizamos el estatus de salud mental en el sexo femenino, existen muchos factores de estrés, además de los que surgen del contexto de una pandemia, como ser el trabajo, los ingresos y las responsabilidades sociales, influenciados por diferentes formas de carácter y actitudes, debiendo todos estos factores considerarse por igual¹⁷. La responsabilidad social es uno de los principales contribuyentes a las discrepancias entre el EP según el sexo. Se observó que las mujeres, más que los hombres, acataban las limitaciones y restricciones derivadas de la pandemia^{78,16,17}. En nuestro

estudio, las mujeres con DM respetaron más las restricciones de la cuarentena que los hombres. Este comportamiento pudo estar relacionado con preocupaciones superiores sobre la COVID-19 que las mujeres con DM parecieron desarrollar¹⁸.

En Austria se informaron hallazgos similares relacionados con la salud mental en la población general durante el confinamiento⁶. Encontraron más síntomas depresivos y de ansiedad en adultos más jóvenes (<35 años) y en mujeres versus hombres. Las mujeres puntuaron peor en todas las escalas en comparación con los hombres. Además, la calidad de vida y el índice de bienestar fueron menores en ellas⁶. Similares resultados se hallaron en nuestro estudio, donde las puntuaciones de BAI y PSS fueron significativamente más altas en las mujeres que en los hombres.

En otro estudio, Prowse et al. examinaron cómo el estrés y la salud mental difirieron según el sexo en un grupo de estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19 en Ottawa, Canadá¹⁶. Descubrieron que los impactos negativos de la COVID-19 en los niveles de estrés y la salud mental fueron mucho más pronunciados en las estudiantes mujeres que en los hombres, al igual

que en el estudio de Hou et al., realizado en China⁸, donde se observaron diferencias entre sexos en la gravedad de los síntomas de ansiedad, la autoevaluación del estrés y la capacidad de resiliencia, experimentando las mujeres síntomas de estrés y ansiedad más severos, mientras que los hombres mostraron una mejor resiliencia al estrés⁸. En concordancia con estos datos, Torrente et al. realizaron una encuesta (n=10.053) durante la primera semana del confinamiento por COVID-19 para medir las reacciones afectivas tempranas en adultos argentinos⁷. Las participantes femeninas estaban más deprimidas que los hombres, asociándose con niveles más altos de ansiedad⁷.

Las personas con DM suelen experimentar altas tasas de trastornos psicológicos por las demandas relacionadas con el tratamiento y el manejo de su condición crónica, pero se sabe menos sobre el impacto específico de la pandemia de COVID-19 en la salud mental entre sexos. Myers et al. compararon el impacto en las experiencias de salud mental asociadas al coronavirus en personas con y sin DM en los Estados Unidos¹⁸. Al analizar la población por sexo y edad, encontraron que las mujeres y los adultos jóvenes tenían significativamente más síntomas de depresión y ansiedad. Los participantes con DM2 informaron significativamente más síntomas depresivos que aquellos sin DM ($p < 0,05$) y niveles más bajos de resiliencia ($p < 0,05$). El análisis de subgrupos por sexo y edad demostró que las mujeres y los adultos jóvenes, especialmente aquellos de entre 18 y 34 años, informaron significativamente más síntomas de depresión y ansiedad, estrés y angustia relacionada con la DM, y niveles más bajos de resiliencia que los hombres y los adultos mayores de 51 años¹⁸. Silveira et al., en un estudio realizado en Brasil, detectaron que el agotamiento por DM1 se asociaba con el sexo femenino, ingresos más bajos, niveles más altos de HbA1c y menor tiempo desde el diagnóstico¹⁹. Todos los hallazgos mencionados en estas publicaciones están en línea con los resultados encontrados en nuestro estudio. Por último, Joensen et al., en Dinamarca, evaluaron las preocupaciones específicas por la COVID-19 y la salud psicosocial general en personas con DM en la fase inicial de la pandemia¹¹. Encontraron que las personas con DM tenían preocupaciones específicas de COVID-19 relacionadas con su DM. Las mujeres con DM y los individuos que presentaban complicaciones eran más propensos a expresar preocupaciones por COVID-19¹¹. Los resultados son similares a los hallados en nuestro estudio,

donde se evidenció que las personas con un mayor nivel de HbA1c presentaron puntuaciones altas en las escalas BAI y PSS. En nuestra muestra, el 74% de las personas tenía complicaciones de la DM y el 55,4% sufría algún tipo de comorbilidad. Ambas variables se relacionaron con peores resultados en las condiciones de salud mental, aumentando significativamente las puntuaciones en las escalas BAI y PSS.

Fortalezas y limitaciones

Este es el primer estudio realizado en Argentina que compara las diferencias de sexo relacionadas con la carga emocional durante la pandemia en personas con DM, utilizando instrumentos validados que permiten evaluar los datos de manera confiable, si bien el *score* de EP no contempla específicamente el riesgo de muerte personal o de seres queridos, que fue el escenario de la pandemia, y el inventario de ansiedad comparte síntomas con la DM lo que también lo coloca en un punto de fragilidad. A pesar de lo anterior, un número considerable de participantes se incluyó en este estudio y ello aumenta la confiabilidad de los resultados.

Nuestro estudio identifica subgrupos en riesgo de presentar peores resultados psicosociales, lo que podría proporcionar evidencia para intervenciones dirigidas según el sexo. Sin embargo, hay que tener en cuenta las siguientes limitaciones al interpretar los resultados: falta de un grupo de control (personas sin DM), recopilación de datos durante el primer mes de la pandemia, falta de evaluación de determinantes sociales en la escala PSS, limitación en el análisis de síntomas en la escala BAI y posibles impactos del estado de ánimo en las respuestas. Por otra parte, en relación con el aspecto vinculado a las diferencias a cumplir en mayor o menor grado la restricción de la cuarentena, no se analizó por separado el grupo de participantes considerados trabajadores esenciales (3,3% de la población). Por último, no se evaluó en la encuesta el uso de psicofármacos ansiolíticos, ni de alcohol. Se requieren evaluaciones longitudinales adicionales para examinar el impacto de la pandemia de COVID-19 y otras posibles situaciones estresantes, y cómo se modifican con el tiempo.

CONCLUSIONES

Los factores relacionados con el sexo pueden estar implicados en la vulnerabilidad a la COVID-19, así como a cualquier otro evento agudo, donde el estrés juega un rol primordial. Como trabajadores

de la salud, podemos considerar esta observación importante para explorar e identificar intervenciones efectivas de prevención y tratamiento dirigidas a las poblaciones más vulnerables. En nuestro estudio, las puntuaciones más altas en las escalas BAI y PSS se asociaron con el sexo femenino. Otras variables que tuvieron un mayor impacto en la ansiedad y el estrés fueron: ser más joven, tener un nivel más alto de HbA1c, y la presencia de comorbilidades y complicaciones de la DM. Adoptar una perspectiva informada por el sexo en la investigación en salud demostró mejorar la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y otras condiciones que afectan tanto a mujeres como a hombres con DM.

Los resultados de este estudio enfatizan la importancia de desarrollar sistemas de apoyo para mitigar los extensos impactos negativos no solo de situaciones como las pandemias, sino también de cualquier otra que pueda generar estrés en las personas con DM, así como el desarrollo de intervenciones psicosociales y abordajes específicos que evalúen el diferente impacto en la salud mental y el índice de bienestar según el sexo. A partir de los hallazgos encontrados, sugerimos que los subgrupos identificados con mayor riesgo de presentar peores resultados psicosociales deberán tener prioridad en relación con el apoyo emocional y las intervenciones conductuales en salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosgrove M. Do stressful life events cause type 1 diabetes? *Occup Med* 2004 Jun;54(4):250-4.
2. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Jun;3(6):450-60.
3. Kelly, RC, Holt, RIG, Desborough, L, et al. The psychosocial burdens of living with diabetes. *Diabet Med* 2023; 00:e15219. doi:10.1111/dme.15219.
4. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID 19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD013574.
5. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395(10227):912-20.
6. Pieh C, Budimir S, Probst T. Corrigendum to the effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *J Psychosom Res* 2020 Dec;139:110278.
7. Torrente F, Yoris A, Low DM, López P, Bekinschtein P, Manes F, et al. Sooner than you think: a very early affective reaction to the COVID-19 pandemic and quarantine in Argentina. *J Affect Disord* 2021 Mar 1;282:495-503.
8. Hou F, Bi F, Jiao R, Luo D, Song K. Gender differences of depression and anxiety among social media users during the COVID-19 outbreak in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020 Nov 4;20(1):1648.
9. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res* 2020 May;287:112921.
10. Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 2001 Apr;158(4):587-93.
11. Joensen LE, Madsen KP, Holm L, Nielsen KA, Rod MH, Petersen AA, et al. Diabetes and COVID-19: psychosocial consequences of the COVID-19 pandemic in people with diabetes in Denmark. What characterizes people with high levels of COVID-19-related worries? *Diabet Med* 2020 Jul;37(7):1146-54.
12. Alessi J, de Oliveira GB, Franco DW, Brino do Amaral B, Becker AS, Knijnik CP, et al. Mental health in the era of COVID-19: prevalence of psychiatric disorders in a cohort of patients with type 1 and type 2 diabetes during the social distancing. *Diabetol Metab Syndr* 2020 Aug 31;12:76.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988 Dec;56(6):893-7.
14. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983 Dec;24(4):385-96.
15. Magán I, Sanz J, García-Vera MP. Psychometric properties of a Spanish version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in general population. *Span J Psychol* 2008 Nov;11(2):626-40.
16. Prowse R, Sherratt F, Abizaid A, Gabrys RL, Hellems KGC, Patterson ZR, et al. Coping with the COVID-19 pandemic: examining gender differences in stress and mental health among university students. *Front Psychiatry* 2021 Apr 7;12:650759.
17. Galasso V, Pons V, Profeta P, Becher M, Brouard S, Foucault M. Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior. Panel evidence from eight countries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 Nov 3;117(44):27285-91.
18. Myers BA, Klingensmith R, de Groot M. Emotional correlates of the COVID-19 pandemic in individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 2022 Jan 1;45(1):42-58.
19. Silveira MSVM, Pavin EJ, Cardoso EB, Fanti P, Abdoli S. Emotional burden and care of adults with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Brazilian regions. *J Diabetes Complications* 2021 Dec;35(12):108053.

Cascada de señalización de la insulina y la actividad física para el transporte de GLUT-4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético

Insulin and physical exercise signaling for GLUT-4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle.

Martín Alejandro Pavarotti¹, Martín Rodríguez²

RESUMEN

El músculo esquelético (ME), debido a su significativo tamaño y función, representa el tejido que más energía demanda durante la actividad física. En respuesta a esta demanda, ha desarrollado un sistema altamente especializado para almacenar energía y satisfacer sus necesidades metabólicas. Para alcanzar esta eficacia en el almacenamiento y abastecimiento de nutrientes, en particular de glucosa, el ME depende de una incorporación nutricional eficaz. La relación entre la insulina y el ejercicio ilustra un ejemplo de equilibrio complejo y de adaptación, en el que dos fuerzas reguladoras metabólicas se contraponen en contextos cambiantes.

El aumento de la insulina en la sangre comunica al ME la presencia de niveles elevados de glucosa plasmática. Aunque la insulina se secreta tras la ingesta y es la principal hormona que aumenta el almacenamiento de glucosa y ácidos grasos en forma de glucógeno y triglicéridos, respectivamente, el ejercicio es una situación fisiológica que exige la movilización y oxidación de las reservas energéticas. Por lo tanto, durante la actividad física, los efectos del almacenamiento inducidos por la insulina deben mitigarse mediante la inhibición de la liberación de insulina durante el ejercicio, y la activación de los mecanismos sistémicos y locales de movilización de energía.

La interacción de la insulina con su receptor da lugar a una compleja cascada de señales que promueve la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. Uno de los efectos más estudiados de la señalización insulínica en el ME es el incremento en la captación de la glucosa muscular. Tanto la insulina como la actividad contráctil aumentan la entrada de glucosa en el ME, proceso que involucra la translocación y fusión de vesículas que contienen el transportador de glucosa GLUT-4 en la membrana (GSV: vesículas de almacenamiento de GLUT-4). Así, los estímulos mencionados provocan el traslado de las GSV hacia la superficie celular, donde se fusionan, lo que aumenta la presencia de GLUT-4 y favorece la captación de glucosa del entorno intersticial. Este proceso de fusión se conoce como "exocitosis de GLUT-4".

Tras la actividad física, es necesario reponer las reservas de energía consumidas, en especial, el glucógeno en el músculo. El proceso se ve favorecido por un aumento de la sensibilidad a la insulina en los músculos previamente ejercitados, lo que facilita la utilización de la glucosa en la resíntesis del glucógeno. Este trabajo de revisión abarca los nuevos actores de la cascada de señalización de la insulina, el transporte de GLUT-4 y las interacciones insulina-ejercicio durante y después de la actividad física. Además, explora los efectos del entrenamiento físico regular sobre la acción de la insulina.

Palabras clave: músculo esquelético; insulina; ejercicio.

ABSTRACT

Skeletal muscle (SM) due to its significant size and function, represents the most energetically demanding tissue during physical activity. Based on this demand, SM has developed a highly specialized system for energy storage to meet its metabolic requirements. To achieve efficiency in nutrient storage and supply, particularly glucose, SM relies on effective nutritional incorporation. The relationship between insulin and exercise illustrates a complex example of balance and adaptation, wherein two regulatory metabolic forces counteract within changing contexts.

The increase in blood insulin communicates the presence of elevated glucose levels in the plasma to SM. Although insulin is secreted post-intake and is the primary hormone responsible for increasing the storage of glucose and fatty acids in the form of glycogen and triglycerides, respectively, exercise constitutes a physiological situation that demands the mobilization and oxidation of energy reserves. Consequently, during physical activity, it is necessary to mitigate the storage effects promoted by insulin. This is achieved by inhibiting insulin release during exercise and activating systemic and local mechanisms for energy mobilization.

The interaction of insulin with its receptor results in a complex cascade of signals that promote glucose uptake and glycogen synthesis. One of the most studied effects of insulin signaling in SM is the increase in muscular glucose uptake. Both insulin and contractile activity augment glucose entry into SM, a process involving the translocation and fusion of vesicles containing the glucose transporter GLUT-4 in the membrane (GSVs: GLUT-4 storage vesicles). Thus, these stimuli trigger the movement of GSVs to the cell surface, where they fuse, increasing the presence of GLUT-4 and promoting the uptake of glucose from the interstitial environment. This fusion process is known as "GLUT-4 exocytosis."

Post-physical activity, replenishing the consumed energy reserves, especially muscle glycogen, becomes necessary. This process is enhanced by an increase in insulin sensitivity in previously exercised muscles, facilitating the utilization of glucose in glycogen resynthesis. This review encompasses new contributors in the insulin signaling cascade, GLUT-4 transport, and insulin-exercise interactions during and after physical activity. Additionally, it explores the effects of regular physical training on insulin action.

Key words: skeletal muscle; insulin; exercise.

- ¹ Investigador Adjunto, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Transporte Intracelular, Instituto de Histología y Embriología (IHEM), Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
- ² Especialista en Medicina Interna, Nutrición y Diabetes, Área de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Instituto de Clínica Médica y Diabetes, Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Martín Alejandro Pavarotti
E-mail: martinpavarotti@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 22/03/23
Fecha de trabajo aceptado: 20/09/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Aunque los mecanismos de señalización que subyacen a las diversas respuestas a la insulina son altamente complejos y aún hay aspectos por esclarecer, los avances recientes han aportado cierta claridad en algunas vías esenciales que rigen la regulación metabólica de la glucosa. Los efectos de la insulina abarcan una amplia gama de procesos, como el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis y la síntesis, así como la degradación de lípidos, proteínas y glucosa. En cuanto al almacenamiento de nutrientes, se ha establecido que la unión de la insulina a su receptor inicia una compleja cascada de señalización que promueve la captación y almacenamiento de glucosa y ácidos grasos en forma de glucógeno y triglicéridos¹.

Uno de los efectos funcionales más estudiados de la señalización de la insulina en el músculo esquelético (ME) es el aumento en el transporte de glucosa². La interacción entre la insulina y el ejercicio sirve como ejemplo de un equilibrio entre dos fuerzas reguladoras metabólicas contrapuestas en condiciones variables³. Durante la actividad física es necesario incrementar la movilización y la oxidación de las reservas energéticas, contrarrestando así los efectos del almacenamiento promovidos por la insulina. Para lograrlo, durante el ejercicio se reduce la secreción de insulina y se favorecen los procesos de movilización de energía. Tras la actividad física, es imperativo restablecer los depósitos energéticos agotados, en particular el glucógeno muscular. La sensibilidad a la insulina de los músculos que participaron previamente en la actividad física aumenta, lo que facilita la captación de glucosa para la resíntesis de glucógeno. En personas entrenadas, la sensibilidad a la insulina se eleva aún más en comparación con las no entrenadas debido a las adaptaciones en la vasculatura, el ME y el tejido adiposo.

Acción de la insulina en el miocito

Activación del receptor de insulina

La insulina ejerce sus efectos fisiológicos mediante su unión al receptor de insulina (RI) ubicado en la membrana plasmática de las células diana. El RI es un heterotetrámero formado por dos subunidades alfa y dos subunidades beta. La porción extracelular de RI la componen las dos subunidades alfa y los 190 residuos aminoácidos del extremo aminoterminal de cada una de las subunidades beta. La porción restante de las subunidades beta constituye las regiones transmembrana, yuxtamembrana y los dominios con actividad de tirosina-quinasa. La subunidades alfa y beta están unidas por un puente disulfuro, mientras que las subunidades beta se vinculan entre sí por dos puentes disulfuro. El gen que codifica el RI (*INSR*) es un gen simple ubicado en el cromosoma 19 (19.13.2) que, gracias al *splicing* alternativo (proceso que permite obtener diferentes proteínas a partir de un mismo gen), sintetiza las isoformas A y B de RI^{4,5}. La isoforma B es unas 100 veces más sensible a la insulina que a IGF-2 (*insulin-like growth factor type-2*), y se expresa de manera más frecuente y específica en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, mientras que la isoforma A se expresa mayoritariamente durante el desarrollo fetal y tiene una alta afinidad por IGF-2⁶.

El estímulo de RI induce la activación de dos grandes cascadas de señalización intracelular: una cascada con actividad mitogénica y otra con actividad metabólica. En condiciones de insulinoresistencia, la respuesta de la vía metabólica disminuye, mientras que la vía mitogénica permanece inalterada.

La activación metabólica de RI favorece la activación de la tirosina-quinasa en las subunidades beta, autofosforilándose para facilitar el reclutamiento y la activación por fosforilación de diversas proteínas sustrato. Estos eventos posibilitan la división temprana de la señalización desencadenada por la insulina para activar múltiples módulos funcionales⁷.

Participación y activación de SRI, PI3K y Akt

Entre las proteínas sustrato mejor descritas para RI se encuentra la familia de sustratos del receptor de insulina (SRI, o del inglés IRS: *insulin receptor substrate*)^{8,9}. Los SRI son proteínas adaptadoras fosforiladas en residuos de tirosina por el RI activado. La fosforilación de residuos de tirosina por parte del RI permite la unión de proteínas efectoras de señalización, lo que amplifica la respuesta a la insulina, mientras que las fosforilaciones en residuos de serina o treonina afectan su estabilidad y actividad, y gestionan la inhibición o activación en función de los residuos afectados. Los SRI son una familia de proteínas de las que se describieron seis (SRI 1-6). No obstante, SRI-1 y SRI-2 median la mayoría de los efectos metabólicos de la activación de RI⁷.

La fosforilación en tirosina del dominio carboxilotermino de SRI permite la unión y activación de la enzima fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la cual cataliza la incorporación de un fosfato sobre la posición 3 del anillo inositol del fosfoinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfoinositol-4,5-bifosfato (PI4, 5P), que genera fosfoinositol-3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) o "PIP₂"; y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃) o "PIP₃"; respectivamente¹⁰. La PI3K está formada por una subunidad reguladora y otra catalítica. Existen cinco isoformas de la subunidad reguladora (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ) y tres isoformas de la subunidad catalítica (p110 α , β y γ). La unión entre ambas subunidades facilita la estabilización de la subunidad catalítica e inhibe su acción. Cuando la subunidad reguladora se pone en contacto con SRI, se libera la inhibición, lo que activa la subunidad catalítica e incrementa la producción de PIP₃^{11,12}. Esto propaga y amplifica la señal de la insulina y el reclutamiento de proteínas efectoras con dominios PH (o dominios con homología de pleckstrina) sobre la membrana plasmática. Entre los efectores con dominio PH más importantes se encuentran la proteína-quinasa 1 dependiente del inositol-3-fosfato (PDK1), Akt (también denominada proteína-quinasa B: PKB)¹¹ y PKC atípicas (aPKC- ζ y λ)¹³. Hasta ahora, se han identificado tres isoformas de Akt codificadas por los genes *Akt1*, *Akt2* y *Akt3*, de las cuales *Akt2* se expresa predominantemente en los tejidos sensibles a la insulina¹⁴. Tras unirse a PIP₃, Akt se activa mediante la fosforilación por la PDK1 (en treonina 308) y por la mTOR2 (*mammalian target of rapamycin complex*) (en serina 473)¹⁵ (Figura 1).

La Akt activa tiene la particularidad de fosforilar múltiples sustratos con diversas funciones (Foxo, AS160/TBC1D4, TSC-2/TSC-1, PRAS40, GSK3, PGC-1 α , PDE3B) y se convierte en un nodo clave para la diversificación de la señalización de la insulina⁷. Al mismo tiempo, PDK1 fosforila y activa las PKC atípicas, las cuales estarían vinculadas a la exocitosis de GLUT-4¹³, probablemente mediante la fosforilación de proteínas sustrato (p. ej., Doc2B, una proteína necesaria para la fusión de las vesículas GSV con la membrana plasmática; Figura 2)^{16,17}.

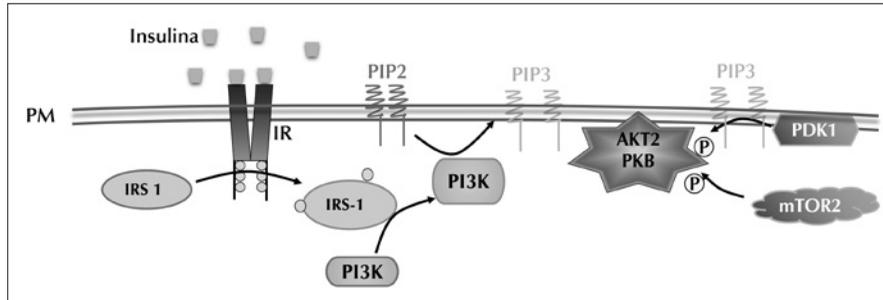
Como se puede observar, los eventos detallados hasta aquí están próximos a RI (SRI, PI3K y Akt) en las inmediaciones de la membrana plasmática. El cese del estímulo con la insulina permite un mecanismo inverso al descrito. A diferencia de PI3K, la falta de insulina provoca la activación de la fosfatasa PTEN (cuya actividad es inhibida por la acción de la insulina) que desfosforila PIP₃ y frena la activación desencadenada por la insulina¹⁸.

Tráfico de vesículas. Papel de las proteínas Rab

El tráfico global de vesículas intracelulares está gobernado por una familia de proteínas con actividad GTPasa denominadas Rab (*Ras-associated binding proteins*). La familia de proteínas Rab es un miembro de la superfamilia Ras. Las proteínas Ras son interruptores moleculares binarios que alternan entre estados unidos a guanosina-trifosfato (GTP), activo, y estados unidos a guanosina-difosfato (GDP), inactivo. Así, las Rab cargadas con GTP facilitan el tráfico de vesículas desde un compartimento de origen hacia un compartimento blanco o *target*, mientras que las Rab cargadas con GDP se encuentran impedidas en la ejecución de ese tráfico. La carga de las proteínas Rab con el nucleótido GTP se lleva a cabo por la acción de las proteínas intercambiadoras de nucleótidos GEF (*guanine nucleotide exchange factor*). Los GEF permiten que las Rab liberen GDP para luego unir GTP. De este modo, las GEF promueven la activación de Rab y, por lo tanto, su interacción con proteínas efectoras con las que llevarán a cabo su acción concreta. A su vez, las proteínas denominadas GAP (*GTPase-accelerating proteins*) aceleran la actividad GTPasa de Rab, lo que conduce a la hidrólisis de GTP (generan GDP + Pi), se cargan con GDP e inhiben así el efecto de Rab. En este punto, las proteínas Rab-GDP se desprenden de la membrana por la acción de la proteína GDI (*GDP-dissociation inhibitor*) que

las mantiene solubles en el citosol celular e impide que estas Rab entren en contacto con las proteínas efectoras (para más información sobre las proteínas Rab, recomendamos consultar el artículo de Homma et al. "Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions"). Hasta el momento, se describieron unas 60 proteínas Rab

involucradas en distintos eventos de tráfico de vesículas intracelulares¹⁹. En el caso particular del transporte de GLUT-4, estimulado por la insulina, se descubrió que el tráfico de GSV (vesículas transportadoras de GLUT-4) requiere la participación de Rab 8 y Rab 13²⁰ en el ME, mientras que Rab 10 posibilitaría ese tráfico en el tejido adiposo²¹.



La unión de insulina a su receptor permite su autofosforilación y activación, que activará a SRI. El SRI1 permite la activación de PI3quinasa, lo que incrementa la cantidad de PIP3 sobre la membrana, permitiendo el reclutamiento de PDK y Akt2. Finalmente, Akt2 es activada por fosforilación por PDK1 y mTOR2.

PM: plasma membrane (membrana plasmática); IR: insulín receptor (receptor de insulina); IRS1: insulín receptor substrate 1 (sustrato del receptor de insulina 1); PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase (fosfatidilinositol 3-quinasa); PIP2: phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (fosfatidilinositol 4,5 bifosfato); PIP3: phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); PKB: protein kinase B (proteína-quinasa B; sinónimo de Akt2); PDK1: phosphoinositide-dependent kinase-1 (proteína-quinasa 1 dependiente fosfoinositidos); mTOR2: mammalian target of rapamycin 2 (serina/treonina proteína-quinasa diana de rapamicina mamífera); P: phosphate group (grupo fosfato).

Figura 1: Primeros eventos de señalización activados por la insulina.

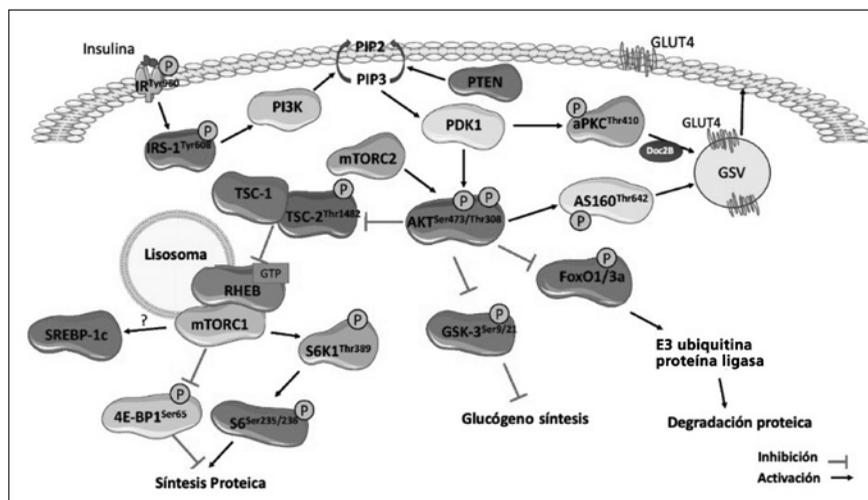
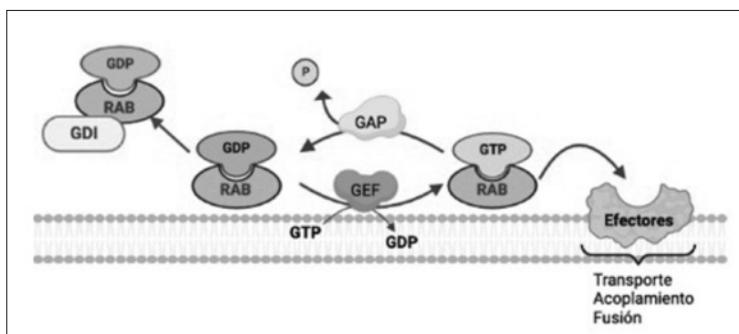


Imagen tomada y modificada de referencia 17.

De todas las proteínas blanco de Akt2, el sustrato de Akt de 160 kDa (AS160) aparece como el principal blanco para la exocitosis de GLUT-4 estimulada por la insulina.

Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); AS160: Akt substrate of 160 kDa (sustrato de Akt de 160 kDa).

Figura 2: Múltiples proteínas blanco de Akt2.



Las Rabs ciclan entre un estado activo, unido a un nucleótido de GTP, y un estado inactivo, unido a un nucleótido de GDP. En estado activo, las Rabs se unen a la membrana plasmática gracias a la presencia de una cola lipídica de isoprenilos. Las proteínas GEFs permiten el intercambio de nucleótidos GDP por GTP, lo que posibilita activar a la Rab y su contacto con proteínas efectoras con las que llevarán a cabo su función específica. Las proteínas GAP, como AS160, facilitan la hidrólisis de GTP a GDP y Pi, lo que inhibe a la Rab y bloquea su función en el tráfico de vesículas intracelulares. Una vez que el GTP se hidroliza a GDP, la Rab se separa de la membrana por la unión a otra proteína denominada GDI, que la mantiene soluble en el citosol.

Rab: small GTPase Ras-associated binding protein (pequeña proteína GTPasa de unión asociada a Ras); GEF: guanine nucleotide exchange factor (factor intercambiador de nucleótidos de guanina); GAP: GTPase-accelerating protein (proteína activadora de guanosina-trifosfatasa o proteína activadora de la actividad GTPasa); GDI: guanine nucleotide dissociation inhibitor (factor inhibidor de la disociación de nucleótidos de guanina); GTP: guanosine-triphosphate (nucleótido de guanosina-trifosfato); GDP: guanosine-diphosphate (nucleótido de guanosina-difosfato).

Figura 3: Ciclo de activación e inactivación de las proteínas Rabs.

Interacción entre la señalización de insulina y el tráfico de GLUT-4

Activación de las proteínas Rabs por inactivación de GAP AS160

Como ya se mencionó, Akt fosforila diversas proteínas involucradas en la captación de glucosa y es el sustrato de Akt de 160 kDa (AS160) el mejor caracterizado de sus blancos. La AS160, también conocida como TBC1D4, es una proteína GAP y tiene actividad sobre las proteínas Rab 8, 13 y 10. En ausencia de insulina, AS160/TBC1D4 permanece activa y estimula la actividad GTPasa de Rab, con la consiguiente hidrólisis de GTP a GDP y Pi de manera constitutiva (Figura 4). En otras palabras, las Rab estarían inactivas, cargadas con GDP, en estado basal o constitutivo. La activación de Akt2 por la insulina permite la fosforilación de AS160 e inhibe su actividad GAP, lo que impide la activación de GTPasa de Rab. Esto facilita que permanezcan cargadas con GTP, es decir, como Rab-GTP, y que se active el tráfico de vesículas hacia la membrana plasmática (Figura 5). En resumen, a través de la fosforilación de AS160, la insulina “soltaría los frenos” de las proteínas Rab y haría posible la translocación de GSV a la membrana plasmática²².

RAC-1. Un efector paralelo en la señalización desencadenada por la insulina. Papel de la reorganización de la actina cortical

La activación de PI3K es un punto clave porque facilita la bifurcación de la señalización de la

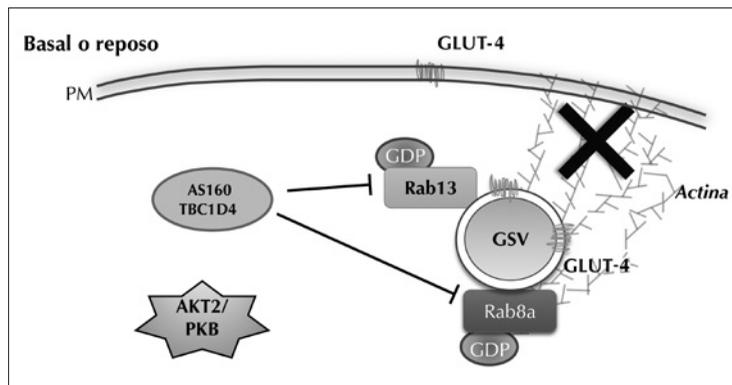
insulina. Paralelamente a la activación de Akt, PI3K promueve la activación de una GTPasa perteneciente a la familia de las proteínas Rho (*Ras homologous*) denominada RAC-1²². Hoy sabemos que la activación de RAC-1 coordina la reorganización de la actina cortical por debajo de la membrana plasmática, evento necesario para el acoplamiento y la fusión de GSV con la membrana plasmática^{23,24}. Una pregunta parcialmente respondida es: ¿cómo el incremento de PIP3 (generado por la activación de PI3K) permite la activación de RAC-1? Como todas las proteínas con actividad GTPasa, RAC-1 también requiere proteínas GAP y GEF. Algunos estudios demostraron que el aumento de PIP3 en la membrana plasmática permite el reclutamiento de proteínas GEF para RAC-1, como P-Rex 1²⁵ y FLJ00068²⁶. Gracias a estas proteínas GEF, RAC-1 se activaría, es decir, se cargaría con el nucleótido GTP. Como ya se mencionó, la activación de RAC-1 conduce al reordenamiento de la actina en la zona cortical. Para que este evento sea factible, es necesario un aumento tanto de la ramificación (polimerización) como de la despolimerización de la actina fibrilar. Así, RAC-1 activa factores nucleadores como WAVE y n-WASP (*neuronal Wiskott-Aldrich syndrome protein*), que a su vez activan un complejo de factores de ramificación de la actina denominado Arp2/3. Otra proteína blanco de RAC-1 es la quinasa PAK1, que por intermedio de una fosfatasa (*Slingshot*) desfosforila y activa otra proteína (cofilina), responsable de la despolimeri-

zación de la actina fibrilar, con regeneración de la actina monomérica libre³.

Un estudio realizado por Sylow, de la Universidad de Copenhague, demostró que, tanto en ratas alimentadas con dieta rica en grasa como en personas obesas, ambas insulinoresistentes, se observa una disminución de la fosforilación de PAK1 muscular²³. Por otro lado, en personas sometidas a condiciones de insulinoresistencia por emulsión lipídica intravenosa, la fosforilación de PAK-1 se bloquea de manera total (100%) a los 30 minutos y parcial (50%) a los 120 minutos tras la estimulación con insulina²³. Así, la falta de fosforilación de PAK-1

disminuye o bloquea la activación de cofilina, lo que reduce la hidrólisis de la actina fibrilar, y la presencia de actina monomérica, provocando una disfunción de la dinámica de actina y, con ello, del transporte de GLUT-4 a la membrana plasmática²⁷ (Figura 6).

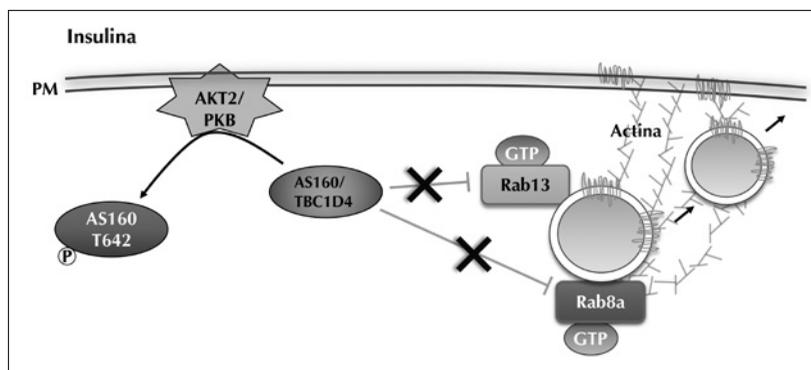
En resumen, la activación de RAC-1 genera el reordenamiento de la actina cortical, necesaria para la ramificación de los haces de actina y para la despolimerización de la actina fibrilar. Debido a este aumento de la actina cortical por debajo de la superficie celular, las GSV cargadas con GLUT-4 se aproximan a la membrana plasmática y se fusionan con ella²⁸.



En ausencia de insulina (basal o reposo celular), AS160 se encuentra activa, lo que despierta la actividad GTPasa de Rab, e hidroliza GTP a GDP y Pi. Esto hace que las Rab estén cargadas con GDP, lo que bloquea el tráfico de GSV a la membrana plasmática.

PM: plasma membrane (membrana plasmática); GLUT-4: glucose transporter type 4 (transportador de glucosa tipo 4); AS160: Akt substrate of 160 KDa (sustrato de Akt de 160 KDa) GDP: guanosine-diphosphate (nucleótido de guanosina-difosfato); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); PKB: proteína-quinasa B; GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4).

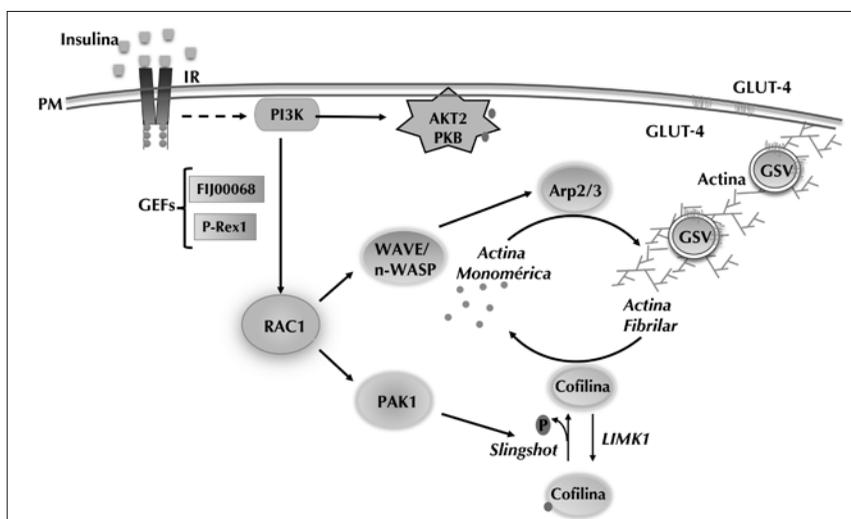
Figura 4: Bloqueo del tráfico de la exocitosis de GLUT-4 por AS160.



La activación de Akt2 por la insulina facilita la fosforilación e inactivación de AS160 mediante el bloqueo de la actividad GTPasa de Rab, lo que permite su estado como Rab-GTP activas, y estimula el tráfico de GSV hacia la membrana plasmática y la exocitosis de GLUT-4.

PM: plasma membrane (membrana plasmática); GLUT-4: glucose transporter type 4 (transportador de glucosa tipo 4); AS160: Akt substrate of 160 KDa (sustrato de Akt de 160 KDa) GDP: guanosine-diphosphate (nucleótido de guanosina-difosfato); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); PKB: proteína-quinasa B; GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4).

Figura 5: Acción de la insulina sobre la activación de Rab 13 y Rab 8, y tráfico de las vesículas GSV.



Alternativamente a la activación de Akt2, PI3K activa la GTPasa RAC1, que mediante WAVE/nWASP y Arp2/3 permiten la polimerización de la actina cortical, mientras que la activación de quinasa PAK1, a través de la fosfatasa Slingshot, favorece la activación de cofilina, la cual despolimeriza la actina fibrilar y genera actina monomérica. La formación de la estructura de actina cortical es necesaria para el tráfico de GSV hacia la membrana plasmática. La activación de RAC1 parece requerir GEF P-Rex1 y FIJ000068.

PM: plasma membrane (membrana plasmática); IR: insulin receptor (receptor de insulina); PI3K: phosphatidylinositol 3-quinase (fosfatidilinositol 3-quinasa); GLUT-4: glucose transporter type 4 (transportador de glucosa tipo 4); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); RAC1: ras-related C3 botulinum toxin substrate (sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con la proteína ras); GEF: guanine nucleotide exchange factor (factor intercambiador de nucleótidos de guanina); PAK1: p21 RAC1 activated kinase (quinasa p21 activada por RAC1); WAVE: WASP-family verprolin-homologous protein (proteína homóloga a verprolina de la familia WASP); WASP: wiskott-aldrich syndrome protein (proteína del síndrome de wiskott-aldrich); Arp2/3: actin-related proteins (proteínas relacionadas con la actina); GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4).

Figura 6: Papel de RAC1 en la activación de la dinámica de la actina cortical.

Fusión de las GSV con la membrana plasmática. Paso final en la translocación de GLUT-4

Los eventos finales en la exocitosis de GLUT-4 suceden en los últimos 200 nm por debajo de la membrana plasmática, donde existen factores reguladores del anclaje (*tethering*), el acoplamiento (*docking*) y la fusión (*fusion*) de GSV con la membrana plasmática (Figura 7). Si bien estos eventos han sido ampliamente estudiados por diferentes grupos²⁹⁻³¹, al igual que ocurre en varios de los procesos descritos, aún quedan preguntas sin respuesta. Algunos estudios proponen que ciertos estados de insulinoresistencia pueden estar causados por cambios en las proteínas implicadas, o al menos relacionadas, con esta fusión de membranas (para conocer más sobre qué proteínas están involucradas, sugerimos leer el artículo de Bryant et al. "SNARE proteins underpin insulin-regulated GLUT-4 traffic"). En cuanto al evento de fusión, en líneas generales se sabe que la fusión de membranas intracelulares requiere un complejo de proteínas de membrana denominadas SNARE (*soluble NSF, N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein-receptors*, receptores de proteínas de fijación soluble de NSF). Las SNARE

tienen la particularidad de presentar estructuras espiraladas, lo que permite el entrelazado entre ellas (SNARE de membrana plasmática y SNARE de vesículas) y genera el acercamiento estrecho entre la membrana vesicular y la membrana plasmática. Todo ello posibilita superar la energía de repulsión electrostática entre ambas membranas y, por consiguiente, la fusión.

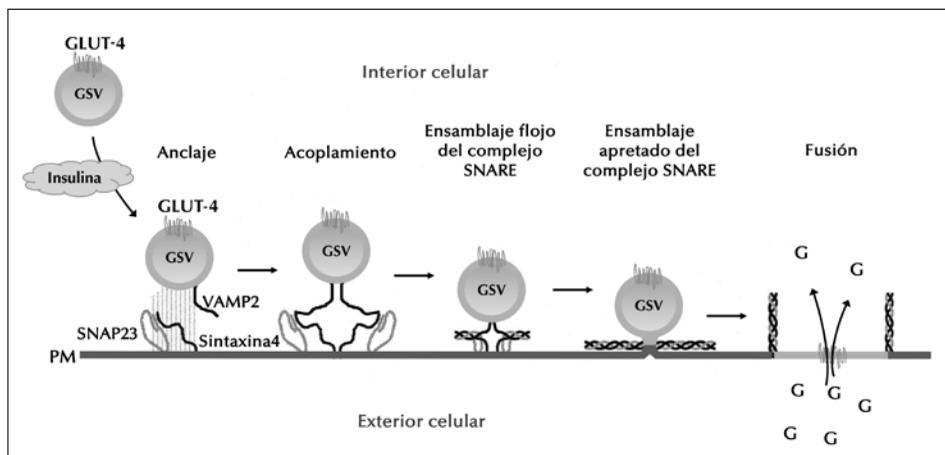
Tres proteínas principales componen el complejo SNARE involucrado en la fusión de las vesículas GSV: 1) proteína de membrana asociada a vesículas-2 (VAMP-2) ubicada sobre las GSV (v-SNARE o SNARE de vesículas); 2) sintaxina 4; 3) SNAP 23 ambas ubicadas sobre la membrana plasmática (t-SNARE o SNARE del compartimento *target*)^{31,32}. También se observó la participación de una serie de proteínas capaces de regular, de manera muy precisa, la formación y estabilidad del complejo SNARE³. Una de las más estudiadas es Munc18c, que se une a un precomplejo formado por sintaxina 4-SNAP 23, e impide la unión de VAMP-2 y la formación del complejo SNARE y, por consiguiente, la fusión de las membranas. Por otro lado, la activación del RI promueve la fosforilación de Munc18c, posibilita que esta se desprenda de la unión con sintaxina-4-SNAP 23 y, así, la

formación del complejo SNARE y la fusión de las membranas³³⁻³⁵. En cambio, en estado basal (ausencia de insulina) la fosfatasa PTP1B mantiene desfosforilada a Munc18c, lo que facilita su unión a syntaxina 4-SNAP 23 e inhibe la formación del complejo ternario SNARE y la fusión³⁶. Otra proteína denominada Synip funciona de forma similar a Munc18c. No obstante, Synip se une a syntaxina 4 en estado basal, lo cual bloquea la formación del complejo SNARE. Sin embargo, la activación de Akt2 por la insulina posibilita la fosforilación de Synip y la libera de la unión con syntaxina 4, lo que promueve el ensamblaje del complejo SNARE³⁷⁻³⁹. Por el contrario, la proteína de unión al calcio Doc2b, que es citosólica en estado basal, migra a la membrana plasmática por acción de la insulina y favorece la formación del complejo SNARE y, por lo tanto, la captación de glucosa⁴⁰⁻⁴² (Figura 8)³.

Recientemente, nuestro grupo del Instituto de Histología y Embriología de Mendoza (Pavarotti et al.), en colaboración con el grupo de la Dra. Klip, del *Hospital for Sick Children* (SickKids) de Toronto, Canadá, encontró por primera vez en el músculo y en las células musculares la proteína complexina 2, una proteína vinculada a la estabilización de SNARE en los eventos de neurotransmisión en

el sistema nervioso^{43,44}. Los estudios microscópicos mostraron que la complexina 2 migra hacia la membrana plasmática por acción de la insulina, un evento dependiente de RAC1 e independiente de Akt2. Por otra parte, los ensayos de *knock-down* (o disminución de la expresión de complexina 2) muestran una reducción de la exocitosis de GLUT-4 dependiente de la insulina⁴⁵. Sin embargo, como se mencionó y se analizó en nuestro artículo y posteriormente en otro artículo del grupo del Dr. Bertrand de Bélgica, que comenta y discute nuestros resultados⁴⁶, aún desconocemos si la complexina 2 está involucrada en la exocitosis de GLUT-4 mediada por otros estímulos como el ejercicio físico, la activación de AMPK o los aumentos de Ca²⁺ (Figura 9).

Como puede observarse, los complejos SNARE y sus proteínas reguladoras influyen directamente en la modulación de la homeostasis glucémica, por lo que una caracterización minuciosa de los mecanismos que regulan la formación y estabilidad del complejo SNARE será de gran importancia para diseñar nuevas intervenciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el fin de restaurar la captación de glucosa estimulada por la insulina.



Después de la estimulación con insulina, las GSV cargadas con GLUT-4 se acercan a la membrana plasmática. La interacción de SNARE con otras proteínas accesorias permite el acoplamiento de GSV. Luego, gracias a un entrelazado entre la SNARE de GSV (VAMP2) con las SNARE de membrana (SNAP 23 y syntaxina 4), se observa un ensamblaje (flojo y luego apretado) que posibilita la formación de un complejo SNARE, que acerca las dos membranas y las fusiona. Tras la fusión, la membrana de las GSV forma parte de la membrana plasmática y, junto con la incorporación de esta membrana, GLUT-4 se une a la superficie celular, lo que facilita la entrada de la glucosa en la célula.

GLUT-4: glucose transporter type 4 (transportador de glucosa tipo 4); GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4); G: glucose (glucosa); PM: plasma membrane (membrana plasmática).

Figura 7: Papel de SNARE en la fusión de GSV con la membrana plasmática.

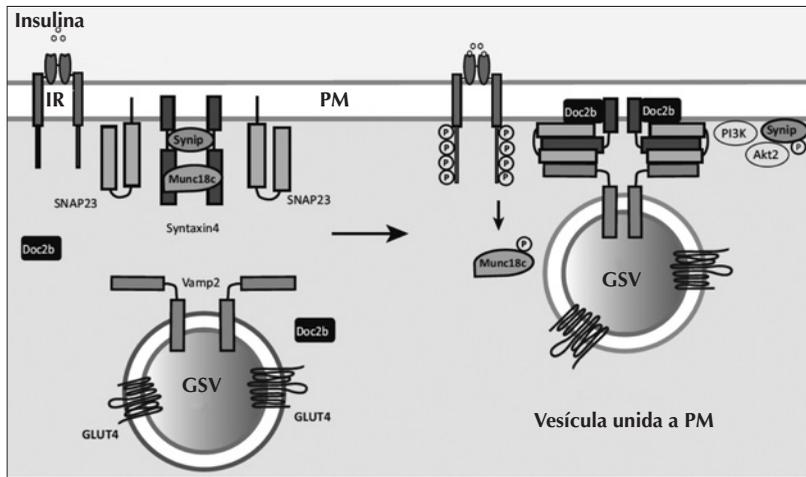


Imagen tomada y modificada de referencia 2.

En estado basal o de reposo, sin insulina, las SNARE pueden encontrarse monoméricas o sin ensamblaje. Este estado es dependiente de proteínas accesorias como Munc18c y Synip, que inhiben el ensamblaje. Bajo la acción de la insulina, Munc18c es fosforilado por el receptor de insulina, mientras que Synip es fosforilado por Akt2. La fosforilación de ambas proteínas facilita la liberación de SNARE monoméricas, y permite el ensamblaje y la fusión de GSV con la membrana plasmática.

GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4); PM: plasma membrane (membrana plasmática).

Figura 8: Proteínas SNARE y proteínas accesorias en la fusión de GSV.

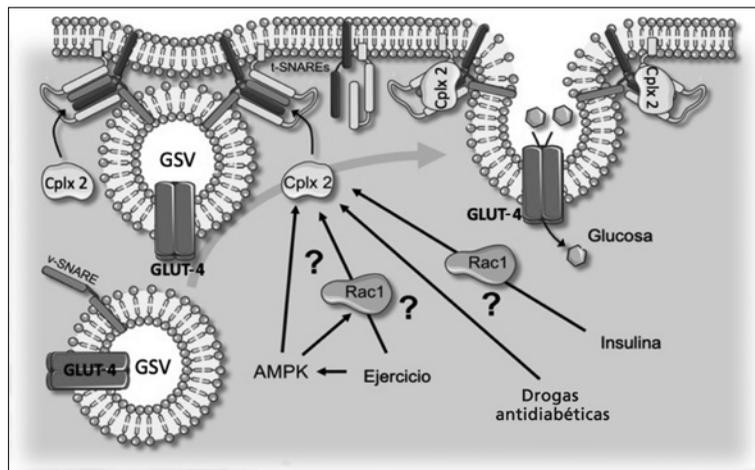


Imagen tomada y modificada de referencia 46.

La ausencia de complexina 2 disminuye la exocitosis de GLUT-4 desencadenada por la insulina. Bajo la acción de la insulina, complexina 2 migra a la membrana plasmática y es dependiente de RAC1, pero no de Akt2, para su relocalización. Desconocemos si otras proteínas como AMPK o CaMKII son capaces de permitir su llegada a la membrana plasmática.

GSV: GLUT-4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT-4); t-SNARE: proteínas SNARE de membrana plasmática (syntaxina 4 y SNAP 23); v-SNARE: proteína SNARE de membrana vesicular (VAMP2); Cplx2: complexin2 (complexina 2); RAC1: ras-related C3 botulinum toxin substrate (sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con la proteína Ras); GLUT-4: glucose transporter type 4 (transportador de glucosa tipo 4); AMPK: adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (proteína-quinasa activada por monofosfato de adenina 5).

Figura 9: Papel de la complexina 2 en la exocitosis de GLUT-4 en células musculares.

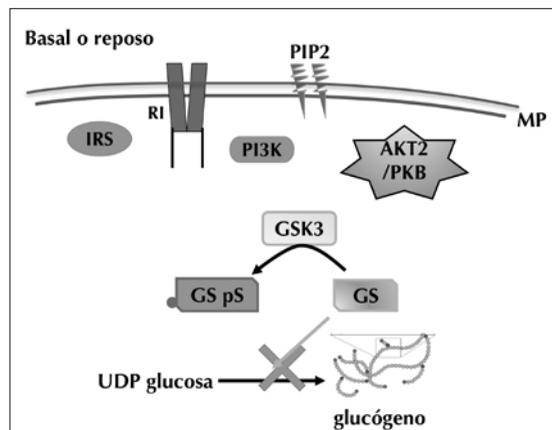
Papel de la insulina en la síntesis del glucógeno muscular

La glucosa, que entra en el miocito tras la estimulación con la insulina, tiene principalmente dos destinos posibles: la glucólisis o la síntesis de glucógeno. Tanto en el ME de sujetos sanos como en individuos con DM2, la principal vía de utilización de la glucosa es la síntesis de glucógeno. Se sabe

que el glucógeno está sujeto a una regulación aguda por parte de la insulina tanto de los efectos anabólicos (glucógeno-sintasa [GS]) como catabólicos (glucógeno-fosforilasa [GP])⁴⁶. La síntesis de glucógeno en el ME, estimulada por la insulina, es principalmente una consecuencia del aumento en el transporte de glucosa y la subsiguiente regulación alostérica de GS. Además, la insulina

modula la actividad y aumenta la transcripción de la hexoquinasa II, la principal isoforma muscular de la primera enzima en la vía glucolítica, lo que proporciona un vasto control de la capacidad glucolítica. La regulación aguda en la síntesis del glucógeno se produce por la acción alostérica de la glucosa-6-fosfato sobre la GS y por la acción de la insulina, que promueve su desfosforilación. La GS fue la primera enzima cuya regulación por la insulina se demostró en 1960⁴⁷. La regulación de GS basada en su desfosforilación desencadenada por la insulina ocurre a través de la activación de Akt, la cual fosforila e inactiva la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) (Figura 10). En ausencia de insulina, GSK3 desempeña un papel inhibitorio en la síntesis de glucógeno, ya que fosforila e inactiva la GS e impide la síntesis de glucógeno muscular. Por el contrario, la activación de Akt, por acción de la insulina, permite la fosforilación de GSK3 inactivándola, lo que impide la fosforilación de GS. La falta de fosforilación de GS aumenta su actividad y, por lo tanto, la síntesis de glucógeno. Simultáneamente a la fosforilación de GSK3, la insulina activa una proteína fosfatasa 1 (PP1) que promueve la desfosforilación de GS (Figura 11). Así, la combinación de la inactivación de GSK3 y la activación de PP1 refuerza la activación de GS, y facilita la síntesis de

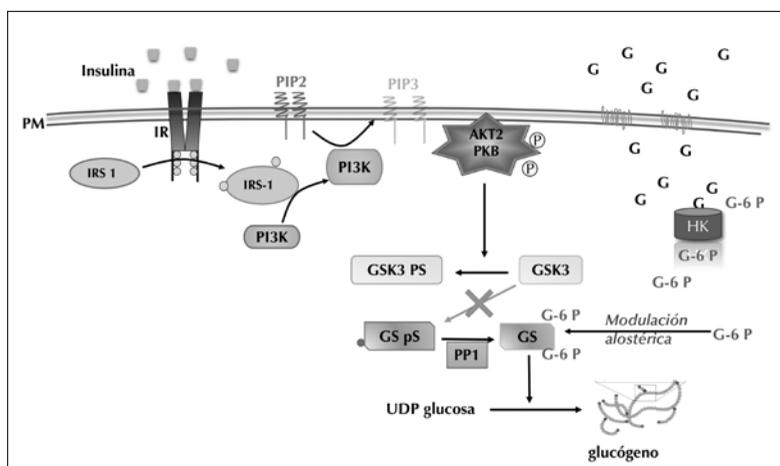
glucógeno. El estado de fosforilación de GS provocaría una regulación fina al modular la afinidad de la enzima por el sustrato UDP-glucosa* y la sensibilidad a la glucosa-6-fosfato. En otras palabras, la GS desfosforilada sería más sensible a la regulación alostérica por la glucosa-6-fosfato, lo cual parece favorecer la activación de la síntesis de glucógeno estimulada por la insulina⁴⁷. En el lado catabólico del metabolismo del glucógeno, se sabe que la insulina inhibe la glucogenólisis. La actividad de GP es regulada por la insulina mediante mecanismos muy similares a los de GS: fosforilación y regulación alostérica. Por efecto adrenérgico y de la contracción muscular, se activa la fosforilasa-quinasa que, a su vez, estimula la GP e induce la liberación de residuos de glucosa-1-fosfato⁴⁸. Contrariamente, la insulina, a través de la activación de la fosfatasa PP1, promueve la desfosforilación y la inactivación de la fosforilasa-quinasa y de GP, lo cual reduce la glucogenólisis muscular. Al igual que con GS, el control alostérico de GP a través de la inhibición de la glucosa-6-fosfato es un mecanismo crítico para el control de la glucogenólisis por parte de la insulina. Así, ambos mecanismos puestos en marcha por la insulina permiten, por un lado, disminuir la glucogenólisis y, por el otro, favorecer la síntesis neta de glucógeno.



En ausencia de insulina, la síntesis de glucógeno se bloquea gracias a la activación constitutiva de GSK3, que fosforila e inhibe la GS. MP: membrana plasmática; RI: receptor de insulina; IRS: insulín receptor substrate (sustrato del receptor de insulina); PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase (fosfatidilinositol 3-quinasa); PIP2: phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (fosfatidil inositol 4,5 bifosfato); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); PKB: protein kinase B (proteína-quinasa B; sinónimo de Akt2); GSK3: glycogen synthase kinase 3 (glucógeno sintasa quinasa-3); GS: glycogen synthase (glucógeno sintasa); GSps: phospho glycogen synthase (glucógeno sintasa fosforilada en serina).

Figura 10: Bloqueo de la síntesis de glucógeno en ausencia de insulina.

*El UDP-glucosa es un nucleótido (base nitrogenada [uridina] + glucosa + difosfato) descubierto por el bioquímico argentino Luis Federico Leloir, quien recibió el Premio Nobel de Química en 1970 por revelar los procesos por los cuales los azúcares se almacenan en forma de glucógeno, y describir la estructura y la función de los nucleótidos, moléculas esenciales para la transmisión de la información genética y la producción de energía celular.



La presencia de insulina activa a Akt2, que entre tantas proteínas diana, fosforila a GSK3 inhibiéndola, lo que impide la fosforilación de GS. La falta de fosforilación de GS permite su activación y la síntesis de glucógeno. La fosfatasa PP1, también activada en presencia de insulina, contribuye a la desfosforilación de GS, mientras que el incremento de glucosa-6-fosfato, por modulación alostérica, activa la GS.

PM: plasma membrane (membrana plasmática); IR: insulin receptor (receptor de insulina); IRS: insulin receptor substrate (sustrato del receptor de insulina); PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase (fosfatidilinositol 3-quinasa); PIP2: phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (fosfatidilinositol 4,5 bifosfato); PIP3: phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); PKB: protein kinase B (proteína-quinasa B, sinónimo de Akt2); GSK3: glycogen synthase kinase 3 (glucógeno sintasa quinasa-3); GS: glycogen synthase (glucógeno sintasa); GSps: phospho glycogen synthase (glucógeno sintasa fosforilada en serina); G-6-P: glucose-6-phosphatase (glucosa-6-fosfato); HK: hexokinase2 (hexoquinasa 2); PP1: protein phosphatase 1 (proteína fosfatasa 1).

Figura 11: Activación de la síntesis de glucógeno por acción de la insulina.

Aspectos metabólicos y moleculares del ejercicio físico

La insulina es la principal hormona anabólica que aumenta el depósito de reservas energéticas en forma de glucógeno y lípidos. Por el contrario, la actividad física es una condición catabólica que aumenta la movilización de carbohidratos y lípidos para la generación inmediata de energía. La disponibilidad de ATP es fundamental para la actividad contráctil del ME tanto en eventos de potencia explosiva, que duran segundos, como de resistencia aeróbica, que duran horas. Por lo tanto, el ATP es el combustible celular requerido para la actividad de las enzimas claves involucradas en la excitabilidad de la membrana (Na⁺/K⁺ ATPasa), el manejo del Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico (Ca²⁺ ATPasa), los ciclos de entrecruzamiento de actina y miosina, etc. Sabemos que las reservas intramusculares de ATP son escasas: ~5 mmol por kilogramo de músculo. Si el ATP almacenado fuera la única fuente de energía del músculo, entonces la duración de la actividad contráctil para el ejercicio máximo (p. ej., carreras de 100 m), donde la tasa estimada de utilización de ATP es de 3,7 mmol ATP kg⁻¹ s⁻¹, sería de solo 2 segundos, mientras que para el ejercicio submáximo, al 75% de VO₂ máx, donde la tasa de utilización de ATP es de 0,4 mmol kg⁻¹ s⁻¹, las reservas alcanzarían para unos 15 segundos.

Sin duda, el incremento de las demandas ener-

géticas de la actividad contráctil por el ejercicio requiere el aumento de la translocación de GLUT-4 para una mayor absorción de la glucosa muscular. Los estudios muestran que la actividad física aumenta al doble la cantidad de GLUT-4 en la membrana plasmática en relación con el estado de reposo^{49,50}. Sin embargo, la tasa de captación de glucosa es hasta 100 veces mayor durante el ejercicio intenso⁵¹. Como puede observarse, hay una gran discrepancia entre el aumento de la captación de glucosa y el aumento en la translocación de GLUT-4. Si bien no hay respuestas concretas que fundamenten la diferencia, se han planteado algunas hipótesis para justificarla. Una posibilidad es que los métodos utilizados para evaluar la translocación de GLUT-4 en el músculo subestimen los valores reales. Otra respuesta posible es que la actividad intrínseca de GLUT-4 aumente en el ME durante el ejercicio, probablemente debido al incremento de la temperatura muscular, así como a los efectos mecánicos durante los ciclos de contracción/relajación⁵².

Como ya señalamos, la captación de glucosa muscular puede aumentar unas 100 veces durante el ejercicio intenso. Los mecanismos coordinados responsables de este fenómeno son: 1) el aumento del suministro de glucosa; 2) el incremento del transporte de glucosa; 3) la activación de las vías glucolítica y oxidativa⁵³.

1) Suministro de glucosa. Existe un incremento de unas 20 veces en el suministro de glucosa du-

rante el ejercicio respecto del estado de reposo⁵⁴. Este incremento tiene como principal responsable una mayor perfusión del tejido muscular^{55,56} y, en menor medida, un incremento de la relación arteriovenosa de glucosa durante el ejercicio⁵⁷.

2) Transporte de glucosa. Translocación de GLUT-4. Así como la insulina ejerce un efecto preponderante sobre el incremento en la incorporación de glucosa, es innegable que la actividad física activa la translocación y la cantidad de GLUT-4 sobre los túbulos en T y la membrana plasmática. Se conoce que el señalamiento desencadenado por la actividad física es independiente de la insulina, ya que en los sujetos insulinoresistentes la translocación de GLUT-4 por acción de la contracción muscular está conservada^{17,58}. Más adelante se describen los mecanismos propuestos en este evento.

3) Activación de las vías glucolítica y oxidativa. Las mayores demandas energéticas durante el ejercicio disparan un incremento en el metabolismo de la glucosa (vías glucolítica y oxidativa) y, con ello, una mayor captación de glucosa. La glucosa incorporada es transformada por la hexoquinasa II en glucosa-6-fosfato para su uso en la vías glucolítica y oxidativa. Durante el ejercicio moderado y continuo la demanda energética es constante. Esto disminuye los niveles celulares de glucosa y glucosa-6-fosfato, mantiene activa la hexoquinasa II y, con ello, la mayor incorporación de glucosa^{51,59}. Sin embargo, en el ejercicio máximo, en el contexto de la fatiga muscular, el gran aumento inicial en la incorporación de glucosa, con el consiguiente aumento de glucosa-6-fosfato, inhiben la hexoquinasa II, lo que disminuye la tasa de fosforilación y la utilización de glucosa. Además, la mayor tasa de glucogenólisis genera un aumento adicional de glucosa-6-fosfato que también contribuye a la inhibición de la hexoquinasa II y a la utilización de la glucosa libre⁵¹. En nuestra opinión, este aumento de glucosa-6-fosfato podría producirse en dos etapas: inicialmente por un incremento de la captación de glucosa por las mayores demandas energéticas y, en una segunda etapa, por el aumento en la glucogenólisis. En otras palabras, durante el ejercicio intenso, la glucosa se acumula en la célula probablemente debido a la inhibición de la hexoquinasa II, que frenaría, por gradientes de concentración, la incorporación de glucosa.

Señalización y mecanismo de translocación de GLUT-4 desencadenados por la actividad física

Si bien el aumento de la translocación de GLUT-4 desencadenado por el ejercicio es un hecho bien

estudiado, todavía hay aspectos no bien dilucidados o, al menos, discutibles. Desde siempre, se ha supuesto que la activación de AMPK por cambios en la relación de AMP/ATP permite un aumento de la translocación de GLUT-4 y, con ello, una mayor captación de glucosa^{60,61}. Sin embargo, se han propuesto otros posibles mecanismos⁶²⁻⁶⁵. El aumento de GLUT-4 en la membrana plasmática por la insulina y la actividad física se produce a través de vías de señalización independientes, pero teniendo en cuenta que el ejercicio induce un aumento de la sensibilidad a la insulina durante y después de la actividad, podría considerarse que esta independencia es una verdad a medias. Es decir, se han encontrado puntos en los que ambas vías convergen y comparten parte de los mecanismos utilizados para aumentar la exocitosis de GLUT-4.

Estrés metabólico

La activación de AMPK ($\alpha 2\beta 2\gamma 3/1$) por estrés metabólico (incremento de la relación AMP/ATP) o por fármacos similares al AMP (p. ej., AICAR), se ha relacionado con la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática⁶⁶. En apoyo de estas observaciones, se notó un aumento aproximado del 90% en las reservas de glucógeno en las personas que poseen una mutación puntual en la subunidad $\gamma 3$ de AMPK, que conduce a un aumento de la actividad intrínseca⁶⁷. Surge la pregunta: ¿cómo aumenta la activación de AMPK la translocación de GLUT-4? AMPK está vinculada a la activación de proteínas Rab y al aumento de fosfatidilinositol 3,5-bifosfato (PI(3,5)P2). Como ya mencionamos, las proteínas GAP (*GTPases activating protein*) están activas en estado de reposo, lo que facilita la hidrólisis de Rab-GTP a Rab-GDP y Pi mediante la inhibición de Rab y el tráfico de vesículas. De manera similar a la activación de Akt2 por la insulina, la activación de AMPK por la actividad física permite la fosforilación de la proteína GAP, TBC1D4/AS160 y, probablemente, de otra GAP denominada TBC1D1, que se encuentra presente principalmente en las fibras de tipo 2. Así, la fosforilación y la inhibición de ambas GAP contribuirían a la carga de Rab con GTP y liberarían el freno al tráfico de las vesículas GSV, con la consiguiente exocitosis de GLUT-4. Por el momento, se desconoce qué proteínas Rab participan en este proceso, pero dadas las similitudes observadas con los mecanismos estimulados por la insulina, Rab 8, 13 y 14 serían las principales candidatas. También se ha descubierto que AMPK tiene como blanco la quinasa PIKfyve, que habilita

la generación de fosfatidilinositol-5-fosfato (PI(5)P) y fosfatidilinositol-3,5-bisfosfato (PI(3,5)P₂)⁶⁸. En cuanto al incremento de PI(3,5)P₂, la actividad de PIKfyve se ha vinculado a un aumento de la exocitosis de GLUT-4, pero AMPK solo parece provocar un cambio en la localización intracelular de esta quinasa⁶⁸, lo que contribuiría al aumento de la exocitosis de GLUT-4.

Por último, según algunos estudios, la sacarosa-quinasa no fermentada relacionada con AMPK (SNARK) parece estar vinculada a la regulación del metabolismo de la glucosa y la captación de glucosa en el ME en respuesta a la contracción muscular⁶⁹. Más concretamente, se cree que SNARK se activa por la contracción muscular y esta última activa la AMPK, lo que permite la translocación de GLUT-4, donde participa como un “amplificador” para aumentar la respuesta metabólica a la contracción muscular (Figura 12, panel central).

Señalización del calcio

Los incrementos de Ca²⁺ desencadenados por la contracción muscular tienen múltiples orígenes y secuencialidades, y se los ha vinculado a eventos de señalización como la activación de quinasa (p. ej., CaMKK, CaMKII, nPKC), el aumento de la exocitosis de GLUT-4 y la incorporación de glucosa^{70,71}. El cambio de potencial de la membrana generado por el estímulo nervioso sobre la placa motora terminal posibilita la apertura de canales de Ca²⁺ denominados receptores de dihidropiridina (R-DHP), los cuales, por contacto físico con los canales denominados receptores de rianodina (RyR, *ryanodin receptor*), ubicados en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, permiten un incremento mayor de Ca²⁺ intracelular por la salida desde este compartimento. El aumento de Ca²⁺ es el responsable final de la contracción muscular, es decir, de generar el entrecruzamiento entre la actina y la miosina. Se notó que, si se bloquea farmacológicamente este entrecruzamiento, se inhibe la exocitosis de GLUT-4⁶⁰. Sin embargo, este aumento de Ca²⁺, mediado por los receptores de R-DHP y RYR en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, no serían los responsables de generar un mayor ingreso de glucosa⁶⁰. Por otra parte, el aumento de la glucólisis por estímulos eléctricos produce un aumento de segundos mensajeros como ADP ribosa cíclico (cADPR) y ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato (NAADP)⁷², los cuales generan un incremento extra de Ca²⁺ (proveniente del interior y el exterior celular) y la activación de CaMKII^{73,74}. Además, estos incrementos de Ca²⁺ son detectados

por la calmodulina (CaM), evento que también sería necesario para activar la CaMKII⁷⁵. En este sentido, el bloqueo de la activación de CaMKII frena la incorporación de glucosa. En función de lo expuesto, y según nuestro punto de vista, las señales de Ca²⁺ desencadenadas por el propio proceso contráctil (aumento del calcio intracelular por R-DHP y RyR) no serían responsables de la incorporación de glucosa muscular por el ejercicio físico. No obstante, las moléculas provenientes de la actividad glucolítica actuarían como segundos mensajeros, y permitirían los incrementos subsiguientes de Ca²⁺ tanto desde el interior como desde el exterior de la célula, lo que dispararía a través de calmodulina y CaMKII la incorporación de glucosa.

Las señales de Ca²⁺ generan mecanismos y eventos complejos aún no dilucidados del todo, pero que parecen tener un impacto positivo en la incorporación de la glucosa muscular.

Alternativamente a esta vía y en relación con la apertura de los canales de Ca²⁺ durante la contracción muscular (receptores de rianodina, ubicados sobre las cisternas terminales), parece producirse la liberación de ATP al exterior celular a través de los canales de panexina-1^{62,76}. En estos estudios se halló que tales eventos provocan un aumento de la fosforilación de Akt y de TBC1D4/AS160 durante el ejercicio físico⁷⁷. Al parecer, el incremento del ATP extracelular provoca una activación autocrina de los receptores purinérgicos P2Y del miocito, los cuales activan una PI3Kγ e incrementan los niveles de PIP3. Esto permitiría el accionar de la señalización posterior de PIP3 utilizando la vía común de la insulina e incrementando la captación de glucosa^{62,78} (Figura 12, panel izquierdo).

Acción mecánica de la actividad física sobre la incorporación de glucosa. Estrés mecánico

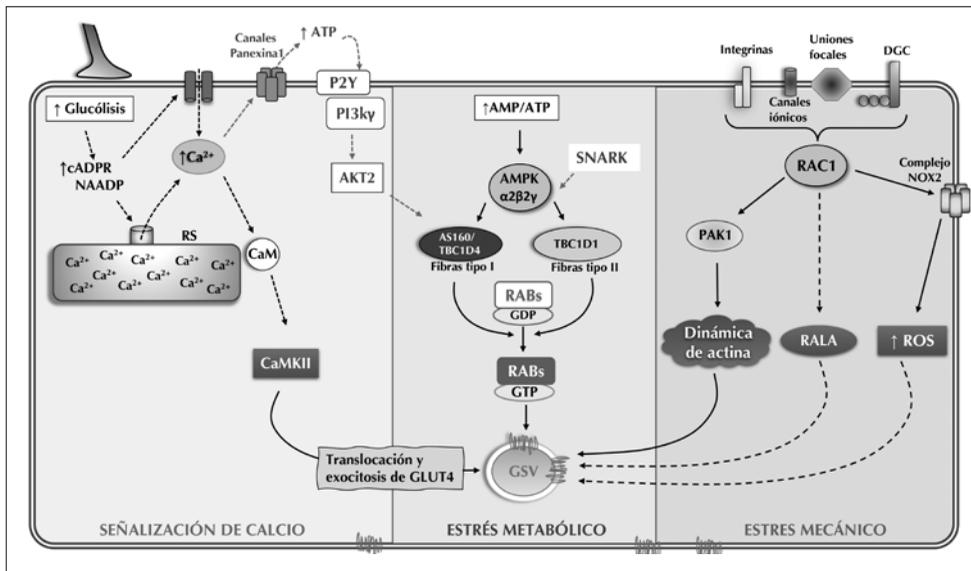
Si se bloquea la tensión muscular generada por la contracción, ya sea mecánica o químicamente, se observa una reducción en la captación de glucosa^{60,79}. Esto parece indicar que la señalización desencadenada por el estrés mecánico durante la actividad física está relacionada con los eventos de incorporación de glucosa. De manera similar, se ha demostrado que el estiramiento pasivo aumenta la incorporación de glucosa al músculo⁷⁹. Una candidata que podría explicar el efecto del estiramiento en la incorporación de glucosa es la proteína RAC-1. Si bien RAC-1 es activada por la insulina, el estiramiento pasivo también activaría a RAC-1 y permitiría la incorporación de glucosa^{24,80}. En roedores y

seres humanos, la quinasa PAK, blanco de RAC-1 activado por la insulina, también se activa por el ejercicio físico y en el proceso contráctil⁸¹. La inhibición farmacológica de RAC-1 o la supresión de su expresión produce una disminución del 30-40% en la incorporación de glucosa estimulada por el estiramiento pasivo⁷⁹. Se han estudiado proteínas de la membrana plasmática que serían las encargadas de captar los cambios de tensión sobre el miocito mediante la activación de RAC-1. Entre las proteínas estudiadas están el complejo glucoproteico de la distrofina (DGC: *dystrophin glycoprotein complex*), canales iónicos, uniones de adhesión focal e integrinas, que tienen la capacidad de detectar cambios de tensión, y que serían necesarias para activar a RAC-1⁸²⁻⁸⁴. Una vez activada RAC-1, se especula que podría ejercer su acción en al menos tres sitios distintos para promover la incorporación

de glucosa: 1) al igual que en la señalización promovida por la insulina, aquí también RAC-1 estimularía el reordenamiento del citoesqueleto de actina²⁴; 2) RAC-1 también activaría otra GTPasa denominada RALA (proteína Ral-A asociada a Ras), que parece estar implicada en el tráfico de GLUT-4⁸⁵; 3) RAC-1 formaría parte del complejo NOX2 (NADPH oxidasa 2), el cual se ha vinculado a la incorporación de glucosa muscular mediante el proceso contráctil⁸⁶.

En conclusión, tanto el bloqueo de la actividad de RAC-1 como su ausencia provocan una disminución parcial en el ingreso de glucosa. Esto nos autoriza a pensar que existen otros mecanismos y moléculas capaces de modular este proceso activado por la contracción muscular y el estiramiento pasivo (Figura 12, panel derecho).

En la Figura 12 se resumen esquemáticamente los tres mecanismos propuestos.



Señalización del calcio: el calcio está vinculado a la incorporación de glucosa en el músculo. El mecanismo parece requerir segundos mensajeros (cADPR y NAADP), proteínas detectoras de calcio como la calmodulina y la quinasa CaMKII. Otro mecanismo propuesto es la salida de ATP que activaría de forma autocrina los receptores purinérgicos, los cuales activarían una PI3K gamma distinta de la activada por la insulina.

Estrés metabólico: la actividad contráctil permite la activación de la quinasa AMPK, que detecta el desequilibrio energético, se activa, y fosforila e inhibe las GAP (TBC1D4 y TBC1D1) de las proteínas Rab. Esto libera el tráfico vesicular y la exocitosis de GLUT4.

Estrés mecánico: parece que las tensiones generadas por la contracción son detectadas por proteínas de la superficie celular. El blanco de estos sensores es RAC1, que se activa tanto durante la contracción como durante el estiramiento pasivo. Al igual que en el caso de la insulina, RAC1 activa la dinámica de la actina, pero también activaría otras vías como la proteína RALA y el aumento de ROS, lo cual incrementa el tráfico de GSV y la exocitosis de GLUT4.

cADPR: Cyclic ADP-ribose (ADP ribosa cíclico); NAADP: nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato); CaMKII: calmodulin kinase 2 (calmodulina quinasa 2); SR: sarcoplasmic reticulum (retículo sarcoplásmico); P2Y: purinergic 2 receptor (receptor purinérgico 2 acoplado a proteína G); PI3ky: phosphatidylinositol 3-kinase gamma. (fosfatidilinositol 3-quinasa gama); Akt2: RAC-beta serine/threonine-protein kinase (RAC-beta serina treonina proteína quinasa); AMPK: adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (proteína-quinasa activada por monofosfato de adenina 5); SNARK: sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (sacarosa quinasa no fermentada relacionada con AMPK); DGC: dystrophin glycoprotein complex (complejo glucoproteico de la distrofina); RAC1: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (sustrato 1 de la toxina botulínica C3 relacionada con la proteína Ras); PAK1: p21 (RAC1) activated kinase (quinasa p21 activada por RAC1); RALA: Ras-related protein Ral-A (proteína Ral-A asociada a Ras); ROS: reactive oxygen species (especies reactivas del oxígeno); ATP: adenosine triphosphate (trifosfato de adenosina); AMP: adenosine monophosphate (monofosfato de adenosina); AS160: Akt substrate of 160 KDa (sustrato de Akt de 160 KDa); GTP: guanosine triphosphate (trifosfato de guanosina); GSV: GLUT4 storage vesicle (vesículas de almacenamiento de GLUT4).

Figura 12: Mecanismos moleculares del ejercicio físico responsables de la translocación de GLUT-4 en el músculo.

Interacción entre la actividad física y la insulina. Eventos fisiológicos y moleculares

Aspectos fisiológicos de la actividad física

En la actividad física se observa una marcada disminución de los niveles de insulina debido a la inhibición alfa-adrenérgica de las células beta pancreáticas⁸⁶. No obstante, se ha sugerido que se requiere un mínimo nivel "permisivo" de insulina para lograr una incorporación más eficaz de glucosa⁸⁷. Si bien la insulina parece innecesaria para la captación de glucosa inducida por la contracción⁸⁸, se cree que existe una sinergia entre los efectos de la actividad física y la insulina, lo que podría estar vinculado a un mayor flujo sanguíneo muscular, como a un incremento en la translocación de GLUT-4. Una observación en consonancia con la sinergia propuesta es que la insulinopenia extrema durante el ejercicio reduce la captación de glucosa por el músculo⁸⁹. Sin embargo, es más probable que esto se deba a la severa hiperlipidemia asociada a la deficiencia de insulina que a los efectos directos de la falta de insulina¹. DeFronzo et al. realizaron en 10 sujetos sanos un *clamp* euglicémico e hiperinsulinémico con cateterismo arterial y venoso de un miembro inferior, el cual fue seguidamente sometido a 30 minutos de ejercicio⁹⁰. La absorción de glucosa aumentó notablemente como resultado de un incremento de nueve veces en el flujo sanguíneo y una diferencia de cuatro veces en la relación arteriovenosa de la glucemia. Este incremento en la captación de glucosa fue significativamente mayor que la suma de la actividad física sola y la insulina sola, lo que demuestra que la acción conjunta o simultánea, entre la hiperinsulinemia y el ejercicio, provoca una acción sinérgica. En este sentido, la ingesta de hidratos de carbono durante la actividad física es beneficiosa, ya que produce un aumento de los niveles de insulina, lo que incrementa aún más la captación de glucosa muscular, con una probable contribución adicional del aumento de la glucemia *per se* tras la ingesta⁸⁸. Hoy se sabe que el entrenamiento físico regular provoca un aumento de la densidad capilar muscular en los seres humanos. Por otra parte, la insulina también induce un aumento de la densidad capilar y de la vasodilatación que conduce a un mayor suministro de nutrientes. Por lo tanto, podemos concluir que la actividad física y la insulina son mecanismos sinérgicos que contribuyen a la mejora sostenida de la captación de glucosa estimulada por la insulina después del entrenamiento regular⁶⁶.

Además del aumento de la captación de glucosa muscular durante la actividad física, se produce un incremento en la captación de glucosa después de la actividad. La captación de glucosa aumenta hasta 4 horas después de la actividad, con independencia de la insulina. Luego, en una segunda fase posactividad, se observa una mayor sensibilidad a la insulina que dura cerca de 48 horas⁹¹. Esto se debe principalmente a un mecanismo local inducido por la contracción del músculo activo. Así, el ejercicio con una sola pierna conduce a una captación de glucosa muscular estimulada por insulina dos a cuatro veces mayor tras el ejercicio en comparación con la pierna no ejercitada⁹². Además, la sensibilidad a la insulina de los músculos no activos disminuye, lo que indica que las respuestas sistémicas al ejercicio exhaustivo prolongado (¿debido a la elevación de catecolaminas y de ácidos grasos?) pueden disminuir la acción de la insulina en los músculos no involucrados en el ejercicio. Fisiológicamente, esto tiene sentido, ya que una resistencia leve a la insulina en los músculos inactivos redistribuiría la glucosa sanguínea a los músculos activos. La sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo tras el ejercicio dependerá, entonces, de la relación entre los músculos activos e inactivos, así como de la duración y la intensidad del ejercicio⁹³. Todo ello justificaría ampliamente indicar la realización de ejercicios aeróbicos y de fuerza, con la premisa de utilizar el mayor número posible de músculos y grandes grupos musculares.

Aumento de la sensibilidad a la insulina después del ejercicio. Mecanismos moleculares

La mayor sensibilidad a la insulina tras el ejercicio puede explicarse, en parte, por un aumento en la respuesta vasodilatadora del lecho microvascular a la insulina debido a un incremento del óxido nítrico (NO), probablemente por fosforilación y activación de eNOS por acción de AMPK en las células endoteliales durante el ejercicio⁹⁴.

Además de aumentar la respuesta vasodilatadora a la insulina en el período posterior al ejercicio, existen mecanismos moleculares en el miocito responsables del aumento de la translocación de GLUT-4 por la insulina que no modifican los pasos proximales de la señalización de la insulina. En otras palabras, la posactividad no incrementa la actividad tirosina-quinasa de RI, la fosforilación de tirosina del IRS1, la actividad de PI3K asociada a IRS1 ni la fosforilación de Akt2¹. Llamativamente, tampoco se debería a una mayor síntesis de

GLUT-4⁹⁵. Por otro lado, aunque la actividad de GS aumenta después de la depleción de glucógeno muscular provocada por el ejercicio, esto no se debería a un mayor efecto de la insulina⁹⁶.

Para comprender el aumento de la sensibilidad a la insulina tras la actividad física en el ME se debe prestar atención a los elementos comunes en ambas vías, es decir, los eventos moleculares que se activan tanto por la actividad física como por la insulina y que involucran la translocación de GLUT-4. Deberíamos centrar nuestra atención en los activadores de la exocitosis de GLUT-4 que persisten activos después de la actividad y en la recuperación. De esta manera, la insulina podría causar una activación adicional de los elementos ya activos posactividad y desencadenar una mayor incorporación de glucosa. Entre los elementos comunes activados por la insulina y por la actividad física la proteína GAP/TBC1D4/AS160 surge como molécula candidata, ya que además de ser fosforilada en varios sitios por acción de la insulina, es fosforilada en otros residuos por acción de la actividad física. Se ha demostrado que los ratones con desactivación génica (*knockout*, KO) para TBC1D4/AS160 incorporan glucosa normalmente durante el ejercicio, pero la sensibilización a la insulina se bloquea durante el período posterior a la actividad⁹⁷, lo que avalaría que TBC1D4/AS160 es el elemento clave de la sensibilización posterior al ejercicio. Por otro lado, su parólogo TBC1D1 también sería responsable de la translocación de GLUT-4 estimulada por la actividad física, pero no estimulada por la insulina⁹⁸. Por lo tanto, se cree que ambas proteínas GAP (TBC1D4/AS160 y TBC1D1) tienen similares Rab como proteínas blanco (Rab 13, Rab 8), lo que puede explicar la activación del mismo evento (exocitosis de GLUT-4) con estímulos diferentes. Sobre la base de experimentos en ratones KO para AMPK, esta última parece ser en gran medida responsable de la fosforilación de TBC1D4/AS160 durante el ejercicio y, de hecho, el ME de estos animales no evidencia una mayor sensibilidad a la insulina en la posactividad⁹⁹. En otras palabras, la activación de AMPK y TBC1D4/AS160 en la actividad física sería responsable del aumento de la sensibilidad a la insulina tras el ejercicio.

Los efectos de una sola sesión de ejercicio sobre el aumento de la sensibilidad a la insulina duran como máximo 48 horas. No obstante, el entrenamiento regular induce adaptaciones más duraderas, y mejora la acción de la insulina tanto

en las personas sanas como en los pacientes con DM2, incluso en mayor magnitud que los fármacos utilizados contra la DM.

Algunos de los efectos observados con el entrenamiento regular incluyen una mayor expresión de proteínas involucradas en la cascada de señalización de la insulina, el aumento en la cantidad de GLUT-4, la mayor cantidad de hexoquinasa II y de glucógeno, y la mayor cantidad y volumen de las mitocondrias¹⁰⁰. No obstante, estos mecanismos propuestos son controvertidos y se necesitan más investigaciones al respecto.

El entrenamiento físico regular también mejora la sensibilidad a la insulina y la vascularización del tejido adiposo². En un estudio en seres humanos después de 10 semanas de entrenamiento se observó un aumento de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo subcutáneo evaluado por la supresión de la lipólisis, y mayor expresión de proteínas del receptor de insulina y de hexoquinasa II. Por lo tanto, al igual que el ME, el entrenamiento parece potenciar la acción de la insulina en el tejido adiposo³.

En síntesis, la insulina y la actividad física son, en gran parte, responsables del equilibrio entre los depósitos y las demandas energéticas. Si esta homeostasis energética se altera como en el caso del sedentarismo, la obesidad y la DM2, se generan desequilibrios metabólicos que conducen a diversos estados patológicos. El tejido muscular es un órgano que cumple una función esencial en el metabolismo energético y en la regulación de la glucemia. Si bien conocemos numerosos eventos desencadenados por el ejercicio, aún quedan muchos mecanismos moleculares por estudiar que pueden influir y modular la incorporación de la glucosa en el ME. Se ha demostrado que luego del estímulo contráctil más de mil proteínas musculares cambian su estado de fosforilación; sin embargo, se desconocen en gran medida sus implicaciones metabólicas¹⁰¹. Así, poco a poco, los avances científicos nos ayudan a comprender, aunque de manera muy minimalista, los distintos eventos y regulaciones sobre el ingreso de la glucosa tanto por la insulina como por el ejercicio. Por consiguiente, los conocimientos moleculares y fisiológicos aquí detallados aportan argumentos más que suficientes para apoyar la idea de que la actividad física es fundamental en la regulación de la glucemia, y la convierten en una aliada en el mantenimiento de la homeostasis energética no solo en las personas sanas, sino también en aquellas con patologías metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Sylow L, Tokarz VL, Richter EA, Klip A. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab* 2021;33(4):758-780.
- Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, Bilan PJ, Klip A. Update on GLUT-4 vesicle traffic. A cornerstone of insulin action. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(8):597-611.
- Richter EA, Sylow L, Hargreaves M. Interactions between insulin and exercise. *Biochem J* 2021;478(21):3827-3846.
- Lawrence MC. Understanding insulin and its receptor from their three-dimensional structures. *Mol Metab* 2021;52:101255.
- De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(10):769-783.
- De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/> [Consultado febrero 2023].
- Boucher J, Kleinriders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(1):a009191.
- Kaburagi Y, Yamauchi T, Yamamoto-Honda R, et al. The mechanism of insulin-induced signal transduction is mediated by the insulin receptor substrate family. *Endocr J* 1999;46(Suppl):S25-34.
- Shaw LM. The insulin receptor substrate (IRS) proteins. *Cell Cycle* 2011;10(11):1750-1756.
- Chang L, Chiang S-H, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med* 2004;10(7-12):65-71.
- Swiderska E, Strycharz J, Wróblewski A, et al. Role of PI3K/Akt pathway in insulin-mediated glucose uptake. *Intech Open*; 2018.
- Shepherd PR. Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signaling in insulin-sensitive tissues. *Acta Physiol Scand* 2005;183(1):3-12.
- Farese RV. Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulin-sensitive and insulin-resistant states. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(1):E1-11.
- Osorio-Fuentealba C, Klip A. Dissecting signaling by individual Akt/PKB isoforms, three steps at once. *Biochem J* 2015;470(2):e13-16.
- Manning BD, Toker A. Akt/PKB signaling: navigating the Network. *Cell* 2017;169(3):381-405.
- Nomiyama R, Emoto M, Fukuda N, et al. Protein kinase C iota facilitates insulin-induced glucose transport by phosphorylation of soluble NSF attachment protein receptor regulator (SNARE) double C2 domain protein b. *J Diabetes Investig* 2019;10(3):591-601.
- Mann G, Riddell MC, Adegoke OAJ. Effects of acute muscle contraction on the key molecules in insulin and Akt signaling in skeletal muscle in health and in insulin resistant states. *Diabetology* 2022;3(3):423-446.
- Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks. *Oncogene* 2008;27(41):5527-5541.
- Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(8):513-525.
- Sun Y, Bilan PJ, Liu Z, Klip A. Rab8A and Rab13 are activated by insulin and regulate GLUT-4 translocation in muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(46):19909-19914.
- Sano H, Peck GR, Kettenbach AN, Gerber SA, Lienhard GE. Insulin-stimulated GLUT-4 protein translocation in adipocytes requires the Rab10 guanine nucleotide exchange factor Dennd4C. *J Biol Chem* 2011;286(19):16541-16545.
- Klip A, Sun Y, Chiu TT, Foley KP. Signal transduction meets vesicle traffic: the software and hardware of GLUT-4 translocation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;306(10):C879-886.
- Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, et al. RAC1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes* 2013;62(6):1865-75.
- Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, et al. RAC1 is a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes* 2013;62(4):1139-1151.
- Balamatsias D, Kong AM, Waters JE, et al. Identification of P-Rex1 as a novel RAC1-guanine nucleotide exchange factor (GEF) that promotes actin remodeling and GLUT-4 protein trafficking in adipocytes. *J Biol Chem* 2011;286(50):43229-43240.
- Takenaka N, Yasuda N, Nihata Y, et al. Role of the guanine nucleotide exchange factor in Akt2-mediated plasma membrane translocation of GLUT-4 in insulin-stimulated skeletal muscle. *Cell Signal* 2014;26(11):2460-2469.
- Chiu TT, Patel N, Shaw AE, Bamburg JR, Klip A. Arp2/3- and cofilin-coordinated actin dynamics is required for insulin-mediated GLUT-4 translocation to the surface of muscle cells. *Mol Biol Cell* 2010;21(20):3529-3539.
- Rudich A, Klip A. Putting RAC1 on the path to glucose uptake. *Diabetes* 2013;62(6):1831-1832.
- Foster LJ, Klip A. Mechanism and regulation of GLUT-4 vesicle fusion in muscle and fat cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279(4):C877-890.
- Thurmond DC, Pessin JE. Molecular machinery involved in the insulin-regulated fusion of GLUT-4-containing vesicles with the plasma membrane (review). *Mol Membr Biol* 2001;18(4):237-245.
- Grusovin J, Macaulay SL. Snares for GLUT-4 mechanisms directing vesicular trafficking of GLUT-4. *Front Biosci* 2003;8:d620-641.
- Bryant NJ, Gould GW. SNARE Proteins underpin insulin-regulated GLUT-4 traffic. *Traffic* 2011;12(6):657-664.
- Jewell JL, Oh E, Ramalingam L, et al. Munc18c phosphorylation by the insulin receptor links cell signaling directly to SNARE exocytosis. *J Cell Biol* 2011;193(1):185-199.
- Latham CF, López JA, Hu S-H, et al. Molecular dissection of the Munc18c/syntaxin4 interaction: implications for regulation of membrane trafficking. *Traffic* 2006;7(10):1408-1419.
- Macaulay SL, Grusovin J, Stoichevska V, Ryan JM, Castelli LA, Ward CW. Cellular munc18c levels can modulate glucose transport rate and GLUT-4 translocation in 3T3L1 cells. *FEBS Lett* 2002;528(1-3):154-160.
- Bakke J, Bettaieb A, Nagata N, Matsuo K, Haj FG. Regulation of the SNARE-interacting protein Munc18c tyrosine phosphorylation in adipocytes by protein-tyrosine phosphatase 1B. *Cell Commun Signal* 2013;11:57.
- Yu H, Rathore SS, Shen J. Synip arrests soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE)-dependent membrane fusion as a selective target membrane SNARE-binding inhibitor. *J Biol Chem* 2013;288(26):18885-18893.
- Saito T, Okada S, Nohara A, et al. Syntaxin4 interacting protein (Synip) binds phosphatidylinositol (3,4,5) triphosphate. *PLoS ONE* 2012;7(8):e42782.
- Yamada E, Okada S, Saito T, et al. Akt2 phosphorylates Synip to regulate docking and fusion of GLUT-4-containing vesicles. *J Cell Biol* 2005;168(6):921-928.
- Miyazaki M, Emoto M, Fukuda N, Hatanaka M, Taguchi A, Miyamoto S, Tanizawa Y. Doc2b is a SNARE regulator of glucose-stimulated delayed insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;384(4):461-465.
- Yu H, Rathore SS, Davis EM, Ouyang Y, Shen J. Doc2b promotes GLUT-4 exocytosis by activating the SNARE-mediated fusion reaction in a calcium- and membrane-bending-dependent manner. *Mol Biol Cell* 2013;24(8):1176-1184.
- Ramalingam L, Oh E, Thurmond DC. Doc2b enrichment enhances glucose homeostasis in mice via potentiation of insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Diabetologia* 2014;57(7):1476-1484.

43. Cai H, Reim K, Varoquaux F, et al. Complexin II plays a positive role in Ca²⁺-triggered exocytosis by facilitating vesicle priming. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(49):19538-19543.
44. Huntwork S, Littleton JT. A complexin fusion clamp regulates spontaneous neurotransmitter release and synaptic growth. *Nat Neurosci* 2007;10(10):1235-1237.
45. Pavarotti MA, Tokarz V, Frendo-Cumbo S, et al. Complexin-2 redistributes to the membrane of muscle cells in response to insulin and contributes to GLUT-4 translocation. *Biochem J* 2021;478(2):407-422.
46. Bertrand L, De Loof M, Beauloye C, Horman S, Bultot L. A new degree of complexity (nity) in the regulation of GLUT-4 trafficking. *Bioch J* 2021;478(7):1315-1319.
47. Bouskila M, Hunter RW, Ibrahim AFM, et al. Allosteric regulation of glycogen synthase controls glycogen synthesis in muscle. *Cell Metabolism* 2010;12(5):456-466.
48. Richter EA, Ruderman NB, Gavras H, Belur ER, Galbo H. Muscle glycogenolysis during exercise: dual control by epinephrine and contractions. *Am J Physiol* 1982;242(1):E25-32.
49. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, et al. Acute exercise induces GLUT-4 translocation in the skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(5):1192-1197.
50. Richter EA, et al. Sarcolemmal glucose transport and GLUT-4 translocation during exercise are diminished by endurance training. *Am J Physiol* 1998;274(1):E89-95.
51. Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J. Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 1986;251(1 Pt 1):E65-70.
52. Richter EA. Is GLUT-4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320(2):E240-E243.
53. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT-4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013;93(3):993-1017.
54. Andersen P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol* 1985;366:233-249.
55. Dawson D, Vincent MA, Barrett EJ, et al. Vascular recruitment in skeletal muscle during exercise and hyperinsulinemia assessed by contrast ultrasound. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(3):E714-20.
56. Inyard AC, Clerk LH, Vincent MA, Barrett EJ. Contraction stimulates nitric oxide-independent microvascular recruitment and increases muscle insulin uptake. *Diabetes* 2007;56(9):2194-200.
57. Rowell LB, Shepherd JT, editors. *Handbook of Physiology: Section 12: Exercise: regulation and integration of multiple systems*. 1st ed. American Physiological Society/Oxford Univ Press; 1996.
58. Martin IK, Katz A, Wahren J. Splanchnic and muscle metabolism during exercise in NIDDM patients. *Am J Physiol* 1995;269(3 Pt 1):E583-90.
59. Hargreaves M, Meredith I, Jennings G. Muscle glycogen and glucose uptake during exercise in humans. *Exp Physiol* 1992;77(4):641-644.
60. Jensen TE, Sylow L, Rose AJ, et al. Contraction-stimulated glucose transport in muscle is controlled by AMPK and mechanical stress but not sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release. *Molecular Metabolism* 2014;3(7):742-753.
61. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2004;53(2):330-335.
62. Osorio-Fuentealba C, Contreras-Ferrat AE, Altamirano F, et al. Electrical stimuli release ATP to increase GLUT-4 translocation and glucose uptake via PI3Kγ-Akt-AS160 in skeletal muscle cells. *Diabetes* 2013;62(5):1519-1526.
63. Witczak CA, Jessen N, Warro DM, et al. CaMKII regulates contraction-induced, but not insulin-induced, glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(6):E1150-1160.
64. Chambers MA, et al. Stretch-stimulated glucose uptake in skeletal muscle is mediated by reactive oxygen species and p38 MAP-kinase. *J Physiol* 2009;587(Pt 13):3363-3373.
65. Sandström ME, Zhang S-J, Bruton J, et al. Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle. *J Physiol* 2006;575(1):251-262.
66. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99(1):330-337.
67. Costford SR, Kavaslar N, Ahituv N, et al. Gain-of-function R225W mutation in human AMPKγ3 causing increased glycogen and decreased triglyceride in skeletal muscle. *PLOS ONE* 2007;2(9):e903.
68. Liu Y, Lai Y-C, Hill EV, et al. Phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase (PIKfyve) is an AMPK target participating in contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Bioch J* 2013;455(2):195-206.
69. Koh HJ, et al. Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) mediates contraction-stimulated glucose transport in mouse skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(35):15541-15546.
70. Jensen TE, Angin Y, Sylow L, Richter EA. Is contraction-stimulated glucose transport feedforward regulated by Ca²⁺? *Exp Physiol* 2014;99(12):1562-1568.
71. Rose AJ, Kiens B, Richter EA. Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase expression and signaling in skeletal muscle during exercise. *J Physiol* 2006;574(Pt 3):889-903.
72. Park DR, Park KH, Kim BJ, Yoon CS, Kim UH. Exercise ameliorates insulin resistance via Ca²⁺ signals distinct from those of insulin for GLUT-4 translocation in skeletal muscles. *Diabetes* 2015;64(4):1224-1234.
73. Lee HC. Cyclic ADP-ribose and NAADP: fraternal twin messengers for calcium signaling. *Sci China Life Sci* 2011;54(8):699-711.
74. Guse AH, Wolf IMA. Ca (2+) microdomains, NAADP and type 1 ryanodine receptor in cell activation. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(6 Pt B):1379-1384.
75. Jensen TE, Rose AJ, Hellsten Y, Wojtaszewski JFP, Richter EA. Caffeine-induced Ca²⁺ release increases AMPK-dependent glucose uptake in rodent soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(1): E286-292.
76. Li J, King NC, Sinoway LI. Interstitial ATP and norepinephrine concentrations in active muscle. *Circulation* 2005;111(21):2748-2751.
77. Yano S, Morino-Koga S, Kondo T, et al. Glucose uptake in rat skeletal muscle L6 cells is increased by low-intensity electrical current through the activation of the phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI-3K)/Akt pathway. *J Pharmacol Sci* 2011;115(1):94-98.
78. Kim MS, Lee J, Ha J, et al. ATP stimulates glucose transport through activation of P2 purinergic receptors in C(2)C(12) skeletal muscle cells. *Arch Biochem Biophys* 2002;401(2):205-14.
79. Sylow L, Møller LLV, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Stretch-stimulated glucose transport in skeletal muscle is regulated by RAC1. *J Physiol* 2015;593(3):645-656.
80. Sylow L, Nielsen IL, Kleinert M, et al. RAC1 governs exercise-stimulated glucose uptake in skeletal muscle through the regulation of GLUT-4 translocation in mice. *J Physiol* 2016;594(17):4997-5008.
81. Zhou Y, Jiang D, Thomason DB, Jarrett HW. Laminin-induced activation of RAC1 and JNKp46 is initiated by Src family kinases and mimics the effects of skeletal muscle contraction. *Biochemistry* 2007;46(51):14907-14916.
82. Oak SA, Zhou YW, Jarrett HW. Skeletal muscle signaling pathway through the dystrophin glycoprotein complex and RAC1. *J Biol Chem* 2003;278(41):39287-39295.
83. Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, et al. TRPC3-mediated Ca²⁺ influx contributes to RAC1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;409(1):108-113.
84. Huveneres S, Danen EH. Adhesion signaling crosstalk between integrins, Src and Rho. *J Cell Sci*. 2009 Apr 15;122(Pt 8):1059-1069.

85. Nozaki S, Ueda S, Takenaka N, Kataoka T, Satoh T. Role of RalA downstream of RAC1 in insulin-dependent glucose uptake in muscle cells. *Cell Signal* 2012;24(11):2111-2117.
86. Järhult J, Holst J. The role of the adrenergic innervation to the pancreatic islets in the control of insulin release during exercise in man. *Pflügers Arch* 1979;383(1):41-45.
87. Berger M, Hagg S, Ruderman NB. Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Interaction of insulin and exercise on glucose uptake. *Biochem J* 1975;146(1):231-238.
88. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol* 1984;247(6 Pt 1):E726-31.
89. Wasserman DH, Mohr T, Kelly P, Lacy DB, Bracy D. Impact of insulin deficiency on glucose fluxes and muscle glucose metabolism during exercise. *Diabetes* 1992;41(10):1229-1238.
90. DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest* 1981;68(6):1468-1474.
91. Mikines KJ, et al. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol* 1988;254(3 Pt1):E248-259.
92. Wojtaszewski JF, et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes* 2000;49(3):325-331.
93. Steenberg DE, et al. A single bout of one-legged exercise to local exhaustion decreases insulin action in nonexercised muscle leading to decreased whole-body insulin action. *Diabetes* 2020;69(4):578-590.
94. Cacicedo JM, Gauthier M-S, Lebrasseur NK, Jasuja R, Ruderman NB, Ido Y. Acute exercise activates AMPK and eNOS in the mouse aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(4):H1255-1265.
95. Fisher JS, Gao J, Han DH, Holloszy JO, Nolte LA. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(1):E18-23.
96. Pehmøller C, Brandt N, Birk JB, et al. Exercise alleviates lipid-induced insulin resistance in human skeletal muscle-signaling interaction at the level of TBC1 domain family member 4. *Diabetes* 2012;61(11):2743-2752.
97. Kjøbsted R, Chadt A, Jørgensen NO, et al. TBC1D4 is necessary for enhancing muscle insulin sensitivity in response to AICAR and contraction. *Diabetes* 2019;68(9):1756-1766.
98. Whitfield J, Pagliarunga S, Smith BK, et al. Ablating the protein TBC1D1 impairs contraction-induced sarcolemmal glucose transporter 4 redistribution but not insulin-mediated responses in rats. *J Biol Chem* 2017;292(40):16653-16664.
99. Kjøbsted R, Munk-Hansen N, Birk JB, et al. Enhanced muscle insulin sensitivity after contraction/exercise is mediated by AMPK. *Diabetes* 2016;66(3):598-612.
100. Moore TM, Zhou Z, Cohn W, et al. The impact of exercise on mitochondrial dynamics and the role of Drp1 in exercise performance and training adaptations in skeletal muscle. *Mol Metab* 2018;21:51-67.
101. Deshmukh AS, Murgia M, Nagaraj N, Trebak JT, Cox J, Mann M. Deep proteomics of mouse skeletal muscle enables quantitation of protein isoforms, metabolic pathways, and transcription factors. *Mol Cell Proteomics* 2015;14(4):841-853.

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO



Toma de posición. Efecto de los iSGLT-2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

Position statement. Effect of SGLT2-i on blood pressure, vascular damage, kidney disease, and associated cardiovascular risk

Coordinación general: Felipe Inserra (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, SAHA)¹

Coordinadores: Ezequiel Forte (Sociedad Argentina de Cardiología, SAC)², Alicia Elbert (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD)³, Gabriel Waisman (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, SAHA)⁴, Carlos Castellaro (Sociedad Argentina de Nefrología, SAN)⁵

RESUMEN

Un nuevo y sorprendente paradigma se ha conformado con la llegada de las "gliflozinas". Más allá de su acción antihiper-glucémica, estos fármacos han impactado centralmente en la terapéutica de las alteraciones cardio-vásculo-reno-metabólicas responsables de las enfermedades más prevalentes que abordamos en la práctica clínica. Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) ayudan a controlar y reducir la progresión del daño de órgano blanco.

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con estas temáticas acordaron plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7500 publicaciones difundidas en los últimos 10 años sobre el beneficio de las "gliflozinas". Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias acerca de las precauciones en su uso.

Palabras clave: gliflozinas; protección renal; protección cardíaca; protección vascular; efectos en células y organelas.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (140-158)

ABSTRACT

A surprising new paradigm has been established with the advent of "gliflozins". Beyond their antihyperglycemic action, these drugs have significantly impacted the therapeutics of cardio-vascular-renal-metabolic disorders responsible for the most prevalent diseases we address in clinical practice. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 i) inhibitors help control and reduce the progression of target organ damage. In this Statement of Position, four of the Medical Societies linked to these issues agreed to reflect the knowledge of this hopeful phenomenon generated by more than 7,500 publications published in the last ten years on the benefit of "gliflozins". We decided to rigorously review the experimental evidence and the multiple controlled works showing its metabolic, vascular, cardiac, renal, and cellular effects, including unresolved aspects and warnings about the precautions in its use.

Key words: gliflozins; renal protection; cardiac protection; vascular protection; effects on cells and organelles.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (140-158)

¹ Médico Nefrólogo, expresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, miembro de los Comités de Salud Renal y de Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Doctor *Honoris Causa*, Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico Cardiólogo, miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología, *Fellow* de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Director del Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología, asesor científico del Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología, Coordinador del Área Comunidad de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Director Médico en CENDIC, Concordia, Entre Ríos, Argentina

³ Médica Nefróloga especializada en Diabetes, Directora del Centro de Enfermedad Renal e Hipertensión Arterial (CEREHA), exmédica investigadora asociada de la División de Diabetología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), asesora del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Diabetes y del Comité de Metabolismo de la Sociedad Argentina de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico Internista, Profesor Titular, Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Médico de Planta del Instituto Cardiovascular Lezica, exjefe del Servicio de Clínica Médica y exjefe de Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, expresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médico Nefrólogo, Magíster en Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Profesor Titular de Medicina del Instituto Universitario (IUC, CEMIC), Subdirector de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Felipe Inserra

E-mail: felipe.inserra@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/06/23

Fecha de trabajo aceptado: 28/09/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Un nuevo y sorprendente paradigma se ha conformado con la llegada de las "gliflozinas". Más allá de su acción antihiper glucémica, estos fármacos han impactado centralmente en la terapéutica de las alteraciones cardio-vásculo-reno-metabólicas responsables de las enfermedades más prevalentes que abordamos en la práctica clínica. Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) ayudan a controlar y reducir la progresión del daño de órgano blanco.

Las evidencias experimentales y clínicas que confirman las acciones protectoras cardíacas, renales y vasculares han sido abrumadoras en los últimos años. También han surgido otros beneficios inesperados de estas drogas para entidades clínicas diversas. Si bien los mecanismos de acción aún no están totalmente dilucidados, rápidamente se ha ido sumando mayor comprensión en relación al tema.

En la búsqueda de fármacos que mejoren el control glucémico sin incrementar el riesgo cardiovascular, este grupo farmacológico superó ampliamente su expectativa inicial. En prácticamente todos los órganos estudiados se demostró protección. Eso solo puede entenderse si aceptamos que estas drogas tienen como efecto principal la protección del funcionamiento celular y de la integridad de diversos tejidos que constituyen los órganos. Incluso seriamente se piensa, en base a evidencias experimentales, en la prevención primaria de varias enfermedades frecuentes.

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con estas temáticas acordaron plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7.500 publicaciones difundidas en los últimos 10 años sobre el beneficio de las "gliflozinas". Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus

efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias acerca de las precauciones en su uso.

Un coordinador general y uno por cada sociedad, junto con 10 referentes y un revisor externo por cada una de ellas, conformaron un total de 50 profesionales que respondieron las 10 preguntas acordadas sobre los aspectos centrales de estas drogas.

PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los mecanismos metabólicos propuestos para la protección vascular, renal y del daño cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica de los iSGLT-2?

Luciana González Paganti (SAN), Cristina Faingold (SAD), Paula Pérez Terns (SAC), José Alfie (SAHA)

Los iSGLT-2 ejercen efectos protectores cardiorrenales a través de una serie de mecanismos posibles. Actúan inicialmente en el riñón, en el túbulo contorneado proximal (TCP), donde inhiben un 30-50% de la reabsorción de glucosa y de sodio, y reducen así los niveles de glucosa plasmática. Sin embargo, la protección cardiorrenal podría responder a mecanismos pleiotrópicos, independiente de los beneficios metabólicos en la diabetes mellitus (DM), ya que la mejoría clínica ocurre tanto en personas con DM y enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3 y 4, donde tienen un menor efecto glucosúrico, así como en personas sin DM.

Reducción de la hiperfiltración glomerular e inhibición de la secreción de renina

El efecto sobre la reabsorción de los iSGLT-2 en el TCP genera un incremento de la llegada de sodio a la mácula densa, restaurando el mecanismo alterado de retroalimentación del túbulo glomerular. En consecuencia, revierte el tono de la arteriola

aferente de vasodilatación a vasoconstricción¹. La mayor llegada de sodio a la mácula densa también inhibe la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes², lo cual dilata la arteriole eferente. La combinación de vasoconstricción aferente con dilatación eferente reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración.

Activación de las señales de privación de energía celular y autofagia, e inhibición de los mecanismos inflamatorios

Los iSGLT-2 bloquean la reabsorción de glucosa desde el lado luminal de las células del TCP renal, con reducción de la glucosa intracelular, disminuyendo la absorción de glucosa hacia la sangre por parte de los GLUT-2. A nivel cardíaco, los GLUT-1 y GLUT-4 que contienen los miocitos, pueden bloquearse por interacción directa intracelular de los iSGLT-2 y contribuir a una menor entrada de glucosa a la célula. La caída de glucosa intracelular activa a la AMPK (*adenosine monophosphate activated protein kinase*, proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina), la cual fosforila las proteínas que inhiben la señalización de mTORC1 (*mammalian target of rapamycin 1*, diana de rapamicina en células de mamífero). Actuando a semejanza de la privación energética, los iSGLT-2 activan las SIRT1s (sirtuinas) y el PGC1- α (*peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1- α* , coactivador gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas), y estimulan así la autofagia mejorando el funcionamiento celular, como se desarrollará más adelante³.

El aumento de eritropoyetina por la iSGLT-2 es un marcador de la activación de las vías de señalización de privación de nutrientes. Alternativamente, la interacción directa de los iSGLT-2 con SIRT1 (sirtuin 1) participa de la activación del HIF-2 α (*hipoxia inducible factor-2 α*), contribuyendo al aumento en la producción de eritropoyetina. En promedio, el hematocrito aumenta entre 2 y 4%, y varía de manera inversa con el grado de disfunción renal. El aumento del hematocrito contrarresta la contracción de volumen plasmático inicial derivada de la diuresis osmótica y de la natriuresis⁴.

Se postula que los iSGLT-2 modifican la programación celular, desde el programa de defensa propio de la DM hacia el programa de latencia que remeda al estado de hibernación, en el cual el organismo almacena combustible, inhibe la tasa metabólica y reduce la secreción de insulina. La disminución de la insulinemia junto con el aumento del glucagón activa la lipólisis, oxidación de ácidos grasos, aumentando

la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son un supercombustible que genera ATP (*adenosine triphosphate*, adenosín trifosfato) de manera más eficiente que la glucosa o los ácidos grasos libres, lo cual representa un cambio fundamental del metabolismo energético de los tejidos, incluyendo al corazón y los riñones disfuncionales⁵.

Entre los mediadores del programa de latencia se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 21, la activación de FOXO 1 (*forkhead box protein O1*), AMPK y el gen supresor de tumores p53. Este último promueve la detención del ciclo celular, reprime la transcripción de GLUT-1 y GLUT-4, disminuye la glucólisis, promueve la gluconeogénesis y activa la autofagia. El p53 es cofactor de PGC-1 α en la activación de PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ* , receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). La activación de los PPAR- α induce la autofagia y la expresión de FGF213.

Inhibición de la actividad del intercambiador Na⁺/H⁺ en los cardiomiocitos

La activación del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE) conduce a la sobrecarga de Ca intracelular promoviendo el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis y disfunción contráctil. A pesar de que los SGLT-2 no son detectables en cardiomiocitos, su inhibición reduce la actividad del cotransportador NHE tipo 1 en cardiomiocitos humanos en grado comparable al cariporide, contribuyendo a su mecanismo cardioprotector⁶.

Reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis

Los iSGLT-2 disminuyen los marcadores inflamatorios circulantes y su expresión en tejidos. El aumento de la proporción intracelular AMP/ATP (adenosín monofostato/ adenosín trifosfato) activa la señalización de AMPK/NOS (*AMP-activated protein kinase/nitric oxide synthetase*, proteína cinasa activada por AMP/óxido nítrico sintetasa) y aumenta el óxido nítrico (ON). La activación de AMPK favorece la actividad de la NOS, e inhibe la activación de Rac1 y la translocación a la membrana de Rac1 y p47phox, disminuyendo la actividad de NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa y la producción de superóxido, atenuando la inflamación. Todo ello aumenta la biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina, cofactor clave para el acoplamiento de NOS. La hiperglucemia estimula la señalización TGF- β /Smad y la inhibición de la actividad de AMPK α , y aumenta en la secreción de

colágeno por los fibroblastos, lo cual es revertido por los iSGLT2. Los iSGLT2 disminuyen el número de células M1 proinflamatorias y aumentan las M2, con acción antiinflamatoria⁷⁸.

Hay una clara inhibición del sistema nervioso simpático que podría ser mediado por la disminución de la insulinemia y el aumento de los cuerpos cetónicos⁹.

Disminución de la presión arterial

El efecto en la presión arterial (PA) puede atribuirse a natriuresis o a una leve disminución del peso. Los efectos pleiotrópicos sobre la actividad neurohormonal, la rigidez arterial y la función endotelial podrían contribuir^{10,11}. Los iSGLT2 mejoran la rigidez arterial, reducen la actividad del sistema simpático que aumenta debido a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, mejoran el ritmo circadiano y la variabilidad de la PA, suprimen el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), reducen el estrés oxidativo y mejoran la disfunción endotelial. La disminución de la PA reportada por los trabajos controlados randomizados, como en los de la vida real, fue entre 3-5 mmHg en la PA sistólica y de ~2 mmHg en la PA diastólica. Se debe tener en cuenta que, con los tratamientos antihipertensivos basales, la mayoría de los pacientes tenía valores normales de PA al ingreso a los estudios y no todos eran hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
2. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS One* 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
3. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022 Nov;146(18):1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
4. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, pathophysiologic mechanisms, and the role of SGLT2 inhibitors. *Life (Basel)* 2023 Feb 10;13(2):497. doi: 10.3390/life13020497.
5. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, Stadiotti I, Sommariva E, Antonopoulos AS, Carena MC, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J* 2021;42:4947-4960.
6. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care* 2020 Mar;43(3):501-507. doi: 10.2337/dc19-1410.
7. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023 Mar 1;133(5):e167700. doi: 10.1172/JCI167700.

8. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and mechanisms of hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2018 Jan 19;20(1):1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5.
9. Kim HK, Ishizawa R, Fukazawa A, Wang Z, Bezan-Petric U, Hu MC, Smith SA, Mizuno M, Vongpatanasin W. Dapagliflozin attenuates sympathetic and pressor responses to stress in young prehypertensive spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2022 Aug;79(8):1824-1834.
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging. What do we know so far? (a narrative review). *Life (Basel)* 2022 May 27;12(6):803. doi: 10.3390/life12060803.
11. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, Arzt M, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin inhibits Na⁺/H⁺ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2020 Dec;7(6):4429-4437. doi: 10.1002/ehf2.13024.

PREGUNTA 2: ¿Qué mecanismos de protección vascular de los iSGLT2 tienen evidencia experimental?

Ezequiel J. Zaidel (SAC), Ernesto A. Aiello (SAHA), Diego H. Rigo (SAN), Pablo Arias (SAD)

Se realizó una revisión de la bibliografía existente sobre la protección vascular de los iSGLT2. Los resultados se agruparon en función del lecho vascular evaluado y las acciones farmacológicas a nivel endotelial y del músculo liso. También se analizaron los efectos indirectos y los potenciales efectos directos.

- *Efectos en la vasculatura arterial sistémica.* Empagliflozina demostró reducción de la presión diastólica en modelos murinos^{1,2} mediante vasodilatación (reducción de las concentraciones de sodio y calcio intracelular en las células musculares lisas vasculares)³, reducción de la disfunción endotelial, incremento de ON, reducción del estrés oxidativo, inflamación⁴ y la consecuente mejoría en la rigidez arterial⁵.

- *Efectos en la aterosclerosis.* Los iSGLT2 presentarían efectos antiaterogénicos, principalmente mediante vías de señalización de los macrófagos-células espumosas. Las acciones antiateroscleróticas clínicas se desarrollarán en otra pregunta.

- *Efectos de iSGLT2 en la microvasculatura renal.* Incrementa la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), con reducción de la fibrosis intersticial⁶.

- *Efectos en la hipertensión pulmonar.* Se observó una reducción de las presiones pulmonares, así como remodelado vascular positivo y efectos benéficos en el ventrículo derecho^{7,8}.

Acciones farmacológicas a nivel vascular de los iSGLT2

Una revisión sistemática de ensayos preclínicos⁹ halló 18 estudios de modelos animales y 9 estudios *in vitro*. Los mismos sugieren que los iSGLT2 provo-

can beneficios cardiovasculares *off-target* al modular la activación de células endoteliales (CE) vasculares y mejorar la disfunción endotelial. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* respaldan un posible efecto de clase de los iSGLT-2. Se observaron también efectos antiinflamatorios vasculares independientes de su efecto hipoglucemiante. Dicho metanálisis no dilucida entre un efecto directo a nivel endotelial o del músculo liso, o si los efectos son secundarios. Otro trabajo realizado en células de cordón umbilical humanas *ex vivo* confirmó un efecto sobre CE¹⁰ que podría suponer que existan SGLT-2 en las CE humanas, o que los iSGLT-2 se unan a otros sitios celulares, o ambas. En función de ello, una de las posibles dianas evaluadas es el intercambiador sodio/hidrógeno (NHE) implicado en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares. La inhibición del NHE por iSGLT-2 podría ser protectora en diversas patologías cardiovasculares.

Se ha demostrado vasodilatación de las arterias coronarias de corazón aislado luego de 30 minutos de tratamiento con empagliflozina y canagliflozina¹¹. Dado que el bloqueo del NHE endotelial, con el antagonista específico cariporide, revierte el aumento del calcio intracelular, la expresión reducida de la óxido nítrico sintasa endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) y la producción reducida de ON de las CE, la vasodilatación coronaria inducida por los iSGLT-2 podría estar relacionada con el bloqueo del NHE. Otros estudios demostraron que los iSGLT-2 inhiben el NHE con el consecuente incremento de ON. A nivel renal, se observó un efecto en los NHE3 directamente a nivel tubular^{12,13}.

Presencia de SGLT-2 a nivel vascular y potenciales efectos directos

Diversos investigadores han propuesto que los beneficios observados en los ensayos clínicos podrían atribuirse a efectos directos. En dicho sentido, una revisión sistemática publicada recientemente¹⁴ resume la existencia de SGLT-2 en diferentes células vasculares. La expresión de SGLT-2 se detecta en cultivos de CE humanas del cordón umbilical, de la aorta y de la arteria coronaria humana. Los transportadores parecen funcionales^{15,16}. En modelos animales se detectó SGLT-2 funcional en endotelio coronario, periférico y aórtico^{17,18}.

En las células del músculo liso vascular murinas¹⁹ y humanas²⁰ también se comprobó la presencia de SGLT-2

- *Interpretación de los resultados.* Los iSGLT-2 producen protección vascular.

- El grado de certeza acerca de sus efectos indirectos

es elevado en cuanto a los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, reducción de radicales libres y rigidez vascular. La inhibición del SGLT-2 a nivel renal, con la consecuente natriuresis y glucosuria, provocaría la activación de las diferentes vías relacionadas con la protección celular, y uno de los mediadores potenciales es el intercambiador sodio-protón (NHE).

- Los beneficios vasculares de los iSGLT-2 se observaron en diferentes lechos (periférico, renal, coronario, aorta, y pulmonar) y con todos los iSGLT-2 (efecto de clase).

- En los últimos años aumentó la evidencia acerca de los efectos directos en las CE y del músculo liso vascular de diferentes órganos, sin embargo, su papel en la enfermedad vascular no está del todo dilucidada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agrogiannis G, et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 2019;494:110487. doi:10.1016/j.mce.2019.110487.
2. Younis F, Leor J, Abassi Z, et al. Beneficial effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on glucose homeostasis and cardiovascular parameters in the Cohen Rosenthal Diabetic Hypertensive (CRDH) Rat *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23(4):358-371. doi:10.1177/1074248418763808
3. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces blood pressure and body weight while preserving kidney function. *Kidney Int* 2014;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.380. PMID: 24172600.
4. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index, and increases natriuresis in healthy sprague-dawley rats. A cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):6. doi: 10.1186/s12933-016-0498-x. PMID: 28086762.
5. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit. A state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4690-1. PMID: 30039203.
6. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018;94(3):524-535. doi:10.1016/j.kint.2018.05.002
7. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure. Results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation* 2021;143(17):1673-1686. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503.
8. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524(1):50-56. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.015.
9. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on endothelial function: a systematic review of preclinical studies. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1947-1963. doi:10.1007/s13300-020-00885-z.
10. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. SGLT2 Inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress. Insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension* 2022;79(8):1633-1643. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.

11. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Cornel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61(3):722-726.
12. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013;715(1-3):246-255. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.020.
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60(2):215-225. doi:10.1007/s00125-016-4159-3.
14. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786.
15. Juni RP, Al-Shama R, Kuster DWD, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction. *Kidney Int* 2021;99(5):1088-1101. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.013.
16. Ortega R, Collado A, Selles F, et al. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition reduces ang II (angiotensin II)-induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE (apolipoprotein E) knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(8):1614-1628. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312659.
17. Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja N, et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J Cell Mol Med* 2020;24(3):2109-2122. doi:10.1111/jcmm.14233.
18. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation. Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-transporter-2 and minimizing oxidative stress. *Vascul Pharmacol* 2018;109:56-71. doi:10.1016/j.vph.2018.06.006.
19. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 secretion. *Cell Signal.* 2021;77:109825. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109825.
20. Takahashi H, Nomiyama T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochem Biophys Rep* 2019;18:100640. Published 2019 Apr 19. doi:10.1016/j.bbrep.2019.100640.

PREGUNTA 3: ¿Qué mecanismos de protección renal de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

Joaquín González (SAD), Carlos Buso (SAC),
Luis María Pupi (SAHA), Marcelo Orías (SAN)

En condiciones normales, la glucosuria es nula debido a la acción de los SGLT, cuyo mecanismo de acción es captar glucosa y sodio del extracelular, y liberarlos en el intracelular en una proporción 1:1. Existen transportadores SGLT-1 y SGLT-2. Los SGLT-2 se ubican en el segmento S1 del TCP y son responsables de aproximadamente el 90% de la reabsorción renal de glucosa, mientras que los SGLT-1 se ubican más distales en segmento S2/S3 del TCP y reabsorben ~del 10% restante de la glucosa filtrada¹.

A mayores niveles glucémicos, aumenta la cantidad de glucosa filtrada y, consecuentemente, la tasa de reabsorción se incrementa progresivamente hasta un cierto punto conocido como capacidad máxima de reabsorción de glucosa (T_{máx}). En la DM se da una respuesta adaptativa, incrementándose la T_{máx} como consecuencia de la estimulación del SGLT-2, que aumentan su expresión más de tres veces, por lo tanto se incrementa la capacidad renal de reabsorción de sodio y glucosa^{2,3}.

En el aparato yuxtglomerular, las células de la mácula densa liberan ATP al intersticio de manera proporcional a la concentración de (cloruro de sodio, CLNa). La adenosina derivada del ATP es mediadora de la regulación de la retroalimentación tubuloglomerular. La reducción del sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) producida por el aumento de SGLT-2 en pacientes con DM reduce la liberación de adenosina y consecuentemente se dilata la arteriola aferente, aumentando la presión intraglomerular y generándose hiperfiltración. Los iSGLT-2, al aumentar la llegada de sodio al TCD, reducen la liberación de adenosina, se contrae la arteriola aferente y de esta manera se corrige la hiperfiltración⁴. Así, el aumento del aporte de sodio al TCD, como resultado del bloqueo SGLT-2, contrarresta la hiperfiltración y la hipertensión glomerular, características de la DM⁵. El bloqueo SGLT-2 produce vasoconstricción aferente con disminución de la presión intraglomerular y caída del filtrado glomerular (FG) de 4-6 ml/min/1,73m²⁶. Debemos destacar que a pesar de la caída inicial del FG, los fenómenos hemodinámicos resultan en disminución en la albuminuria y una atenuación en la progresión de la enfermedad renal en el seguimiento según se desarrollará más adelante.

Los iSGLT-2 poseen efecto uricosúrico a través de su acción sobre la isoforma b del transportador SL-C2A9⁷. Además, los iSGLT-2 favorecen la uricosuria por aumento de la expresión de GLUT9 y por efectos indirectos en la acción de URAT1 (*renal urate anion transporter 1*, transportador renal de anión urato 1)⁸.

En humanos se demostró la presencia de SGLT-1 en la mácula densa. En modelos animales el aumento del aporte de glucosa tubular es censado por SGLT-1, el cual aumenta la expresión de NOS1, incrementando el ON y provocando así la dilatación de la arteriola aferente⁹.

La reducción en el FG también disminuye el transporte tubular y la consecuente demanda metabólica, lo que permite mejorar la oxigenación cortical renal. A su vez, el bloqueo SGLT-2 desplaza la

reabsorción de sodio y glucosa a la médula renal, lo cual induce aumento del consumo de oxígeno medular, favoreciendo la liberación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que provocan el aumento de la eritropoyetina, lo que mejora la oxigenación cortical y también del resto de los tejidos¹⁰.

En orina de modelos murinos con DM, se observa un índice lactato/piruvato que refleja un aumento de la glucólisis mitocondrial, especialmente a nivel del TCP. Esto revierte con el uso de iSGLT-2, dado que favorece una distribución más uniforme de la carga metabólica entre corteza y médula renal¹¹.

En animales diabéticos, se pierde el balance entre los procesos de fisión y fusión mitocondrial que se asocian a alteraciones en la función de las mitocondrias. El proceso suele generar la pérdida de integridad de la membrana de la organela y fragmentación mitocondrial. Los procesos de fusión mitocondrial dependen de la mitofusina 1 o 2, de una proteína llamada Opa1, de la generación de ROS (*reactive oxygen species*, especies reactivas de oxígeno) y de TGF- β , los cuales modifican su expresión en DM condicionando apoptosis celular. Estudios con diferentes iSGLT-2 mostraron restaurar la expresión de estos mediadores disminuyendo el proceso de apoptosis celular¹².

La menor reabsorción de sodio y glucosa por iSGLT-2 en el TCP reduce la actividad ATPasa y la conversión de ATP a ADP (adenosín difosfato). Como observamos, hay menores concentraciones de glucosa intracelular que activan la AMPK, que fosforila las proteínas reguladoras que inhiben la señalización de mTORC1. La supresión de mTORC1 reduce la expresión de mediadores inflamatorios, la glucólisis y, consecuentemente, la injuria renal¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elbert A. Diabetes y riñón, enfoque transdisciplinario. *Ediciones Journal* 2022;9:205-209.
2. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1272-6.
3. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018 Jul;94(1):26-39.
4. Vallon V, Schroth J, Satriano J, et al. Adenosine A1 receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2009;111:30-38.
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
6. Meraz-Muñoz, AY, Weinstein J, Wald R. eGFR decline after SGLT2 Inhibitor initiation. The tortoise and the hare reimaged. *Kidney360* 2021;2:1042-1047.
7. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) attenuates serum uric acid (SUA) level in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2021 Jun 17;2021:9973862.
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019 Jan 1;316(1):F173-F185.
9. Zhang J, Wei J, Jiang S, Xu L, Wang L, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:578-593.
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging. What do we know so far? (a narrative review). *Life (Basel)* 2022;12(6):803.
11. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29:190-198.
12. Mima A. Mitochondria-targeted drugs for diabetic kidney disease. *Heliyon* 2022 Feb 3;8(2):e08878.
13. Tuttle K R. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133(5):e167700.

PREGUNTA 4: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

Nicolás Renna (SAHA), Enrique Fairman (SAC), Carlos Castellaro (SAN)

La evidencia del beneficio de los iSGLT-2 en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FEY) reducida o preservada, y con o sin DM, es definitiva. La pregunta es a través de qué mecanismos se produce este beneficio. En otras secciones se plantearon mecanismos a nivel vascular, renal y sistémico, por lo cual aquí nos centraremos específicamente en los efectos cardíacos.

- **Remodelado ventricular.** Los iSGLT-2 favorecen el remodelado ventricular en pacientes con IC. Entre los pacientes con DM con disfunción sistólica, el estudio SUGAR DM¹ demostró reducción de volúmenes ventriculares medidos por resonancia magnética cardíaca. El estudio EMPA TROPISM² comprobó también por resonancia cardíaca que empagliflozina reduce volúmenes y masa ventricular en pacientes con deterioro de la función ventricular sin DM.

- **Inhibición del NHE.** La evidencia de la acción descrita de iSGLT-2 sobre el NHE no es homogénea. La inhibición del mencionado intercambiador reduciría los efectos tóxicos intracelulares que puede producir el exceso de Na⁺ a nivel intracelular del cardiomiocito y a la vez contribuye a disminuir la concentración intracelular de Ca⁺⁺ a dicho nivel. Si bien el efecto sobre NHE1 se ha descrito, existen dudas sobre cuál es la real importancia que tienen los iSGLT-2 sobre este mecanismo³.

- **Producción de cuerpos cetónicos.** El efecto

glucosúrico de los iSGLT-2 simula un estado de inanición en el organismo que provoca lipólisis y producción de cuerpos cetónicos, que sirven también como fuente energética. Se ha postulado que el aumento de los cuerpos cetónicos podría ser responsable del beneficio de las gliflozinas². Sin embargo, la producción de cuerpos cetónicos se encuentra de por sí incrementada en el contexto de la IC, por lo que es dudosa la trascendencia clínica de este efecto, que no pudo demostrarse en estudios experimentales².

• *Fagocitosis, autofagia y degradación lisosomal.*

No es claro el mecanismo preciso, pero los iSGLT-2 provocan -a través de la estimulación de sensores de privación nutricional (fundamentalmente SIRT)- el estímulo de la autofagia. Estos efectos descritos con más detalle en otra pregunta, contribuyen a preservar la integridad celular, evitar la apoptosis, aumentar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios y también son una fuente energética. Algunos autores jerarquizan a este mecanismo como decisivo para los efectos cardíacos de las gliflozinas².

• *Disminución de la grasa epicárdica.* Especialmente en el paciente con IC con FEV preservada, el aumento de la grasa epicárdica produce efectos perjudiciales debido a una restricción en el llenado, pero también a los efectos inflamatorios de esta grasa. La grasa epicárdica es responsable de la producción de citoquinas inflamatorias, aldosterona y neprilisina, todas responsables de la progresión de la enfermedad. La disminución de la grasa epicárdica generada por las gliflozinas sería otro mecanismo que explica el beneficio de estas drogas².

• *Otros efectos.* El efecto natriurético provoca retroalimentación tubuloglomerular al aumentar el suministro de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo que lleva a la vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la consiguiente reducción de la hiperfiltración glomerular. La secreción de renina con el tratamiento con iSGLT-2 debe inhibirse mediante el aumento de la reabsorción de Na⁺, pero podría estimularse mediante la reducción de la PA y los volúmenes de fluidos corporales. iSGLT-2 reducen las ROS vasculares, la inflamación³ y mejoran la biodisponibilidad del ON⁴ y, en consecuencia, la función endotelial y la rigidez arterial^{5,6}. Todo ello podría reducir la PA. A través de NHE1, los iSGLT-2 pueden causar vasodilatación y aumentar el ON⁷. Es probable que estos efectos endoteliales de iSGLT-2 contribuyan a la protección contra el daño orgánico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee M, Jhund P, Petrie M, Sattar N. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143:516-525.
2. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-1405.
3. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-230.
4. Li CY, Wang LX, Dong SS, Hong Y, Zhou XH, et al. Phlorizin exerts direct protective effects on palmitic acid (PA)-induced endothelial dysfunction by activating the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway and increasing the levels of nitric oxide (NO). *Med Sci Monit Basic Res* 2018;24:1-9.
5. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, Habibi J, Jia G, et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:108.
6. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymannlou N, Har R, Fagan N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
7. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61:722-726.

PREGUNTA 5: ¿Qué mecanismos de protección vascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos vasculares reducen?

Alejandro De Cerchio (SAHA), Gustavo Lavenia (SAN), Fabiana Vázquez (SAD), Ezequiel Forte (SAC)

La evidencia clínica de protección vascular de los iSGLT-2 se centran sobre tres mecanismos que se asocian con lesión: 1) reducción de la PA; 2) mejoría de la función endotelial; 3) disminución de la rigidez arterial.

• *Efectos sobre la presión arterial.* La reducción de la PA es uno de los efectos clínicos más estudiado de los iSGLT-2. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME se observó una reducción de 2-3 mm Hg en la PA sistólica en el grupo de empagliflozina¹. Asimismo, en el estudio CANVAS, la terapia con canagliflozina disminuyó la PA sistólica y diastólica en 3,9 mm Hg y 1,4 mm Hg respectivamente². En otros estudios clínicos, dapagliflozina y ertugliflozina también redujeron la PA entre 2 y 5 mm Hg³. Por su parte, en el estudio EMPA-REG BP empagliflozina a dosis de 10 y 25 mg/día redujo la PA sistólica media ambulatoria de 24 h en 3,4 y 4,2 mm Hg respectivamente y la PA diastólica en 1,4 y 1,7 mm Hg respectivamente⁴.

• *Efectos sobre la función endotelial.* La disfunción endotelial se ve exacerbada por trastornos me-

tabólicos y está involucrada en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares. En el estudio DEFENCE se observó que la dapagliflozina mejoró la función endotelial (vasodilatación mediada por flujo) en pacientes con DM2 y mal control metabólico posiblemente como consecuencia de una mejora en el estrés oxidativo⁵. A su vez, un tratamiento agudo con dapagliflozina mejoró significativamente la función endotelial, la rigidez arterial y el índice de resistencia renal independiente de los cambios en la PA, y ocurre en presencia de natriuresis estable, lo que sugiere un efecto beneficioso rápido y directo sobre la vasculatura⁶. En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, los efectos de empagliflozina sobre la función endotelial se evaluaron mediante el índice de tonometría arterial periférica de hiperemia reactiva (en el estudio EMBLEM) observándose una mejoría en la PA y en la tonometría arterial periférica⁷.

• *Reducción de la rigidez arterial.* La velocidad de onda de pulso (VOP) es el estándar de oro para evaluar la rigidez vascular. El impacto sobre la rigidez arterial de los iSGLT-2 puede estar mediado, por lo menos parcialmente, por la reducción de la PA sistólica, parámetro que modifica el resultado⁸. Algunos trabajos randomizados que evaluaron el efecto sobre la rigidez vascular no tuvieron el poder estadístico necesario para confirmar esta hipótesis. A pesar de ello una reciente revisión evidenció que reducen la presión de pulso (PP) y la VOP, aunque no alcanzan significancia estadística probablemente debido al tamaño reducido de la muestra y el corto seguimiento⁹. El efecto sobre la pared vascular podría estar mediado por la acción que estos fármacos ejercen sobre la inflamación, el estrés oxidativo y los depósitos de productos finales de la glicación. Estos mecanismos serían responsables de una parte del beneficio obtenido, que sería independiente del descenso de la PA¹⁰.

¿Qué eventos vasculares reducen?

Como ya se refirió, los iSGLT-2 demostraron -en ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis y estudios de vida real¹¹- reducir el compuesto de internaciones hospitalarias por IC y la mortalidad cardiovascular (CV) en pacientes con IC y/o DM, así como enlentecer la progresión a ERC en pacientes con y sin DM y/o ERC. El efecto sobre la ECV ateroesclerótica es más heterogéneo. Empagliflozina demostró reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores (*major adverse cardiovascular events*, MACE3), mortalidad CV y por todas las causas en

prevención secundaria; canagliflozina reducción de MACE3, pero no de mortalidad CV en prevención primaria y secundaria; y dapagliflozina no demostró reducción de MACE3 ni de mortalidad CV en prevención primaria, pero sí en pacientes con ECV establecida¹². Ninguno encontró beneficios específicos sobre el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular. Sin embargo, algunos estudios preclínicos¹³ y estudios clínicos de casos control y de cohorte¹⁴ parecen mostrar una menor incidencia de demencia vascular en personas con DM tratadas con iSGLT-2 comparados con placebo.

BIBLIOGRAFÍA

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Jan 24;380(4):347-57.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):420-8.
- Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 Jul 6;16(1):84.
- Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 Oct 23;16(1):138.
- Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, et al. Effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Results from the multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind EMBLEM trial. *Diabetes Care* 2019 Sep 12;42(10):e159-61. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications. The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22(4):562-71. doi: 10.1111/jch.13831.
- Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
- Kosiborod M, Cavender M, Fu A, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017 Jul 18;136(3):249-259.
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022;23,3651. doi: 10.3390/ijms23073651
- Rizzo MR, Di Meo I, Politto R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of iSGLT-2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.

13. Wu CY, Iskander C, Wang C, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia. A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2023; 46(2):297-304.
14. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia. A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2023 Feb 1;46(2):297-30.

PREGUNTA 6: ¿Qué mecanismos de protección renal con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos renales reducen?

Florencia Aranguren (SAD), Diego Márquez (SAHA), Ramiro Sánchez (SAC), Hernán Trimarchi (SAN)

Mecanismos de protección renal de los iSGLT-2

Según ya se describió, los iSGLT-2 logran detener el círculo vicioso de daño renal auto-perpetuado, disminuyendo la hipertensión intraglomerular, la desdiferenciación podocitaria, la apoptosis tubular, y la activación local y a distancia de las vías inflamatorias¹.

En la Pregunta 3, se describen los mecanismos que median esta protección. La reversión de la hiperfiltración en la práctica clínica se suele acompañar de menor albuminuria. Los cambios de la hemodinamia renal suelen traer aparejado una caída inicial del FG, que en la mayoría de los casos es menor al 10% y en raras ocasiones es mayor al 30%. Lejos de ser un efecto deletéreo o peligroso, esta caída del FG, que tiene lugar generalmente en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento, indica beneficio ya que al reducir la hiperfiltración compensatoria responsable de la injuria en las unidades nefronales funcionantes, el riesgo de progresión disminuye^{1,2}.

Además de los mecanismos comentados, otro factor determinante en la protección renal como resultado de la inhibición de la reabsorción de glucosa a través del TCP, es la atenuación del estrés oxidativo, de las vías inflamatorias y de la fibrosis tubular que desencadena la alta carga de glucosa al ingresar a las células tubulares³. Existen además beneficios antiinflamatorios derivados del cambio del sustrato energético, mediante la disminución de la adiposidad órgano específica, y también la disminución del ácido úrico, secundaria a la uricosuria⁴.

La inhibición SGLT-2 también mejora la oxigenación del TCP por el menor transporte de solutos y consecuentemente menor consumo de oxígeno y menor hipoxia. El aumento compensatorio de la reabsorción de solutos en la nefrona distal condu-

ce a hipoxia y liberación del HIF, con el consiguiente aumento de la eritropoyetina, y del hematocrito. Vimos también cómo varias líneas de investigación asocian estos procesos con el aumento de la autofagia como mecanismo de protección².

También se detallaron modificaciones a nivel de genes relacionados con la inflamación y la fibrosis celular, lo que prueba que los iSGLT-2 indirectamente son capaces de generar cambios a nivel epigenético^{2,5}.

Describiremos los resultados de los estudios randomizados y doble ciego realizados que tuvieron objetivo primario los eventos renales (Tabla).

El estudio CREDENCE con canagliflozina demostró una reducción en el riesgo de falla renal y de los eventos CV (se desarrollarán en la próxima pregunta) en pacientes con ERC establecida. Se incluyeron pacientes con un FG entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria entre 300 y 5000 mg/g, que estuvieran bajo tratamiento con inhibidores del SRAA. El estudio se interrumpió prematuramente por haber alcanzado los objetivos de eficacia antes de lo previsto, ya que demostró una reducción del riesgo relativo del 30% para el compuesto primario renal-CV. La reducción del evento compuesto renal fue del 34% y la de ingreso a diálisis o trasplante renal del 32%. Además, se observó una reducción de MACE compuesto CV del 20% y de la hospitalización por IC del 39%⁶.

Por su parte, el estudio DAPA-CKD⁷ con objetivo primario renal incluyó pacientes con ERC de base y consolidó la evidencia de protección renal en esta población. En este caso cabe resaltar que se incluyeron pacientes con y sin DM2 (32,5%). El promedio de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 43±12 ml/min/1,73 m². El estudio incluyó pacientes con una TFGe <75 ml/min/1,73 m² y una relación albuminuria/creatininuria (RAC) entre 200 a 5000, y extendió los beneficios renales de la dapagliflozina a pacientes con ERC avanzada ya que fueron incluidos aquellos con TFGe >de 25 ml/min/1,73m². Los resultados mostraron beneficios renales estadísticamente significativos independientemente de la presencia de DM2, ampliando la protección renal a otras etiologías como glomerulopatías, nefropatía isquémica o hipertensiva. Como se observa en la tabla, el objetivo primario compuesto renal CV se redujo un 39% con el uso de dapagliflozina, mientras que el compuesto renal disminuyó un 44%.

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó 6609 pacientes con ERC con y sin DM, con una TFGe entre 45 y 90 ml/min/1.73 m², una albuminuria ≥200 mg/g o bien una TFGe entre 20 y 45 ml/min/1,73 m²,

sin albuminuria. El promedio de TFGe en la población del estudio fue más baja que en el anterior 37 ± 14 ml/min/1,73 m². Al igual que en el estudio DAPA-CKD, no se incluyeron pacientes con DM1, poliquistosis y con tratamientos inmunológicos, aunque a diferencia que en el estudio DAPA-CKD, se incluyeron pacientes con dosis medias de corticoides. El objetivo primario fue un compuesto definido como enfermedad renal avanzada, una TFGe <10 ml/min/1,73 m² en forma sostenida, o una disminución $\geq 40\%$ del filtrado de base, o la muerte renal o CV. El resultado del objetivo primario evidenció una reducción del 28% (HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82; $p < 0,001$) que se mantuvo independientemente de la presencia de DM o no DM⁸.

Ambos estudios tuvieron como objetivo secun-

dario eventos CV, y a diferencia de lo encontrado en el estudio DAPA-CKD, en el estudio EMPA-KIDNEY no se vio reducción significativa de estos eventos, probablemente por tratarse de poblaciones distintas, dado que los pacientes de este último tenían TFGe más bajas y menor albuminuria. La próxima pregunta mostrará más detalles.

Cabe destacar los beneficios consistentes de protección renal con estas drogas también en pacientes sin DM, dependientes de mecanismos beneficiosos no asociados a glucosuria, para pacientes con ERC asociada a patologías que presenten hiperfiltración, hipertensión glomerular y/o albuminuria.

En resumen, los inhibidores de SGLT-2 evidenciaron consistencia en los resultados de nefroprotección en pacientes con y sin DM.

	Punto compuesto renal/CV*	Compuesto renal#	ERC avanzada ‡
CREDESCENCE ⁶	HR 0,70; IC 95% 0,59-0,82 $p=0,00001$	HR 0,66; IC 95% 0,53-0,81 $p < 0,001$	HR 0,68; IC 95% 0,54-0,86 $p=0,002$
DAPA-CKD ⁷	HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72 $p < 0,001$	HR 0,56; IC 95% 0,45- 0,68 $p < 0,001$	
*EMPA-KIDNEY ⁸	HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82 $p < 0,001$		HR 0,71; IC 95% 0,62-0,81

* Falla renal, duplicación de creatinina, muerte renal o CV.

Falla renal, duplicación de creatinina, muerte de causa renal.

‡ Ingreso a diálisis o trasplante.

Tabla: Resultados de los estudios randomizados y doble ciego.

BIBLIOGRAFÍA

- Tejedor A. The heart and kidney in diabetes: Heart and kidney in diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc* 2020;37(2):64-71.
- Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i3-i12.
- Yaribeygi H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234(1):223-230.
- Kidokoro K, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using *in vivo* imaging. *Circulation* 2019;140(4):303-315.
- van Raalte DH, Bjornstad P. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i24-i32.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- Herrington W, Staplin N, Wanner C, et al; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023 Jan 12;388(2):117-127.

PREGUNTA 7: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica en pacientes con enfermedad renal crónica?

Daniel Piskorz (SAHA), Leonardo Sivak (SAN), Diego Wappner (SAD), Hugo Sanabria (SAC)

Existe una fuerte relación entre el daño renal y la enfermedad CV en las enfermedades cardiometabólicas¹. Entre los potenciales mecanismos de beneficio de los iSGLT2, se mencionan sus efectos sobre las cargas hemodinámicas, tanto pre como poscarga, producto de sus efectos natriuréticos, diuresis osmótica, descenso de la PA, mejoría de la función endotelial y la rigidez arterial².

Como se verá en el punto siguiente, se sugieren beneficios sobre el metabolismo y la bioenergética cardíaca, desviando el metabolismo hacia la oxidación de cuerpos cetónicos. Otros mecanismos po-

drían ser la inhibición del NHE, con reducción del calcio miocitario y mejoría de la función contráctil y mitocondrial, reducción de la producción de citoquinas inflamatorias, y reducción del tejido adiposo epicárdico y el remodelado reverso del corazón^{3,4}.

¿Qué eventos cardíacos reducen los iSGLT-2?

La corrección de los factores clásicos de riesgo CV como la hipertensión, DM y dislipidemia no ha neutralizado el impacto que la ERC tiene sobre el riesgo CV. Tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) aportaron amplia evidencia sobre los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con ERC, con y sin DM^{5,6}. Estos estudios incluyeron pacientes con distintos niveles de TFGe y albuminuria. En la evaluación de los puntos finales primarios, se observó una reducción significativa en el punto final primario compuesto (disminución sostenida en la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o CV). Con relación a los puntos finales cardiovasculares secundarios, se detectó en su conjunto una reducción del resultado compuesto de muerte CV o internación por IC, con excepción de EMPA-KIDNEY, que no mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la hospitalización por IC o muerte CV (4,0 % frente a 4,6 %), o muerte por cualquier causa (4,5% frente a 5,1 %).

La reducción del riesgo relativo para el resultado compuesto primario y secundario en esta población de pacientes fue consistente en participantes con DM y en los que no tenían DM, así como también a distintos niveles de TFGe.

Los puntos finales primarios y secundarios en individuos con ERC, con y sin DM, se sintetizan en la Tabla 1.

iSGLT-2 en ERC con IC

Los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con IC, tanto con FEY disminuida como preservada, fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC^{11,12}. Se observó una reducción de muerte CV o empeoramiento de IC en el subgrupo de pacientes con ERC, tanto en los ensayos clínicos que evaluaron empagliflozina como dapagliflozina, con una aparente atenuación en la caída del riesgo cuando las TFGe son más bajas (Tabla 2).

De igual forma, el beneficio de los iSGLT-2 fue consistente a través de subgrupos con diferentes niveles de albuminuria, con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes y mayor albuminuria respecto de aquellos con niveles normales¹³. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

Con respecto a la muerte CV o empeoramiento de la IC, los puntos finales se muestran en la Tabla 2.

Un metanálisis y metarregresión reciente sobre la evaluación de los factores que influyen en la mejoría de la IC de los pacientes tratados con iSGLT-2, se comprobó que de los parámetros clínicos evaluados como potenciales responsables, el único que se asoció de manera significativa fue la estabilización, durante el tiempo de tratamiento, en la declinación de la función renal; por cada 1 ml/min/1,73 m² de conservación de la TFGe se redujo 14% el riesgo de episodios de IC, comparado con placebo¹⁸.

	Punto final primario compuesto	Hospitalización por IC o muerte CV	Muerte por cualquier causa
CREDENCE ^{7,8}	HR 0,70; IC 95% 0,59-0,82	HR 0,66; IC 95% 0,57-0,83	HR 0,83; IC 95% 0,68-1,02 (no evaluado formalmente)
DAPA-CKD ⁹	HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72	HR 0,56; IC 95% 0,55- 0,92	HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88
*EMPA-KIDNEY ¹⁰	HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82	HR 0,83; IC 95% 0,87-1,07	HR 0,87; IC 95% 0,7-1,08

Tabla 1: Puntos finales primarios y secundarios en pacientes con enfermedad renal crónica, con y sin diabetes mellitus.

	FG >60 ml/min	FG <60 ml/min	p interacción
DAPA HF ¹⁴	HR 0,77; IC 95% 0,64-0,93	HR 0,71; IC 95% 0,59-0,86	NS
DELIVER ¹⁵	HR 0,84; IC 95% 0,70-1,0	FG 45-60 ml/min/1,73 m ² : HR 0,68; IC 95% 0,54-0,87 FG < 45 ml/min/1,73 m ² : HR 0,93; IC 95% 0,76-1,14	NS
EMPEROR REDUCED ¹⁶	HR 0,67; IC 95% 0,55-0,83	HR 0,83; IC 95% 0,69-1,00	NS
EMPEROR PRESERVED ¹⁷	HR 0,81 IC 95% 0,65-1,00	HR 0,78; IC 95% 0,66,0,91	NS

Tabla 2: Puntos finales de muerte o empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134(8):629-636. Doi: 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.
- Rosano G, Quek D, Martínez F. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. Recent data and implications for practice. *Card Fail Rev* 2020;6:e31. doi: 10.15420/cfr.2020.23.
- Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J* 2020;41:342-3432. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419.
- Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Trico D, Dardano A, Baldi S, Pinnola S, Fabiani I, Di Bello V, Natali A. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:181.
- Solomon J, Festa MC, Chatzizisis YS, Samanta R, Suri RS, Mavrakanas TA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2023 Feb;242:108330. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108330. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513134.
- Nuffield Population Health Department Renal Study Group; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on renal outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Nov* 19, 2022;400(10365): 1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMID: PMC7613836
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al.; CREDENCE Study Investigators. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function. A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(5):1128-39.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER. Randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 8(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143(4):298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
- Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Association of empagliflozin treatment with albuminuria levels in patients with heart failure. A secondary analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol* 2022;7(11):1148-1159. doi:10.1001/jamacardio.2022.2924.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, Minamino H, Murakami T, Tanaka D, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023 May 22. doi: 10.1111/dom.15122.

PREGUNTA 8: ¿Qué otras acciones sobre las vías celulares y mitocondriales contribuyen a la protección tisular de los iSGLT-2? Datos experimentales e información clínica en distintos órganos

Walter Manucha (SAC), León Ferder (SAN), Alicia Jawerbaum (SAD), Marcelo Choi (SAHA)

Sumado a las acciones clásicas de los iSGLT-2 cada vez más estudios demuestran que los iSGLT-2 producen variados efectos en diferentes tipos celulares y órganos mediante la activación de distintas vías de señalización, que contribuyen a sus efectos benéficos.

Como ya observamos a nivel renal y vascular, se conoce que también sobre el corazón los iSGLT-2 modulan las concentraciones citosólicas de Na⁺ y Ca²⁺ al inhibir el NHE y promover un estado similar al ayuno con una mayor producción de cetonas, un sustrato adecuado para la IC y que induce la producción de la SIRT 1^{1,2}. Tanto SIRT 1 como la activación de AMPK inducida por los iSGLT-2 activan a PGC1α, generando un eje clave en la modulación de la oxidación de ácidos grasos, la utilización de cetonas y la función mitocondrial, resultando en la reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis^{1,3}. A nivel mitocondrial, los iSGLT-2 inhiben mecanismos de fisión y estimulan a la SIRT 3, lo que modula las comunicaciones entre beclina 1 (autofagia) y toll like receptor 9 (TLR9) (inmunidad innata). Como resultado, se mejora la tasa de respiración mitocondrial al reducir el estrés oxidativo, la apoptosis y la señalización del inflammasoma, lo que en su conjunto protege contra la lesión cardíaca^{3,4}. También se ha demostrado, a nivel experimental, que luego de un infarto de miocardio, dapagliflozina se asoció a un aumento de los niveles de la citocina antiinflamatoria interleucina 10 (IL10) y fue capaz de reducir la síntesis de colágeno al estimular los macrófagos antiinflamatorios (M2) vía STAT3, lo que consecuentemente inhibe la diferenciación de miofibroblastos⁵. La reducción del estrés oxidativo provocada por los iSGLT-2 se ejerce a través de varios mecanismos que incluyen no solo la mejora en la homeostasis

de la glucosa, sino también por reducción en la expresión de NADP(H) oxidasa, la generación de productos avanzados de glicación (AGE) y supresión del eje AGE/RAGE (*advanced glycation products/advanced glycation product receptors*, productos de glicación avanzados/receptores de productos de glicación avanzados)⁶. En este sentido, se ha demostrado que empagliflozina disminuye los marcadores del estrés oxidativo, tanto en aorta de ratones diabéticos como en las mitocondrias de las células endoteliales cardíacas⁷⁸.

A nivel vascular, los canales de potasio Kv cumplen un rol destacado en términos de reactividad. Al respecto, se ha demostrado que dapagliflozina promueve un efecto vasodilatador a través de la activación de dichos canales vía la PKG (proteína quinasa G), efecto que fue independiente de otros canales de K⁺, canales de Ca²⁺, Ca²⁺ intracelular y del endotelio⁹.

Por otro lado, en tejido adiposo, los iSGLT-2 ejercen múltiples acciones que promueven un fenotipo saludable con una reducción de la secreción de adipocinas inflamatorias, como leptina, y mayor secreción de adiponectina¹⁰. Tanto la adiponectina como la inducción de polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, conducen al pardeamiento de adipocitos y a una mayor actividad de BAT (*brown fatty tissue*, tejido graso marrón), lo cual promueve una mayor utilización de sustratos lipídicos en un contexto en el que se atenúan los efectos inflamatorios y lipotóxicos^{10,11}. También en tejido adiposo los iSGLT-2 activan la vía AMPK/SIRT 1/PGC1 α en vinculación a cambios en la morfología y la función mitocondrial¹². Adicionalmente, los iSGLT-2 tienen acciones sobre el tejido adiposo epicárdico reduciendo su masa y, por ende, también el proceso inflamatorio miocárdico¹.

Por otro lado, los efectos sobre el sistema nervioso simpático resultan controversiales. Algunos autores han descrito un efecto inhibitorio de los iSGLT-2 sobre el sistema simpático, mientras que otros encontraron que los iSGLT-2 incrementan la actividad simpática central conduciendo a efectos pleiotrópicos vinculados a la lipólisis en adipocitos y reducción de la insulinoresistencia^{13,14}.

En el hígado, los iSGLT-2 incrementan la síntesis de FGF21, lo que incrementa la oxidación lipídica y previene la activación del inflammasoma NLRP3 y consecuente piroptosis, lo cual se vincula al aumento de la insulinosensibilidad y pardeamiento de los adipocitos^{11,15}.

A nivel pancreático, los iSGLT-2 protegen del daño al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3, resultando controversial su efecto directo sobre las células α pancreáticas por conducir a

una mayor secreción de glucagón y consecuente incremento de la gluconeogénesis hepática^{16,17}.

Ya vimos cómo en el riñón, los iSGLT-2 ejercen efectos celulares y mitocondriales que contribuirían a la mejora de su función. A través de la activación del eje SIRT 1/AMPK/PGC1 α contribuyen a reducir la fibrosis glomerular, hipoxia, estrés oxidativo e inflamación en este órgano^{18,19}. Cobra relevancia a este nivel, la acción inhibitoria de mTORC1, que podría ser secundaria a los mayores niveles de cuerpos cetónicos, y que se asocia tanto a la función de autofagia vinculada a la reducción del estrés del retículo endoplásmico y oxidativo, como a la prevención de la injuria de células endoteliales y podocitos¹⁸. Asimismo, los iSGLT-2 contribuyen a reducir la fibrosis renal a través de la regulación de factores profibróticos como factor de crecimiento fibroblástico- β (TGF β), y mediante mecanismos vinculados a la regulación de procesos de autofagia y activación de la vía PPAR α y consecuente oxidación de ácidos grasos^{20,21}. Otro efecto beneficioso a nivel tubular es la pérdida de ácido úrico, posiblemente atribuido a la alteración de la actividad de su transporte inducida por la glucosuria²².

Los efectos pleiotrópicos de los iSGLT-2 sobre las distintas vías de señalización celular y mitocondriales en diferentes órganos y tejidos se evidencian en estudios de metabolómica, y estos podrían acompañarse de cambios epigenéticos que requieren aún mayor evidencia^{23,24}.

Conceptualmente se destaca que, sumado a los efectos protectores descritos en otras preguntas, los iSGLT-2 actuarían en distintos órganos blancos previniendo su injuria a través de la mejora en el balance entre el consumo de oxígeno y la energía producida. Los efectos a nivel mitocondrial, el menor estrés oxidativo, así como la protección celular resultan determinantes claves de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Packer M. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *JACC Heart Failure* 2021;9:535-49.
2. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight* 2019;4.
3. Zou R, Shi W, Qiu J, Zhou N, Du N, Zhou H, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:106.
4. Wang CY, Chen CC, Lin MH, Su HT, Ho MY, Yeh JK, et al. TLR9 binding to beclin 1 and mitochondrial SIRT3 by a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor protects the heart from doxorubicin toxicity. *Biology* 2020;9.

5. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017;104:298-310.
6. Yarbeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease. Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-30.
7. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One* 2014;9:e112394.
8. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox biology* 2018;15:335-46.
9. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci* 2018;197:46-55.
10. Packer M. Mitigation of the adverse consequences of nutrient excess on the kidney: a unified hypothesis to explain the renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Am J Nephrol* 2020;51:289-93.
11. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017;20:137-49.
12. Yang X, Liu Q, Li Y, Tang Q, Wu T, Chen L, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte* 2020;9:484-94.
13. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y, et al. The neuronal and non-neuronal pathways of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on body weight-loss and insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023;16:425-35.
14. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and sympathetic Nervous system inhibition. An underrated mechanism of cardiorenal protection. *Cureus* 2022;14:e26313.
15. Huang S, Wu B, He Y, Qiu R, Yang T, Wang S, et al. Canagliflozin ameliorates the development of NAFLD by preventing NLRP3-mediated pyroptosis through FGF21-ERK1/2 pathway. *Hepatology Commun* 2023;7:e0045.
16. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab* 2018;44:383-5.
17. Liu P, Zhang Z, Wang J, Zhang X, Yu X, Li Y. Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in pancreatic beta cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered* 2021;12:9356-66.
18. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-perspectives from metabolic reprogramming. *EBioMedicine* 2022;83:104215.
19. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiya A, et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetol Metabolic Syndr* 2019;11:57.
20. Yang Y, Li Q, Ling Y, Leng L, Ma Y, Xue L, et al. m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis. *Front Immunol* 2022;13:1094556.
21. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316:F449-F62.
22. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm & Drug Disposition* 2014;35:391-404.
23. Martínez-Moreno JM, Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Guerrero-Mauvecin J, Goma-Garces E, Fernández-Fernández B, et al. Epigenetic modifiers as potential therapeutic targets in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21.
24. Kogot-Levin A, Riahi Y, Abramovich I, Mosenzon O, Agranovich B, Kadosh L, et al. Mapping the metabolic reprogramming induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *JCI insight* 2023 Apr 10;8(7):e164296.

PREGUNTA 9: ¿Qué cuestiones no están resueltas o tienen contrastes con los iSGLT-2? ¿Barreras para su uso y estrategias para salvarlas?

Martín Salazar (SAHA), Enrique Dorado (SAN), Guillermo D Marziani (SAD), Emiliano Salmeri (SAC)

Los resultados de los estudios renales DAPA-CKD¹ y EMPA-KIDNEY², que incluyeron como objetivos primarios en pacientes con y sin DM, demostraron beneficios en los grupos tratados. Sin embargo, como se comentó previamente, excluyeron pacientes que tal vez también podrían beneficiarse: DM1, poliquistosis renal, aquellos que recibieron tratamiento inmunosupresor tres meses antes del enrolamiento; en el estudio DAPA-CKD, también pacientes con nefritis lúpica y vasculitis asociadas a ANCA.

La cetoacidosis euglucémica es una complicación potencialmente grave asociada a estas drogas, de baja incidencia y limitada principalmente a los pacientes con DM1 y DM2 con comorbilidades con insulinopenia absoluta o relativa. Los ensayos DEPICT³ y EASE⁴ reportaron una incidencia de aproximadamente un 4% en el grupo tratado probablemente dosis-dependiente versus 2-3% en el grupo control.

Las infecciones genitales representan el efecto adverso más frecuente⁵. A pesar de la significación estadística, habitualmente son leves y no contraindican el reinicio del fármaco, pero en poblaciones específicas (pacientes con tratamiento inmunosupresor, con vía urinaria obstruida o con sondas, entre otros) se debe evaluar el riesgo/beneficio por la probabilidad de ocurrencia de infecciones severas (fascitis necrotizante del periné)⁶.

Se pueden utilizar con cuidado extremo en pacientes con riesgo de amputaciones (neuropatía severa, artropatía y enfermedad vascular periférica), debiendo monitorear la aparición de lesiones ulceradas en los miembros inferiores⁷.

El nivel de TFGe con el cual se acepta que se puede iniciar los iSGLT-2 es de >25 ml/min/1,73 m² 8 o >20 ml/min/1,73 m² 9, pudiendo continuar su uso por debajo de estos valores. Esto constituye parte de las recomendaciones actuales. El estudio EMPA-KIDNEY evaluó durante el seguimiento más de 200

pacientes con FGe <20 ml/min/1,73 m² y demostró evidencia indirecta que sugiere el uso de estas drogas en casos seleccionados. El estudio RENAL LIFECYCLE (NCT05374291)¹⁰ permitirá explorar los beneficios renal y cardiovascular en pacientes con FGe <25 ml/min/1.73 m², en incidentes en diálisis (>3 meses) y en trasplantados renales con FGe ≤45 ml/min/173 m² (> 6 meses del trasplante).

Las Guías Europeas (2021)¹¹ y las Americanas (2022)¹² recomiendan el uso de iSGLT-2 en pacientes con IC. Un punto para definir es el lugar de estas drogas luego de un infarto agudo de miocardio. Actualmente ensayos clínicos con empagliflozina (NCT04509674)¹⁰ y con dapagliflozina (NCT04564742)¹⁰ están en curso con la intención de dilucidar este punto.

En relación a las barreras para su uso, en nuestro medio radican esencialmente en la dificultad de cobertura por parte de los financiadores públicos y privados. La argumentación del alto costo directo y el hecho de carecer de estudios nacionales de costo/efectividad hacen que los financiadores sean renuentes a cubrir su uso. En algunos estudios internacionales demostraron ser costo/efectivos al disminuir internaciones, eventos y también el uso de otros insumos médicos. La finalización de la patente de dapagliflozina permitirá en nuestro país el uso de genéricos; esto podrá facilitar que la utilización de estas drogas sea acorde a lo que las evidencias actuales y las distintas guías de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan.

BIBLIOGRAFÍA

- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes. The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018 Dec;41(12):2552-2559.
- Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41 2560-69.
- Lai SW, Cheng KC, Lin CL, Tsai PY, Sung FC. Risk of genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus other glucose-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2021; 12(5):1301-1315.
- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019 Jun 4;170(11):764-769.
- Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2018 Sep 1;178(9):1190-1198.
- Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2352-61.
- UK Kidney Association. UK Kidney Association clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Oct 18, 2021. Disponible en: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> (accessed Sept 1, 2022).
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05374291>.
- McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032.

PREGUNTA 10: ¿Qué lugar le asignan las guías de diabetes, cardiovasculares y nefrológicas a los iSGLT-2?

Pablo Rodríguez (SAHA), Guillermo Rosa Diez (SAN), Yanina Castaño (SAD), Augusto Lavallo Cobo (SAC)

El enfoque del tratamiento de las personas con DM2 debe modificarse e implementarse en la práctica clínica, planteando una estrategia no centrada en la glucemia sino en las comorbilidades, con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal. En nuestro país, las últimas recomendaciones proponen un abordaje del tratamiento partiendo de la estratificación del riesgo CV del paciente con DM2, recomendando el uso de drogas con beneficio CV y renal demostrado¹. Este mismo enfoque se observa en las últimas guías de práctica clínica y recomendaciones mundiales más importantes, a partir de la evidencia publicada. Tanto la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, como el consenso conjunto de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *American Diabetes Association* (ADA) publicaron actualizaciones importantes en 2022^{2,3}. En ambos casos coinciden en que la metformina sigue siendo la opción farmacológica de primera línea para la mayoría de las personas con DM2 pero, para aquellas que presentan un alto riesgo CV, enfermedad CV aterosclerótica establecida, IC crónica o ERC, la indicación de los iSGLT-2 pueden considerarse independientemente del uso de metformina y del control glucémico con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal.

Las guías KDIGO para DM2 y ERC acuerdan en el

tamizaje del riesgo CV para guiar la decisión terapéutica, con un algoritmo supeditado a fármacos renoprotectores independientemente del control metabólico, que prioriza el uso de metformina sumada a iSGLT-2 considerando el FG. La recomendación para la metformina sigue siendo un FG >30 ml/min/1,73 m², mientras que para los iSGLT-2 un FG >20 ml/min/1,73 m². Además, la guía sugiere no retirar el iSGLT-2 ya instituido como tratamiento, aunque descienda el FG hasta el ingreso a diálisis para mantener sus efectos cardiorrenoprotectores⁴. Los datos aún son insuficientes para hacer una recomendación sobre el uso de iSGLT-2 para personas con DM1 y ERC, y en pacientes en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante).

En las Guías orientadas al tratamiento de patologías cardiovasculares, las recomendaciones respecto del uso de iSGLT-2 se dirigen hacia dos escenarios posibles:

- **Prevención CV en pacientes con DM2.** Se indican con el objetivo de reducir el riesgo CV^{1,5,6}. Las guías de la *European Society of Hypertension* (ESH) y la *European Society of Cardiology* (ESC) mencionan el impacto positivo de este grupo en la PA y su posible contribución al control de la misma en pacientes con hipertensión arterial⁷.

- **Tratamiento de los pacientes con IC.** Se recomienda su uso para⁸:

- Prevenir internaciones en pacientes con riesgo de desarrollar IC (DM2 con muy alto riesgo CV).

- Reducir internaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con IC con FEY reducida, donde conforman uno de los pilares del tratamiento farmacológico.

- Reducir internaciones en pacientes con IC con FEY levemente reducida o recuperada.

- Reducir internaciones y mortalidad CV en pacientes con IC y FEY preservada.

La indicación de iSGLT-2 en pacientes sin DM con ERC, a los efectos de reducir la progresión de la ERC, se actualizó recientemente en las guías NICE y las guías de práctica clínica de la *UK Kidney Association* (UKKA). Las guías NICE consideran a los iSGLT-2 como un complemento del tratamiento óptimo de la ERC, que incluye la dosis más alta tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), a menos que estén contraindicados, en pacientes con un FG de 25 a 75 ml/min/1,73 m² y una relación albúmina/creatinina urinaria (RAC) ≥de 200 mg/g⁹. Las guías UKKA, actualizadas en mayo de 2023, recomiendan con un grado de evidencia 1-A el uso de iSGLT-2 en pacientes sin DM con ERC e IC sintomática estable (in-

dependientemente de la FEY), y una evidencia 1-B en quienes tengan una RAC urinaria ≥25 mg/mmol (~a ≥200 mg/g), excluyendo personas con poliquistosis renal o en terapia inmunológica para enfermedad renal. En individuos con DM, las mismas guías recomiendan con evidencia 1-A los iSGLT-2 en aquellos con: a) RAC ≥ 200 mg/g; b) IC (independientemente de la FEY) y en enfermedad coronaria. Reafirman que el tratamiento debe combinarse con IECA o ARA, siempre que el bloqueo del SRA se tolere¹⁰. Pueden continuarse hasta el ingreso a diálisis o trasplante renal¹¹. Se espera que estas y otras guías para pacientes con ERC se actualicen próximamente a la luz de los resultados de ensayos recientes con el uso de iSGLT-2 en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-58.
2. Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. PMID: 32023018.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022 Dec; 65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
4. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022 Nov; 102(5):990-999.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019 Sep 10; 74(10):1376-1414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10; 74(10):1428-1429. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2020 Feb 25; 75(7):840. PMID: 30894319; PMCID: PMC8344373.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020 Jan 7; 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. Task force members: 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018 Dec; 36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: *J Hypertens* 2019 Feb; 37(2):456. PMID: 30379783.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3; 79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35379504.

9. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
10. UK Kidney Association. 2023 Update: summary of changes to recommendations. Disponible en: <https://guidelines.ukkidney.org/summary-of-recommendations/>.
11. UK Kidney Association. Clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Disponible en: https://ukkidney.org/sites/re-nal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf.

CONCLUSIONES DE LA TOMA DE POSICIÓN

Las evidencias han crecido muy rápido y no dejan dudas de que las gliflozinas, más allá de sus beneficios en varias vías metabólicas, reducen los eventos CV y renales. Sin embargo, lo más importante a jerarquizar es la reducción de la mortalidad general en alrededor del 30%. Esto adquiere una especial relevancia cuando se produce en pacientes con riesgos tan altos como aquellos con DM, o con IC o ERC. Las guías las están incorporando rápidamente en la primera línea de tratamiento dado la magnitud de los beneficios mostrados. La Figura 1 resume gran parte de los efectos descritos en detalle en el texto sobre las arterias, el corazón y los riñones.

Estos efectos, que denominamos pleiotrópicos, en realidad se pueden entender mejor si consideramos

que dependen centralmente de la acción que estas drogas tienen a nivel celular y mitocondrial, protegiendo los diversos tejidos y órganos del estrés oxidativo y la inflamación. La Figura 2 sintetiza la complejidad de estos efectos para los médicos y dan soporte a la multiplicidad de los resultados clínicos beneficiosos.

Las gliflozinas son una realidad que parecen implicar un cambio de era en el tratamiento de las muchas enfermedades crónicas progresivas. Tomando en cuenta los datos preliminares experimentales, es posible que estas drogas puedan usarse no solo para el tratamiento, sino también para la prevención primaria de enfermedades muy frecuentes (metabólicas, cardíacas, vasculares, renales, neurocognitivas) y quizás puedan influir en la declinación celular que genera el envejecimiento.

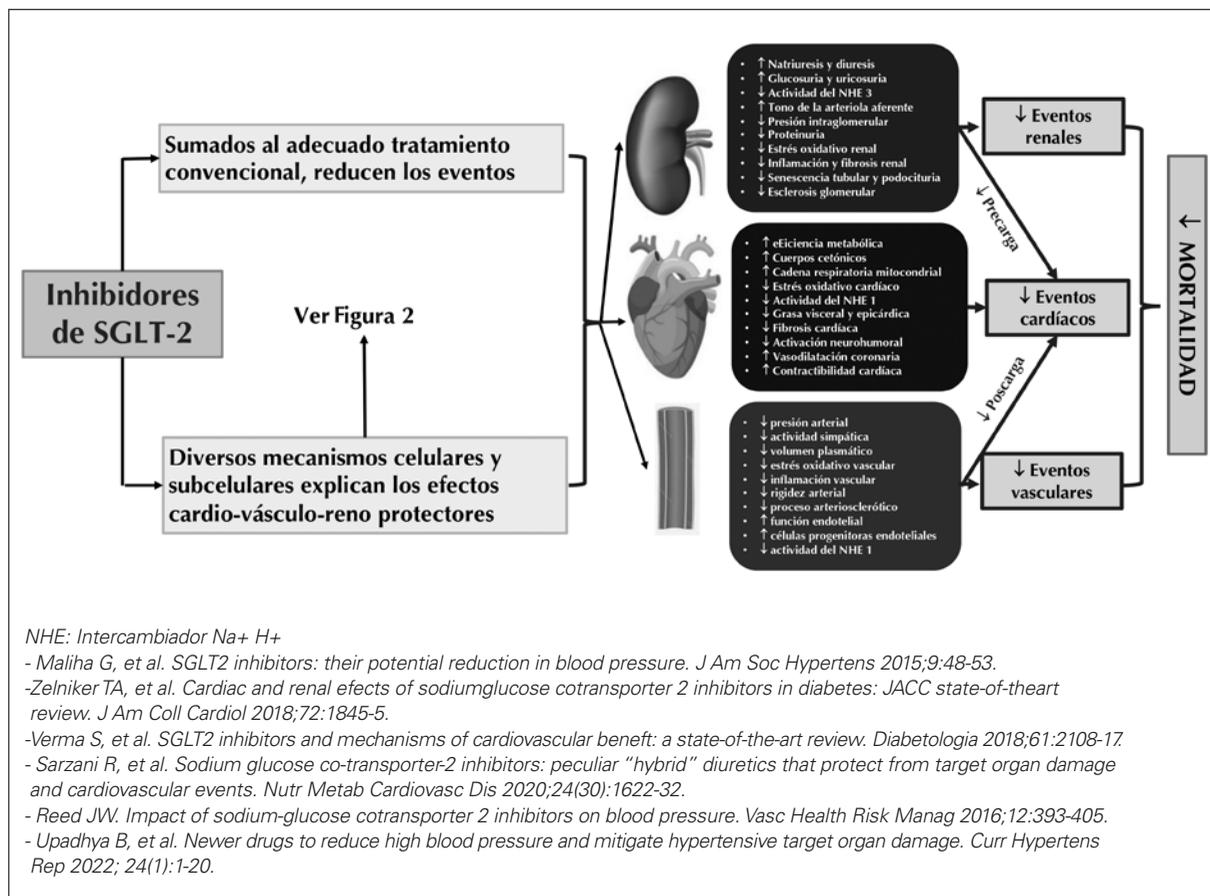


Figura 1: Efectos vasculares, cardíacos y renales de iSGLT-2 que contribuyen a reducir los riesgos.

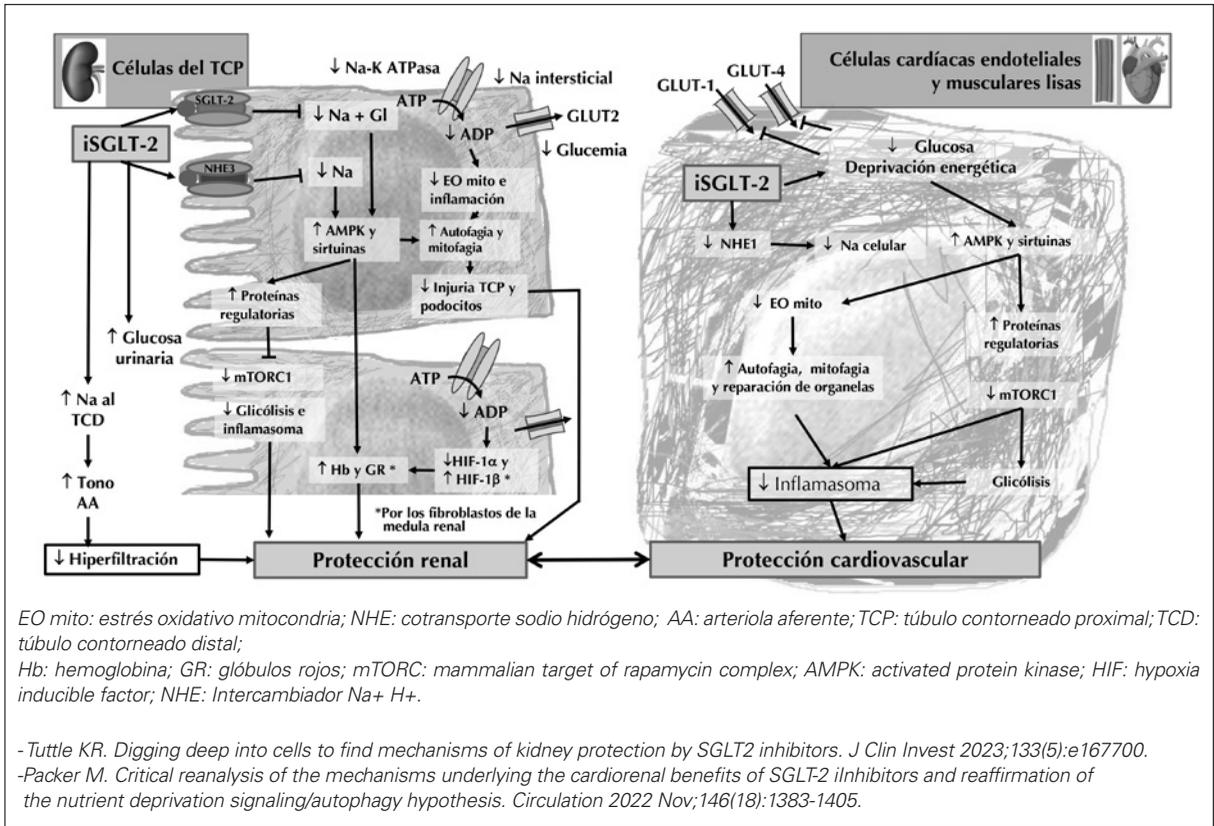


Figura 2: Principales mecanismos celulares y subcelulares de los iSGLT-2.

Revisores externos: Claudio Majul (SAC), Isaac Sinay (SAD), Marcos Marín (SAHA) y Carlos Bonanno (SAN).

Los coordinadores de esta Toma de Posición agradecen especialmente a cada uno de los revisores externos. Sus opiniones y expertas sugere-

ncias lograron mejorar el modo en que los contenidos se presentaron.

Aspiramos a que la Toma de Posición resulte comprensible y de utilidad para la práctica de una gran variedad de profesionales interesados en su lectura.

Teplizumab: toma de posición de la Sociedad Argentina de Diabetes

Teplizumab: position statement of Argentine Diabetes Society

Lidia Caracotche¹, Gloria Cerrone², Alejandro de Dios³, Gustavo Frechtel⁴, Carmen Sylvia Mazza⁵, Marcelo J. Perone⁶, Guadalupe Pietropaolo⁷, Aldana Trabucchi⁸, Liliana Trifone⁹, Silvina N. Valdez¹⁰ (coautores con igualdad de méritos por orden alfabético)

RESUMEN

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la posibilidad de identificar en estadios tempranos individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad (fase presintomática o prediabetes 1), han sido las bases para los estudios de prevención por más de tres décadas.

A partir de la aprobación del uso teplizumab (TPB) por la *Food and Drug Administration* (FDA) en personas con riesgo de desarrollar DM1, la Sociedad Argentina de Diabetes ha resuelto comisionar a un grupo de expertos para elaborar una toma de posición al respecto. En este sentido, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el valor predictivo positivo, la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?
- ¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?
- ¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?

En la actualidad el TPB está aprobado para retrasar el desarrollo de la DM1 en personas en estadio 2 de prediabetes. La población considerada de riesgo para estudios de predicción son los familiares de primer grado de pacientes con DM1. Si bien la predicción y prevención con TPB no constituyen una recomendación universal, su empleo puede ser considerado en casos individuales cuando los pacientes sean identificados en estadio 2 de prediabetes tipo 1.

Palabras clave: teplizumab; diabetes mellitus tipo 1; predicción; prevención; toma de posición.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (159-166)

ABSTRACT

The knowledge of the etiopathogenic mechanisms of type 1 diabetes mellitus (DM1) and the possibility of identifying in early stages individuals at risk of developing the disease (presymptomatic phase or prediabetes 1) have been the bases for prevention studies for more than 3 decades.

Following the approval of the use of teplizumab (TPB) by the Food and Drug Administration/USA (FDA) in people at risk of developing DM1, the Argentine Diabetes Society has decided to select a group of experts to develop a position statement. In this sense, the following questions will be answered:

- *What are the immunological determinations used to predict DM1? What is the positive predictive value, sensitivity and specificity of autoantibodies?*
- *Is prediction indicated in DM1? In what group?*
- *What is TPB? What is the pharmacological efficacy and what are the adverse effects?*

TPB is currently approved to delay the development of DM1 in people with stage 2 prediabetes. The population considered at risk for prediction studies are first-degree relatives of patients with DM1. Although prediction and prevention with TPB do not constitute a universal recommendation, its use can be considered in individual cases when patients are identified in stage 2 of type 1 prediabetes.

Key words: teplizumab; type 1 diabetes mellitus; prediction; prevention; position statement.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (159-166)

¹ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Nutrición Infantil, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), Coordinadora del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), encargada Docente de Nutrición, Unidades Docentes Hospitalarias (UDH), Lanús, UBA, Subdirectora de la Carrera de Especialistas en Pediatría, UBA, sede Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora adjunta de la Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médico especialista en Medicina Interna, egresado de la Escuela de Graduados, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Médico de Planta de Clínica Médica, Hospital Durand, *Fellow* del Servicio de Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Doctor de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor Titular del Departamento de Medicina, orientación en Nutrición, Facultad de Medicina, UBA, Jefe de la División Nutrición, Hospital de Clínicas, UBA, Investigador Clínico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁵ Exjefa y actual consultora de la Sección Nutrición y Diabetes, Hospital de Pediatría SAMIC J. P. Garrahan, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Doctor de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) CONICET-Universidad Austral, Profesor de la Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Especialista jerarquizada en Pediatría, Médica de Planta, Hospital Sor María Ludovica La Plata (Sala de Endocrinología y Diabetes), Magister en Diabetes, Docente Universidad Falaloro, Secretaria del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Jefa de Trabajos Prácticos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Inmunología, Investigadora asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Nutrición UBA, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), especialista en Nutrición Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), asesora del Comité Pediatría (SAD), exjefa Sección Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Directora de la Carrera Nutrición Pediátrica UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora Adjunta, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Investigadora independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Coordinadora del Comité de Genética, Inmunología y Prevención, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Silvina N. Valdez
E-mail: valdezsilvina@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 01/11/23
Fecha de trabajo aceptado: 03/11/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual los linfocitos T, que reconocen autoantígenos de las células beta pancreáticas, son los efectores del sistema inmune que destruyen las células productoras de insulina culminando en la ausencia o disminución considerable de los niveles de insulina necesarios para mantener la homeostasis de la glucosa¹. La incidencia de la enfermedad ha aumentado 3-5% por año y, a pesar de los avances en el tratamiento (nuevas insulinas, desarrollos tecnológicos para el monitoreo continuo de glucosa e infusores), la proporción de pacientes que alcanza objetivos metabólicos llega al 30%^{2,3}, por lo cual la morbimortalidad atribuida al mal control metabólico aún es un problema.

Los estudios longitudinales prospectivos de personas en riesgo de desarrollar DM1 demostraron que la enfermedad progresa a través de distintos estadios antes de la aparición de los síntomas clínicos. En 2015, la *American Diabetes Association* (ADA), la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) y la *Endocrine Society*⁴ propusieron un sistema de clasificación por estadios. Los objetivos de esta clasificación fueron: 1) proporcionar una nueva taxonomía estandarizada para la DM1; 2) acelerar el desarrollo de terapias para prevenir el debut de la enfermedad; 3) ayudar en el diseño de ensayos clínicos mediante el uso de perfiles

de riesgo, estratificación de sujetos y puntos finales de ensayos clínicos específicos por estadios; 4) promover la medicina de precisión, es decir, la optimización de terapias para cada individuo en etapas determinadas de la enfermedad; 5) proporcionar un marco para una relación riesgo-beneficio optimizada que comprenda la aprobación regulatoria y la adopción de intervenciones en las primeras etapas de la DM1 para prevenir los síntomas de la enfermedad. En este sentido, se reconocen tres estadios en el desarrollo de la DM1 hasta la aparición clínica franca (Figura).

• *Estadio 1:* autoinmunidad+/normoglucemia/DM1 presintomática. Personas que han desarrollado dos o más autoanticuerpos contra los islotes asociados con DM1, pero con normoglucemia. En este estadio el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática a los 5 y 10 años es de aproximadamente el 44% y 70%, respectivamente, y el riesgo de por vida se acerca al 100%⁵. El riesgo en esta etapa es similar para los niños con predisposición genética y para familiares de personas con DM1.

• *Estadio 2:* autoinmunidad+/disglucemia/DM1 presintomática. Individuos con dos o más autoanticuerpos contra los islotes, pero cuya enfermedad ha progresado al desarrollo de disglucemia (glucemia alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa o hemoglobina A1c entre 5,7 a 6,4%), por pérdida de masa funcional de células beta. El riesgo de desarrollar enfermedad sintomática a los 5 años

para los pacientes en esta etapa es de aproximadamente el 75% y el riesgo de por vida se aproxima al 100%⁶.

- **Estadio 3:** autoinmunidad+/(diabetes clínica)/DM1 sintomática. Individuos con síntomas y signos clínicos típicos de DM que pueden incluir poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga o cetoacidosis diabética (CAD), entre otros (para más detalles de la estadificación del curso natural de la DM1, ver Besser et al.⁷).

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la DM1 y la posibilidad de identificar en estadios tempranos individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad (fase presintomática o prediabetes 1) han sido las bases para los estudios de prevención por más de tres décadas. En la actualidad, están en curso estudios con el objetivo de prevenir la DM en individuos de alto riesgo (en general, familiares de pacientes identificados en estudios de predicción) o preservar la función de la célula beta en pacientes de reciente debut^{8,9}.

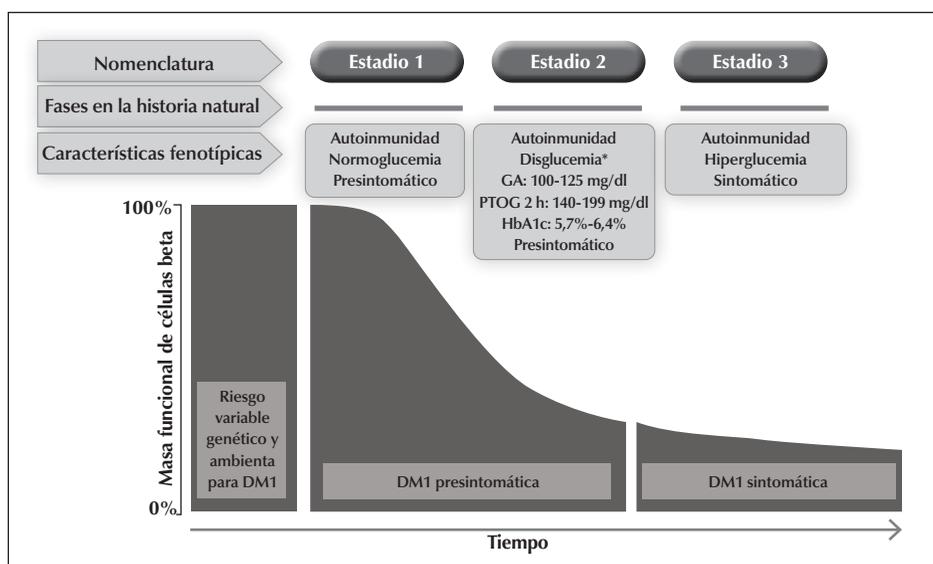
La preservación de la función celular con mantenimiento de la producción del péptido C demostró importantes beneficios en el seguimiento clínico de pacientes con DM1 asociado a mejores niveles de HbA1c, menor frecuencia de hipoglucemias y mejor pronóstico de complicaciones a largo plazo, por lo que esta es un área de interés clínico¹⁰.

Los primeros intentos de intervención incluyeron la inmunosupresión generalizada con drogas como la ciclosporina, azatioprina y metotrexato, y hasta el uso de corticoides, en casos de reciente

debut. Sin embargo, con estas drogas si bien se lograba alguna mejoría inicial, el efecto no era duradero y además presentaban efectos adversos, por lo cual los beneficios no justificaron su uso. En las décadas de 1980 y 1990, estudios multicéntricos en Estados Unidos probaron el uso de insulina inyectable u oral como inmunomodulador en el *Diabetes Prevention Trial* (DPT1)¹¹ y en Europa la nicotinamida en el *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT)¹² sin cambios significativos en la prevención de la DM1. La insulina aún es investigada como posible inductora de tolerancia inmunológica. En los últimos 10 años se han realizado no menos de 70 estudios en fase 1-3 dirigidos a modular la respuesta inmune. La población incluida fueron las personas con anticuerpos positivos, de alto riesgo.

A partir de la aprobación del uso de teplizumab (TPB) por la *Food and Drug Administration* (FDA) en personas con riesgo de desarrollar DM1, la Sociedad Argentina de Diabetes ha resuelto comisionar a un grupo de expertos para elaborar una toma de posición al respecto. En este sentido, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el valor predictivo positivo (VPP), la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?
- ¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?
- ¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?



GA: glucemia en ayunas; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Figura 1: Estadios de la diabetes mellitus tipo 1. Adaptado de referencia 13.

¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el VPP, la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?

La caracterización de biomarcadores serológicos que evalúen la autoinmunidad y la disfunción o muerte de las células beta representa una forma eficaz para analizar la progresión de la enfermedad. La positividad de los autoanticuerpos contra las células beta y la combinación de los mismos se consideran las principales estrategias para predecir la progresión a DM1. Existen cinco tipos principales de autoanticuerpos (marcadores de autoinmunidad) contra los islotes: anticuerpos anti-células de los islotes (ICA), autoanticuerpos contra la insulina y su precursor la proinsulina (IAA/PAA), autoanticuerpos contra la isoforma de 65kDa de la glutamato decarboxilasa (GADA), autoanticuerpos contra el antígeno 2 asociado al insulinoma (IA-2A) y autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A)¹⁴.

Distintos estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con DM1 y de la población general con o sin riesgo genético de DM1, revelaron que más del 90% de los niños con DM1 tiene al menos un marcador específico en el momento del diagnóstico, y estos pueden aparecer años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad¹⁵. El primer autoanticuerpo que aparece es IAA/PAA, con un pico de incidencia alrededor de los 12 meses de edad^{16,17}. El 90% del total de los niños con un solo autoanticuerpo específico de islote no progresa a DM1. Sin embargo, la seroconversión a la presencia de dos o más autoanticuerpos (que ocurre en un tiempo promedio de 2,1 años) presenta un riesgo del 84% de DM1 clínica a los 18 años de edad⁵.

Aunque estos marcadores serológicos de autoinmunidad pueden aparecer a cualquier edad, rara vez lo hacen antes de los 6 meses de vida¹⁶. La incidencia máxima de aparición del primer autoanticuerpo contra los islotes es antes de los 3 años de edad. Después de esta edad, el riesgo de desarrollar autoinmunidad hacia los islotes disminuye. Tanto la edad temprana de seroconversión como la positividad para múltiples autoanticuerpos se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM1^{18,19}. En este sentido, se ha demostrado que la progresión a DM1 clínica es más rápida en los niños con positividad de autoanticuerpos contra las células beta antes de los 3 años de edad. Además, Ziegler et al. describieron que la progresión a DM1 a los 10 años de seguimiento, en

niños con un solo autoanticuerpo contra los islotes, fue de aproximadamente el 14,5%, mientras que en niños con múltiples autoanticuerpos contra los islotes fue del 69,7%; por su parte, en niños sin marcadores de autoinmunidad contra los islotes, el riesgo de desarrollar DM1 fue de aproximadamente el 0,4%⁵. Asimismo, los títulos de autoanticuerpos también influyen en el riesgo de progresión; los títulos altos de IAA e IA-2A se asocian con un alto riesgo de progresión en los 5 años posteriores a la aparición del primer autoanticuerpo¹⁵.

En la actualidad, los marcadores serológicos de autoinmunidad (IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A) son los que más relevancia tienen para la estratificación del riesgo. La interrelación entre los factores de riesgo (como ser factores genéticos y ambientales, edad, infecciones y los marcadores serológicos) combinada con la definición de factores nuevos y aún desconocidos, ayudará a predecir el desarrollo de la enfermedad.

¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?

La pesquisa y estadificación de la DM1 en estadios presintomáticos tiene por objetivos la intervención en protocolos de prevención, como así también la implementación de medidas de cuidado precoces con propósitos clínicos.

El riesgo de desarrollar DM1 es del 0,4% en la población general, mientras que en familiares de primer grado de pacientes con DM1 el riesgo es 15 veces mayor (4-8% según el parentesco padres o hermanos, 25% cuando hay múltiples afectados en la familia y 50-70% en el caso de un gemelo idéntico). Este riesgo en familiares de primer grado determina que esta población sea considerada población de alto riesgo, candidata a estudios de predicción en la que se focalizan los programas de prevención.

El período de mayor sensibilidad, con el más alto VPP para la detección de múltiples autoanticuerpos, es de 3 a 6 años²⁰. De acuerdo con las últimas recomendaciones de la ADA (Apéndice, junio de 2023), en los pacientes con anticuerpos positivos se debe evaluar la disglucemia para pronosticar el tiempo de progresión hacia el desarrollo de la DM clínica y referir al paciente a centros especializados para considerar su inclusión en ensayos clínicos de prevención o intervenciones aprobadas para retardar el desarrollo de la DM1²¹.

En relación a los estudios de pesquisa en la población general, los trabajos muestran que tomadas ambas poblaciones (familiares de primer grado

versus población general) la tasa de positividad en la población general es variable, pero más baja que en los familiares de primer grado. Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos positivos anti-isletos en ambas poblaciones puede identificar efectivamente a aquellos que desarrollarán DM1. En tres cohortes evaluadas (Finlandia, Alemania y Estados Unidos), la tasa de progresión desde la seroconversión con más de dos autoanticuerpos positivos fue cerca del 44% a 5 años, del 70% a 10 años y del 84% a los 15 años. Esta progresión fue similar en la población de familiares de primer grado considerados de alto riesgo (cohorte alemana) como en las otras dos cohortes de la población general. Lo determinante es el número de autoanticuerpos positivos que marcan el mayor VPP para la progresión a DM1 (cuando se suman dos o más marcadores serológicos de autoinmunidad). Analizadas las tres cohortes, los predictores independientes de progresión fueron la menor edad de seroconversión (menor a 3 años), la presencia del genotipo de riesgo (DR3/DR4-DQ8), el sexo femenino y la positividad para más de tres autoanticuerpos.

A pesar de estos resultados, y del énfasis en la prevención, el costo de los estudios de pesquisa y la falta de programas de predicción en nuestro medio requieren priorizar los esfuerzos en la población de mayor riesgo: familiares de primer grado de pacientes con DM1 que, por otra parte, es la población al alcance del sistema de salud que atiende a las personas con DM.

El otro campo de estudio es la identificación temprana como parte del cuidado clínico. Se ha establecido que el monitoreo de la disglucemia y el seguimiento de individuos de alto riesgo pueden reducir las tasas de CAD en el momento del debut en el estadio 3. Varios estudios muestran la reducción de episodios desde un 25% a un 4-6% en la población con diagnóstico en estadio de prediabetes¹⁰. Además de la prevención de la CAD al debut y el menor número de días de internación, se comprobó la asociación del efecto del control glucémico temprano con potencial impacto a largo plazo para reducir la HbA1c, la preservación del péptido C por un período de tiempo más prolongado, un menor número de hipoglucemias y un menor riesgo de complicaciones²². El *Type 1 Diabetes Trial Net Study Group* postula que, dado que el número de familiares de DM1 comparado con la población general es pequeño, puede proponerse la pesquisa en este grupo ya que el agregado del costo al sistema de salud no sería excesivo²³. De este modo, proponen

agregar la pesquisa en familiares de primer grado como parte de los estándares de cuidado clínico, incluyendo un test de riesgo genético elaborado con varios componentes: historia familiar, genotipificación, factores clínicos y determinación de anticuerpos que mejora la sensibilidad diagnóstica.

¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?

TPB es un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente al correceptor CD3 de los linfocitos T y su unión bloquea la función de estas células reduciendo el daño autoinmune. El tratamiento con TPB es una terapia que modifica el curso natural de la DM1 y retrasa la aparición de sus síntomas clínicos.

El desarrollo de TPB tiene como origen el anticuerpo monoclonal murino OKT3, el cual se une específicamente al correceptor CD3 que se expresa en la superficie celular de todas las subpoblaciones de linfocitos T maduros humanos²⁴. En la década de 1980 surgió la idea de que el uso de anticuerpos anti-CD3 podría mejorar situaciones como el rechazo de aloinjertos donde los linfocitos T juegan un rol central. Así, el empleo terapéutico del anticuerpo OKT3 resultó efectivo para el tratamiento del rechazo agudo del aloinjerto renal proveniente de donantes cadavéricos²⁵. De esta manera, OKT3 fue el primer anticuerpo autorizado para uso terapéutico en humanos.

Asimismo, durante la mitad de la década de 1990, se comprobó exitosamente la hipótesis de que la administración de OKT3 prevenía o inducía la remisión de la DM1 en modelos murinos experimentales de la enfermedad por agotamiento de los linfocitos T autorreactivos. En el primer reporte sobre la reversión de la DM1 en un modelo de DM autoinmune (ratón NOD), se observó que OKT3 era más efectivo cuando se lo administraba en el momento de la aparición de la hiperglucemia y no en estadios prediabéticos, sugiriendo que el anticuerpo anti-CD3 actúa sobre las células efectoras presentes durante la aparición de la enfermedad²⁶.

El empleo clínico de OKT3 (anticuerpo monoclonal de la clase IgG2a) fue posteriormente limitado por la aparición de efectos secundarios similares a los de un síndrome gripal, el cual se debía a la interacción cruzada entre OKT3 y el complejo TCR/CD3 en la superficie celular causando que el linfocito T libere citoquinas (p. ej., TNF α , INF γ , etc.). Empleando técnicas de biología molecular, surgió TPB, la versión humanizada de OKT3, que mantie-

ne la especificidad por el CD3, pero con cambios de aminoácidos (Ala en las posiciones 234 y 235)²⁷.

Algunos estudios clínicos iniciales con TPB fueron prometedores. La administración de una única dosis elevada de TPB (*Immune Tolerance Network ITN007A1 study group*) mostró una alta frecuencia de efectos adversos que interrumpieron el reclutamiento de un mayor número de individuos con reciente diagnóstico de DM1. No obstante, los únicos seis pacientes tratados de este estudio fueron estudiados durante 5 años posteriores a la inyección de TPB, concluyendo que el tratamiento atenuaba la pérdida de la producción de insulina por 2 años y se preservaba la secreción de insulina hasta 5 años postratamiento²⁸.

El estudio *An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes*, sobre el que se basó la FDA para la aprobación del TPB²⁹, consiste en un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD3 -TPB- con el objetivo de determinar el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico clínico de la DM1 en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Los criterios de inclusión fueron: familiares de primer grado no diabéticos de pacientes con DM1, edad ≥ 8 años y alto riesgo de desarrollar DM clínica (dos o más autoanticuerpos y evidencia de disglucemia durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, PTOG).

Se randomizaron 76 personas en relación 1:1 (44 en la rama TPB y 32 en la rama placebo). Se realizó la infusión de TPB a dosis creciente o placebo durante 14 días en un único ciclo de infusión, y posteriormente se efectuaron las evaluaciones glucémicas cada 3 meses y 6 meses.

En cuanto a la eficacia: 1) 19 (43%) de los 44 participantes que recibieron TPB y 23 (72%) de los 32 que recibieron placebo desarrollaron DM1; 2) la mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo TPB y de 24,4 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,41; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22 a 0,78; p bilateral=0,006); 3) el mayor efecto del tratamiento con TPB se encontró en el primer año.

Dentro de los efectos adversos, se destacó la linfopenia (con un nadir en el día 5 y una resolución en el día 45 posinfusión). Sin embargo, las tasas de infecciones fueron similares en ambas ramas. Otro efecto adverso significativo fue la reacción en el sitio de inyección, y no significativo, fiebre, dolor de cabeza, *rash* cutáneo, mialgias y aumento de transaminasas hepáticas.

Al analizar la eficacia por subgrupos, se identificó que: 1) la presencia de HLA-DR4 y la ausencia de HLA-DR3 se asociaron con respuestas más sólidas al TPB; 2) la respuesta a TPB en comparación con el placebo fue mayor entre los participantes ZnT8A negativos; 3) la respuesta a TPB también fue mayor entre los participantes cuyos niveles de péptido C en la PTOG estaban por debajo de la mediana al inicio.

Los autores del estudio reconocen una serie de limitaciones, entre las que se destacan:

- La cohorte fue relativamente pequeña y el poder estimado limitado.
- Los participantes eran familiares de pacientes con DM1, y se sabe que estos hallazgos serán aplicables mayormente a personas que no tienen familiares de primer grado con DM1 y que parecen estar en riesgo de DM1.
- Aunque reflejó la incidencia conocida de la enfermedad, la población del estudio se compuso en su mayoría de participantes blancos no hispanos.
- El fármaco se administró en un solo curso y, aunque la dosificación repetida puede proporcionar beneficios adicionales y atraer a más personas con la enfermedad activa o prolongar el efecto terapéutico, esta estrategia no se probó en este ensayo.
- No se evaluó el desarrollo potencial de anticuerpos contra el TPB.

Significancia del estudio

Numerosos estudios en desarrollo en la población de riesgo (familiares de primer grado) muestran resultados prometedores con intervención (TPB) en el estadio 2 de la DM1. La reciente actualización de la ADA recomienda que el uso de TPB podría ser "considerado en individuos seleccionados" de ≥ 8 años en estadio 2 de DM1. El manejo y la intervención deben estar a cargo de personal entrenado en esta medicación, así como también de instituciones apropiadas¹.

La aprobación por parte de la FDA del empleo de TPB dio lugar a la primera intervención terapéutica que retarda la aparición de los signos clínicos de un desorden autoinmune, la DM1 en este caso. De esta manera, es probable también que los avances en su administración faciliten el desarrollo de tratamientos para inhibir, retardar o prevenir otras condiciones autoinmunes similares a la DM1 en sus mecanismos de acción, como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple, entre otras.

Cuando las inmunoterapias capaces de detener la progresión de la enfermedad sean aprobadas por las autoridades regulatorias y los costos económicos de los programas de *screening* sean optimizados, se

espera que en un futuro el *screening* en la población general se implemente en muchas regiones²⁰.

Por otra parte, otra acción farmacológica del TPB en investigación es la efectividad como protector de la célula beta en pacientes con DM1 de reciente debut. Últimamente se publicó el análisis integrado de los resultados obtenidos de cinco ensayos clínicos que incluyeron 609 pacientes en estadio 3 (375 pacientes que recibieron TPB y 234 pacientes controles)³⁰. El resultado primario del análisis integrado reflejó una mejora significativa en los niveles de péptido C, y postestimulación después de uno o dos ciclos de TPB en el año 1 (aumento promedio 0,08 nmol/L; $p < 0,0001$) y en el año 2 (aumento promedio 0,12 nmol/L; $p < 0,0001$). Asimismo, el resultado del uso de insulina exógena mostró reducciones generales de 0,08 ($p = 0,0001$) y 0,10 unidades/kg/día ($p < 0,0001$) en los años 1 y 2, respectivamente. Este análisis

comprobó que los eventos adversos más comunes fueron linfopenia, erupción cutánea y dolor de cabeza, la mayoría de los cuales ocurrió durante y después de las primeras semanas de la administración de TPB y generalmente se resolvieron sin intervención. Por su parte, el estudio de fase 3 *PROTECT*, realizado en pacientes de 8 a 17 años randomizados para recibir TPB o placebo dentro de las 6 semanas posteriores al debut, demostró que la infusión con TPB durante 12 días en dos cursos fue efectiva en la preservación de célula beta evaluada por el dosaje de péptido C bajo estímulo a las 78 semanas³¹. Sin embargo, variables secundarias de impacto clínico (como las dosis de insulina requeridas por los pacientes, el nivel de HbA1c, el tiempo en rango de glucosa y los eventos de hipoglucemia) no mostraron cambios significativos entre la rama con placebo versus TPB. Esta línea se mantiene en el campo de la investigación.

CONCLUSIONES DE LA TOMA DE POSICIÓN

- Es posible la predicción de la DM1 con un alto VPP en aquellos pacientes con dos o más autoanticuerpos positivos.
- La población de riesgo la constituyen los familiares de primer grado de pacientes con DM1, aunque representan el 10% de quienes debutarán con la enfermedad; el 90% restante proviene de la población general.
- No hay estudios sobre los costos de predicción de la DM1, considerando que la positividad será del 2 o 3% en familiares de primer grado.
- TPB, un anticuerpo monoclonal anti-CD3, es la primera droga aprobada por la FDA para lograr

un retraso en la aparición de la DM1 clínica desde la prediabetes tipo 1. Esta aprobación se basó en un solo estudio clínico de fase 2.

- No hay estudios de costo-efectividad sobre la utilización de TPB en pacientes identificados en fase 2.
- La predicción en familiares de primer grado o en la población general como política de salud pública, no constituyen en la actualidad una recomendación universal. Sin embargo, la población considerada de riesgo para estudios de predicción son los familiares de primer grado de pacientes con DM1.
- Sí puede recomendarse la utilización del TPB en casos individuales, cuando estos pacientes sean identificados en estadio 2 de prediabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gaglia JL, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, et al; American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Supp-1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
2. Malik FS, Sauder KA, Scott I, et al. Trends in glycemic control among youth and youth adults with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2022;45:285-294. doi: 10.2337/dc21-0507.
3. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. T1D Exchange and DPV Registries. Longitudinal changes in continuous glucose monitoring use among individuals with type 1 diabetes: international comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1DExchange Registries. *Diabetes Care* 2022; 43:e1-e 2. doi: 10.2337/dc19-1214.
4. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
5. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309:2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
6. Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia* 2013;56:1919-1924. doi: 10.1007/s00125-013-2960-7.
7. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll KA, Jacobsen L, Craig ME, Haller MJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022 Dec;23(8):1175-1187. doi: 10.1111/pedi.13410.
8. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, Hagopian W, Vatish M, Bender-Samuel O, Snape MD, Todd JA. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science* 2021 Jul 30;373(6554):506-510. doi: 10.1126/science.abi4742.
9. Greenbaum CJ. A key to T1D prevention: screening and monitoring relatives as part of clinical care. *Diabetes* 2021 May;70(5):1029-1037. doi: 10.2337/db20-1112.

10. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012 Jun;13(4):308-13. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x.
11. Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 1:619-22.
12. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004 Mar 20;363(9413):925-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
13. Regnell SE, Lernmark A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1370-1381. doi:10.1007/s00125-017-4308-1
14. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15:18-25. doi: 10.1111/pedi.12188.
15. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808-13. doi: 10.2337/dc14-2426.
16. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.
17. Winkler C, Jolink M, Knopff A, Kwarteng NA, Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Age, HLA, and sex define a marked risk of organ-specific autoimmunity in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(9):1684-1691. doi: 10.2337/dc19-0315.
18. Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:1937-43. doi: 10.1007/s00125-012-2472-x.
19. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926-36. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3.
20. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022. Disponible en: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al; American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Supp 1):S41-S48. doi: 10.2337/dc23-S003.
22. Mazarello-Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, Chesters H, Charalampopoulos D, Dunger DB, Viner RM, Stephenson TJ. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2019 Aug;20(5):494-509. doi: 10.1111/pedi.12850.
23. Sims EK, Geyer S, Johnson SB, et al. Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Who is enrolling? The path to monitoring Type 1 Diabetes Trial Nets Oathway Prevention. *Diabetes Care* 2019;42:2228-2236. doi: 10.2337/dc19-0593.
24. Kung P, Goldstein G, Reinherz EL, Schlossman SF. Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science* 1979 Oct 19;206(4416):347-9. doi: 10.1126/science.314668.
25. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985 Aug 8;313(6):337-42. doi: 10.1056/NEJM198508083130601.
26. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, Bach JF. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:123-127. doi: 10.1073/pnas.91.1.123.
27. Herold KC, Bluestone JA, Montag AG, Parihar A, Wiegner A, Gress RE, Hirsch R. Prevention of autoimmune diabetes with nonactivating anti-CD3 monoclonal antibody. *Diabetes* 1992 Mar;41(3):385-91. doi: 10.2337/diab.41.3.385.
28. Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W, Gottlieb P, Sayre P, Bianchine P, Wong E, Seyfert-Margolis V, Bourcier K, Bluestone JA; Immune Tolerance Network IT-N007AI Study Group. Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol* 2009 Aug;132(2):166-73. doi: 10.1016/j.clim.2009.04.007.
29. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodríguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalkian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 15; 381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586.
30. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves b-cell function. *Diabetes Care* 2023;46(10):1-9. doi: 10.2337/dc23-0675.
31. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023 Oct 18. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.

Fe de erratas

En el Vol. 57, N° 2, págs. 75-83, en el trabajo: *Relación entre el Finnish Diabetes Risk Score, glucemia en ayunas y hemoglobina A1c*, involuntariamente se omitió mencionar como autor al Dr. Carlos Javier Buso, Coordinador del Grupo de Trabajo en Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

En el Vol. 57, N° 2, págs. 84-94, en el trabajo: *Validación de clasificaciones de pie diabético en Argentina* por un error de imprenta no se publicaron los porcentajes de las referencias del Gráfico 1. Los faltantes son: Desconocido (18%); Corte de uñas, cuerpo extraño en el calzado, caminar descalzo (30%).