

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto de 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



- **EDITORIAL**
Educación nutricional como abordaje prioritario para el control glucémico posprandial
- **IN MEMORIAM**
Juan José Gagliardino
- **TRABAJOS ORIGINALES**
Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1
Crisis hiperglucémicas en adultos mayores: estudio descriptivo en un hospital universitario de Latinoamérica
- **REVISIÓN**
Autofagia y riñón graso en obesidad y diabetes mellitus tipo 2
- **RECOMENDACIONES**
Recomendaciones sobre la indicación de dietas bajas en carbohidratos en personas con diabetes mellitus
- **DOCUMENTO DE POSICIÓN**
Guía práctica sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa
- **ESPECIAL DIABETES**
La diabetes de Borges



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

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. Alicia Jawerbaum. Investigadora Principal del CONICET; Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (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. Guillermo Alzueta. Médico especialista jerarquizado en Clínica Médica y Endocrinología, calificación agregada en Diabetes por el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Pablo Javier Avila. Médico especialista en Medicina Interna; Médico de Planta de la Sección Crónicos Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza, Argentina.

Dr. Luis Biliato. Médico Diabetólogo, Área de Salud Maipú, Hospital Del Carmen, OSEP, Mendoza, Argentina.

Dr. Guillermo De Marziani. Médico especialista en Medicina Interna (UBA), Nefrología y Medio Interno (UBA), Magister en Diabetes (USAL); Médico de Planta del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Victoria Dicatarina Losada. Médica especialista en Medicina Interna (UBA), especializada en Diabetología, Pie diabético y Cicatrización de Heridas; Médica a cargo del consultorio de Pie Diabético y Heridas del Hospital Nacional Dr. Baldomero Sommer, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Guillermo Dieuzeide. Médico, Doctor en Medicina (UBA), especialista en Endocrinología y Diabetes, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Cristina Faingold. Jefa del Servicio de Endocrinología Dr. César Milstein; Directora asociada de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA); Médica de Planta, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Claudia Folino. Médica especialista en Medicina Interna (UBA-Lanari) y en Nutrición (UCA); Médica en la Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favalaro Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Laura Gaette. Médica Pediatra especialista en Nutrición; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Docente de la Carrera de Médico especialista en Nutrición Infantil (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Luis Grosembacher. Médico Endocrinólogo; Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Susana Gutt. Médica especialista en Nutrición; Maestría en Educación; Jefa de Trabajos Prácticos Cátedra de Nutrición UDH Italiano; Médica asociada de la Sección Nutrición, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Elizabeth Herrera. Médica especialista en Medicina Interna (UNT); Nutricionista y Diabetóloga (Universidad Fa-valor); Docente Universitario pre y posgrado (UNT/USPT); experta en Tecnología en Diabetes (SAD); Coordinadora de la Unidad Cardio-reno-metabólica, Instituto de Cardiología de Tucumán, Tucumán, Argentina.

Dra. Valeria Hirschler. Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Estadística para Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Instituto de Cálculo (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lorena Lequi. Médica especialista en Clínica Médica, Máster en Factores de Riesgo Cardiovascular, Universidad de Barcelona; Maestría en Diabetes y Nutrición (UCC); Codirectora de Mains Bleues, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

Dr. Guillermo Marcucci. Médico especialista en Clínica Médica, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.

Dra. Julieta Méndez. Médica especialista universitaria en Medicina Interna y en Nutrición, especializada en Diabetes, docente adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Verónica Ojeda Heredia. Médica especializada en Diabetes (SAD); especialista Universitaria en Diabetes (UNC); Jefa del Servicio de Diabetes, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

Dra. Claudia Otero. Médica egresada (UBA); especialista en Medicina General, Familiar y Comunitaria; especialista en Nutrición, Magíster en Diabetes; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Vanina Pagotto. Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica; especialista en Estadísticas en Ciencias de la Salud (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lucía Fiorella Poggio. Médica especialista en Medicina Interna (UBA) y en Geriátría (SAGG); Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Graciela Rubin. Médica Cirujana (UNC), especialista en Clínica Médica, experta en Diabetes, Docente universitaria, Córdoba, Argentina.

Dr. Silvio Schraier. Médico especialista Universitario en Nutrición y Diabetes; Docente adscripto de Medicina Interna-Nutrición (UBA); Director de la Carrera de especialización en Nutrición (UBA-sede HIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Miriam Tonietti. Médica Pediatra especialista en Nutrición (UBA), especialista en Nutrición infantil, Magíster en Diabetes; Subdirectora de la Carrera de especialistas en Nutrición Pediátrica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Aldana Trabucchi. Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), IDEHU, CONICET-UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Selva Elizabeth Trejo. Médica especialista en Docencia Universitaria y en Salud Social y Comunitaria; Magíster en Salud Familiar y Comunitaria; Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes, Hospital Regional Dr. R. Carrillo; Directora del Instituto de Estudios e Investigaciones en Enfermería de la Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y Salud, Universidad Nacional de Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina.



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Presidente:

Dr. Martín Rodríguez

Vicepresidenta:

Dra. María Gabriela Rovira

Secretaria:

Dra. Susana Apoloni

Tesorero:

Dr. Edgardo Trinajstic

Prosecretaria:

Dra. María Laura Pomares

Protesorera:

Dra. María Yuma

Vocales Titulares:

Dra. Susana Salzberg

Dra. Carolina Gómez Martín

Dr. Javier Remón

Dr. Rubén Saurral

Dr. Raúl David

Dra. María Marta Curet

Vocales Suplentes:

Dr. Javier Giunta

Dra. Natalia Dascani

Revisores de Cuentas Titulares

Dr. León Litwak

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Graciela Fuente

Dr. Alejandro de Dios

Sociedad Argentina de Diabetes

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

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

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto de 2024 • 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.

Editora: 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 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto de 2024

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

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Mayo-agosto de 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **Educación nutricional como abordaje prioritario para el control glucémico posprandial**

María Isabel Rosón 41

IN MEMORIAN

- **Juan José Gagliardino**

Luis Emilio Flores, Martín Rodríguez 43

TRABAJOS ORIGINALES

- **Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1**

Natalia Presner, Carlos González Infantino 47

- **Crisis hiperglucémicas en adultos mayores: estudio descriptivo en un hospital universitario de Latinoamérica**

Natalia Inés Pasik, Águeda María Comisario, Bernardo Julio Martínez, Javier Alberto Pollan, María Florencia Grande Ratti, Mariana Andrea Burgos, María Paula Russo 58

REVISIÓN

- **Autofagia y riñón graso en obesidad y diabetes mellitus tipo 2**

Abril del Campo, María Calzetta, Josefina Cornejo, Francisca Pita Romero, Francisco Rivera, María Inés Vaccaro, Claudio Daniel González 65

RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones sobre la indicación de dietas bajas en carbohidratos en personas con diabetes mellitus**

Silvina Bilicich, Ana Florencia Comes, Marcela De La Plaza, Laura Gaete, Florencia Miari, Belén Molina, Patricia Palenque, Natalia Presner, Evangelina Sosa, Estrella Menéndez 74

DOCUMENTO DE POSICIÓN

- **Guía práctica sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa**

Isabel Cristina Llanos, María del Carmen Maselli, Silvina Valdez 80

ESPECIAL DIABETES

- **La diabetes de Borges**

José Luís Martí 86

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **Nutritional education as a priority approach for postprandial glycemic control**

María Isabel Rosón 41

IN MEMORIAN

- **Juan José Gagliardino**

Luis Emilio Flores, Martín Rodríguez 43

ORIGINAL ARTICLES

- **Impact of protein, fat and fiber on late postprandial glycemia in people with type 1 diabetes mellitus**

Natalia Presner, Carlos González Infantino 47

- **Hyperglycemic crises in older adults: a descriptive study in a university hospital in Latin America**

Natalia Inés Pasik, Águeda María Comisario, Bernardo Julio Martínez, Javier Alberto Pollan, María Florencia Grande Ratti, Mariana Andrea Burgos, María Paula Russo 58

REVIEW

- **Autophagy and fatty kidney in obesity and type 2 diabetes mellitus**

Abril del Campo, María Calzetta, Josefina Cornejo, Francisca Pita Romero, Francisco Rivera, María Inés Vaccaro, Claudio Daniel González 65

RECOMMENDATIONS

- **Recommendations on the indication of low-carbohydrate diets in people with diabetes mellitus**

Silvina Bilicich, Ana Florencia Comes, Marcela De La Plaza, Laura Gaete, Florencia Miari, Belén Molina, Patricia Palenque, Natalia Presner, Evangelina Sosa, Estrella Menéndez 74

POSITION DOCUMENT

- **A practical guide about oral glucose tolerance test**

Isabel Cristina Llanos, María del Carmen Maselli, Silvina Valdez 80

DIABETES SPECIAL

- **Borges' diabetes**

José Luís Martí 86

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 Sociedad Argentina de Diabetes (SAD, Ciudad de Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre a los que se agregan dos suplementos por ciclo anual. Habitualmente uno de ellos se dedica a congresos y jornadas de la SAD, y el otro a temas de interés particular.

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. Está 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 idioma español con resumen en español e inglés.

La Revista de la SAD fue creada 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 preevaluación 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.

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 <http://www.espanol.equator-network.org>.

En cuanto al estilo de redacción deberán adoptarse las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva ortografía de la lengua española. Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/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, básica, 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 exclusivamente de los autores que utilizarán la misma en sus trabajos.

El Comité Editorial estará integrado por tres directores y un secretario editorial. La actividad del secretario editorial es la única remunerada.

La SAD designará, a través de su Comisión Directiva, los miembros que integren el Comité Editorial de las Publicaciones y Revista de la SAD a

propuesta de una terna de candidatos enviados por el Comité Editorial y/o sugeridos por la Comisión Directiva. La renovación de los miembros deberá ser secuencial cumpliendo un período de 6 años, renovables por un período consecutivo de dos años.

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. Los miembros del Comité Editorial no pueden formar parte de la Comisión Directiva de la SAD.

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.

El Consejo Editorial estará integrado por representantes de los Comités de Trabajo y un representante del CIDEI. Cada Comité de trabajo deberá designar a un miembro por un período de 3 años, renovable por un período consecutivo. Tendrá como principal responsabilidad coordinar la comunicación entre su propio Comité de trabajo, el CIDEI y el Comité Editorial en relación con los trabajos de actualización periódicos de cada área, como así también sugerir temas y autores a invitar para la redacción de artículos de revisión, guías y recomendaciones. El Comité Editorial deberá reunirse (formato presencial, virtual o híbrido) al menos tres veces por año a fin de coordinar y hacer el seguimiento de las tareas del Consejo Editorial, reuniones cuyo contenido deberá quedar registrado en un libro de actas. La labor de la revista será informada anualmente por los miembros del Comité Editorial a la Comisión Directiva, quedando este informe registrado en el libro de actas.

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 tales 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 Conflictos de interés

A los efectos del presente reglamento se define el conflicto de interés cuando un interés de naturaleza secundaria (financiero, académico, labo-

ral) perturba, afecta o incide negativamente al interés primario en el contenido de la publicación (integridad, responsabilidad, derechos de pacientes, seguridad y calidad de datos).

En la presentación de los trabajos para ser evaluados por el Comité Editorial, todos los autores, sin excepción, deben manifestar, en calidad de declaración jurada, la presencia o ausencia de conflictos de intereses, sean de naturaleza aparente, potencial o real.

2.3 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.

Cabe aclarar que la Revista de la SAD sigue las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) por ejemplo en el referente a "Responsabilidades del autor - Conflictos de interés" (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities-conflicts-of-interest.html>).

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 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 estos 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 deberá 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 concluida el proceso de evaluación; asimismo, debe preverse una indicación acerca de la existencia de algún conflicto de intereses que obligara al revisor a excluirse de la evaluación. Se debe dejar asentado en el formulario 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 correcciones de estilo que considere oportunas. La aceptación o rechazo del material enviado a publicación y su fecha de publicación serán informadas oportunamente al autor responsable por correo electrónico.

En aquellos casos en que los evaluadores o el Comité lo estimen pertinente, podrá darse lugar a una solicitud de revisión de trabajos rechazados, cuando el mismo se presente considerando las observaciones realizadas por los revisores o el Comité.

Los trabajos finalmente aceptados y publicados solo podrán ser reproduci-

dos 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 (solo por invitación del Comité Editorial) y comentarios bibliográficos. La evaluación se realizará por revisores designados por el Comité Editorial con anonimización tanto de autores como de revisores.

Deberían consignarse las distintas tipologías, cantidad de caracteres, tipo de tablas, referencias, ilustraciones, figuras, extensiones, etc. (esto debería establecerse con el Comité y el responsable de la edición de las publicaciones y revistas).

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) Objetivos: se debe detallar en forma clara y precisa el objetivo general y debe resumir la meta final a la que apunta una investigación. Se centra en el propósito global y el objeto principal de estudio y le da orientación a todo el proyecto. Los objetivos específicos se derivan del objetivo general. Son metas más concretas que permitirán alcanzar el objetivo general. Se sugiere que no sean más de cuatro. Es importante que cada uno indique un propósito específico, deben ser concretos, acotados y realizables. 3) Materiales y métodos: indicación de la información disponible al momento de escribirse el trabajo, pormenorizado de tal manera que permita su reproducción (puede citarse la referencia donde debe constar los detalles requeridos); además de la información técnica, deben enumerarse las herramientas estadísticas utilizadas. 4) 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. 5) 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. Se debe considerar la descripción de la contribución de cada autor al trabajo. 6) 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 de este. 7) Conflicto de intereses: incluir las declaraciones de cada uno de los autores mediante sus siglas; si ninguno de ellos las posee, puede incluir la siguiente frase o similar: "Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación con esta publicación".

3.2.2. Comunicaciones breves

Se refieren a la 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 estructura tendrá las siguientes características: 1) Resumen en castellano y en 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 1400 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 debe incluir más de 15 citas, respetando las instrucciones señaladas.

3.2.3. Presentación o informe de casos

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, debería

contar con los siguientes tramos: a) Introducción, b) Caso/s propiamente dicho, c) Discusión. En todos los casos deben tenerse presente las pautas de protección de datos personales y sensibles de los pacientes participantes.

Se refiere a la presentación de pacientes o serie de pacientes con una enfermedad inusual o con un cuadro clínico poco frecuente, cuya descripción tenga importancia en la práctica diabetológica y cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: a) Efectos secundarios o interacciones adversas aún no comunicados o inusuales, relacionados con medicamentos; b) Presentación inusual de una enfermedad; c) Nuevas asociaciones o variaciones en el proceso de una enfermedad; d) Presentación, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad nueva o emergente; e) Una asociación inesperada entre enfermedades o síntomas; f) Un evento inesperado observado en el curso clínico de una enfermedad o en su tratamiento; g) Resultados o hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o de un efecto adverso. La estructura será similar a la de las Comunicaciones breves.

Para ser considerado autor de una presentación de caso clínico es necesario haber contribuido con la idea, la elaboración intelectual, redacción y revisión del informe. La atención del paciente que se presenta no constituye un criterio de autoría. Puede dejarse constancia de ello en Agradecimientos.

Nota: tanto en Comunicaciones breves como en Presentación de casos, los editores podrán decidir la inclusión en la versión impresa solo del resumen y del abstract del manuscrito.

3.2.4. 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.

3.2.5. 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.

Los Consensos, Guías y Recomendaciones:

- Deberán ser propuestos desde los estamentos orgánicos de la Sociedad, en este caso el DEI, con el aval de Comisión Directiva, para definir las prioridades y constituir los grupos de trabajo.

- En caso de originarse en los Comité de Trabajo, estos deberán contar con la autorización y supervisión del DEI y de la Comisión Directiva.

- Para su publicación y difusión, además de la revisión habitual por pares, deberán contar con la aprobación de los organismos correspondientes de la Sociedad.

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. 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" que se puede obtener a través de la página de la Biblioteca en Internet: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lisweb.pdf>

• Ejemplo 1 (revista): Relacione 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].

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>

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 además insertadas o colocadas en el cuerpo de texto. El archivo deberá tener formato JPG en la mejor resolución posible. Evite la utilización de fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información indicada. Los titulares y las explicaciones detalladas en las ilustraciones forman parte de las leyendas o epígrafes de las figuras y no de las ilustraciones mismas.

Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (a 300 dpi, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). 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 pegada en su reverso 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 de 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 deben haber 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, tiene que 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>.

Educación nutricional como abordaje prioritario para el control glucémico posprandial

Nutritional education as a priority approach for postprandial glycemic control

La terapia nutricional y la educación constituyen pilares indiscutibles del tratamiento de la diabetes. Aunados bajo el concepto de “educación nutricional”, impartida por profesionales especializados en el tema, aportan una herramienta fundamental para el logro de los objetivos terapéuticos y, simultáneamente, constituyen una estrategia de prevención no solo de complicaciones de la enfermedad, sino para evitar la adquisición de patrones alimentarios perjudiciales que compliquen el logro de los objetivos propuestos.

Desde hace años, la baja variabilidad glucémica constituye uno de los blancos terapéuticos dado que las características de las excursiones glucémicas posingesta son factores predictores del desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad¹. En este sentido, los períodos posprandiales son un foco de atención.

Una de las formas de mejorar la respuesta glucémica posprandial es a través del conteo de carbohidratos, que le permite al paciente establecer la dosis de insulina prandial necesaria para controlar la curva glucémica posingesta inmediata². Una de las críticas que históricamente se le realizó a este método es que, al brindar flexibilidad dietaria, se favorece el aumento del peso corporal. Sin embargo, si esta técnica es adecuadamente aplicada -en el marco de un plan de alimentación individual que contemple las necesidades específicas de cada individuo- y acompañada de educación nutricional frecuente y continua, se evita que los pacientes realicen cambios desfavorables en la composición de su dieta.

El uso de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa³ demostró que en algunos pacientes que aplicaban correctamente el conteo de carbohidratos, las excursiones glucémicas posprandia-

les continuaban existiendo. Por tal motivo, recientemente surgió la evidencia de que el consumo de cierta cantidad de grasas y proteínas también ejercería un rol relevante en la glucemia posprandial tardía⁴, incluso ya existen varias estrategias de insulinización que proponen considerar insulina adicional ante este tipo de ingestas⁵⁻⁹.

Si bien la baja variabilidad glucémica constituye un importante objetivo terapéutico, su logro no puede ser a cualquier precio. Aunque existan estrategias de insulinización más o menos efectivas para el control de dichos eventos hiperglucémicos tempranos y tardíos, no puede perderse de vista la calidad nutricional de las ingestas.

En este sentido, la educación nutricional hacia la elección prioritaria de alimentos densos en nutrientes, ricos en fibra y lo menos procesados posible debe ser defendida, implementada y continuada a lo largo de todo el acompañamiento terapéutico de cada paciente, incluso su ejecución debe reforzarse antes del establecimiento de potenciales modificaciones de las estrategias de insulinización cuando la hiperglucemia posprandial, por comidas excesivas en nutrientes y bajas en fibra, evidencie la necesidad de modificaciones en la terapéutica farmacológica.

En el artículo *“Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1”*¹⁰, que surgió del análisis estadístico de datos de 855 registros alimentarios y glucémicos pertenecientes a 65 pacientes adultos, se evidencia el efecto de cierta cantidad de proteínas como factor predictor del doble de riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía en más de 70 mg/dl respecto de la preprandial. Asimismo, la ingesta de cierta cantidad de grasas también manifestó una tendencia ha-

cia un mayor riesgo de hiperglucemia posprandial tardía, aunque sin alcanzar significancia estadística.

En este escenario parecería pertinente, antes de recomendar dosis adicionales de insulina, jerarquizar la educación nutricional como abordaje terapéutico en lo que respecta a la selección de alimentos en cantidad y calidad adecuadas, y enfatizar la recomendación de una ingesta de por lo menos 6 g de fibra por comida, que demostró un 42% menos de

probabilidad de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl respecto de la preprandial.

Es de destacar el aporte de estos trabajos observacionales que nos permiten ampliar las acciones a llevar a cabo en el ámbito de la Educación Nutricional.

Dra. María Isabel Rosón

Doctora de la UBA, Área Nutrición

División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín

BIBLIOGRAFÍA

1. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23(12):1830-4. doi: 10.2337/diacare.23.12.1830.
2. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2146-51. doi: 10.2337/dc11-0567.
3. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spectr* 2008; 21 (2):134-137. doi: 10.2337/diaspect.21.2.134.
4. Hooper J. Beyond insulin to carb ratio. The impact of dietary fat and protein on postprandial glycemia and implications for mealtime dosing in patients with type 1 diabetes. UNC 2019. doi: <https://doi.org/10.17615/rs4s-4x46>.
5. Evert AB. Factors beyond carbohydrate to consider when determining mealtime insulin doses: protein, fat, timing, and technology. *Diabetes Spectr* 2020;33(2):149-155. doi: 10.2337/ds20-0004.
6. Kaya N, Kurtoglu S, Gökmen Özel H. Does meal-time insulin dosing based on fat-protein counting give positive results in postprandial glycaemic profile after a high protein-fat meal in adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2020;33(3):396-403. doi: 10.1111/jhn.12711.
7. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38(6):1008-15. doi: 10.2337/dc15-0100.
8. Krebs J, et al. The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet: A randomized cross-over trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018;20(10):2486-2489.
9. Paterson MA, et al. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2019; 36(12):1585-1599.
10. Presner N, González-Infantino C. Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Soc Arg Diab* 2024;58(2):47-57.

IN MEMORIAM

Juan José Gagliardino (9/7/1938-13/5/2024)

Luis Emilio Flores



La Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) me convocó para escribir unas líneas para honrar la trayectoria y el legado que nos dejó con su partida el Dr. Juan José Gagliardino, Juanjo, o simplemente “el Doc,” como solíamos llamarlo con cariño y respeto en el laboratorio, pero no quisiera caer en la simple transcripción de su extenso currículum. Muy por el contrario, me propuse transmitir al menos una parte de lo que sentimos quienes lo conocimos en profundidad y aprendimos con los años a valorarlo y respetarlo, no solo desde un plano profesional, científico y académico, sino también, y tal vez más importante, humano.

Además de haber alcanzado el grado de Investigador Superior Emérito del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Profesor Consulto de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Plata (UNLP), Presidente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICPBA), Maestro de la Diabetología Argentina, Medalla Bernardo Houssay, Ciudadano Ilustre de la Ciudad de La Plata y de haber logrado algunos otros títulos que se me están escapando, Juanjo fue mi director, mi consejero, mi compañero y amigo, y un modelo a imitar por su dedicación al trabajo, su pasión por la investigación diabetológica, sus cualidades docentes, su vocación de servicio y, sobre todo, por su calidad y sensibilidad humana.

El Doc fue un estudioso de la Endocrinología y su profundo saber le permitió siempre prever las temáticas que serían importantes para el desarrollo de la Diabetología. Si hubo algo que lo caracterizó fue que defendía sus opiniones de manera frontal y apasionada, características que lo llevaron a enfrentarse en muchas oportunidades con personas y estructuras que le generaron más de un dolor de cabeza, aunque esto jamás lo hizo abandonar sus convicciones.

Lo conocí hace unos 30 años, cuando cursaba

las últimas materias de la Carrera de Bioquímica y debía decidir si me dedicaría a la Bioquímica Clínica o a la Investigación Científica. Una mañana de 1994, Oscar R. Rebolledo me invitó al Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA) para que hablara con su Director, y fue allí cuando conocí al Dr. Gagliardino, quien me explicó con claridad y paciencia la importancia de la investigación básica y aplicada en diabetes. Desde ese momento trabajamos juntos en una relación que inicialmente fue de mentor-discípulo y que fue mutando con el tiempo. Sin embargo, y pese a haber logrado mi independencia, nunca pude dejar de tratarlo de “Usted” y siempre procuré discutir con él e incorporar sus acertados consejos en cada proyecto científico que inicié.

Juanjo nació y estudió en la Ciudad de La Plata, donde obtuvo su título de Doctor en Medicina de la UNLP en 1962, apoyándose tanto en su enorme fe cristiana como en su habilidad con el acordeón a piano, que le permitió contribuir a la economía familiar y así colaborar con el esfuerzo que realizaban tanto su madre, una vasca dedicada al cuidado de la familia, como su padre, que durante el día trabajaba como zapatero y por la noche como empleado telefónico. Encontró en “Pichi” a su compañera incondicional y a la madre de sus hijos, Gabriel y Ana, quienes heredaron su pasión por la Medicina y le regalaron siete nietos con los que disfrutó cada uno de sus momentos libres.

Como se menciona en cualquier reseña sobre su extensa y prolífica carrera científica, sus primeros pasos como investigador los dio bajo la dirección del Dr. Ricardo Rosendo Rodríguez, uno de los discípulos directos del Dr. Bernardo Houssay y, en 1977, junto con sus dos grandes amigos, Rodolfo Hernández y Oscar R. Rebolledo, creó el CENEXA (UNLP-CONICET), un centro dedicado a la investigación básica y aplicada en diabetes del que fue su director por más de tres décadas.

Allí desarrolló su exitosa carrera científica y publicó cientos de artículos en revistas internacionales, capítulos y libros, y dirigió una veintena de tesis doctorales. Esta frondosa carrera hizo posible que se erigiera como uno de los máximos referentes argentinos y latinoamericanos de la Diabetología, hecho que le permitió que lo invitaran a dictar conferencias en innumerables congresos y reuniones científicas alrededor del mundo, recibir numerosos premios y distinciones, e incorporarse como Miembro Extranjero de diversas academias de medicina latinoamericanas.

En paralelo a su tarea de investigador, se desempeñó en la docencia universitaria en la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas (UNLP), donde se jubiló como Profesor Titular y Director del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Además, fue director y docente de diferentes carreras de posgrado en Argentina y Estados Unidos. Su entusiasmo y dedicación por la docencia lo llevó a crear el Centro Bernardo A. Houssay, un sitio destinado a educar personas con diabetes y a capacitar educadores, donde implementó lo aprendido en su estadía en el *Hagedorn Research Institute* de Dinamarca, e incorporó las ideas de Michael Berger y Jean-Philippe Assal, dos grandes maestros de la educación diabetológica.

Juanjo fue un apasionado de su trabajo y solo la pandemia de 2020 le impidió concurrir diariamente al CENEXA, su verdadero lugar en el mundo. Aunque durante el aislamiento continuó con su tarea de manera virtual, paulatinamente su salud comenzó a deteriorarse, y hoy debemos decirle adiós con los ojos vidriosos, producto de la profunda admiración y afecto que despertó en quienes lo conocimos y nos formamos profesionalmente a su lado.

Esta reseña, que narra algunos de los múltiples logros académicos y científicos alcanzados por el Dr. Gagliardino, demuestra que ha dejado una huella imborrable en la Diabetología argentina y latinoamericana. Es nuestro deber levantar su guante y honrar su memoria trabajando duro para seguir brindando aportes significativos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes, tal como fue su motivación permanente.

Con el Dr. Gagliardino se va uno de los grandes Maestros de la Diabetología Argentina. ¡Chau Doc, te vamos a extrañar!

Dr. Luis Emilio Flores

CENEXA

(UNLP-CONICET- FCM- CEAS CICPBA)

Juan José Gagliardino (9/7/1938-13/5/2024)

Martín Rodríguez

Con profundo pesar, la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) lamenta el fallecimiento del Prof. Dr. Juan José Gagliardino, una figura prominente en el campo de la Diabetología tanto a nivel nacional como internacional. A través de este *In Memoriam*, rendimos homenaje a su inquebrantable dedicación, a su pasión por la investigación y a su inigualable capacidad para transmitir conocimientos y entusiasmo.

El Dr. Gagliardino nació en La Plata el 9 de julio de 1938, hijo único de una familia humilde. A pesar de las adversidades económicas, cursó sus estudios secundarios en el Colegio Nacional y tiempo después asistió a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), donde se graduó de Doctor en Medicina en 1962. Su carrera académica y científica, en la que alcanzó la máxima categoría (Investigador Superior) en el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), estuvo marcada por un incesante compromiso con la investigación en diabetes, un campo al que dedicó su vida profesional.

Realizó su tesis doctoral bajo la dirección del Prof. Dr. Ricardo Rosendo Rodríguez, investigando el efecto del glucagón sobre la masa de los islotes pancreáticos. Su talento y dedicación le valieron numerosas becas internacionales que le permitieron realizar estancias posdoctorales en instituciones de renombre como el *Hospital for Sick Children* en Toronto (Canadá), el *Zentrum für Innere Medizin* en Ulm (Alemania), el *Hagedorn Research Institute* en Copenhage (Dinamarca) y el NIH en Bethesda (Estados Unidos).

En 1977, junto con los Dres. Rodolfo Hernández y Oscar R. Rebolledo, fundó el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), una institución de doble dependencia UNLP-CONICET dedicada a la investigación en diabetes. Bajo su dirección durante 37 años, el CENEXA

se consolidó como un referente en la investigación básica y aplicada, produciendo más de 300 artículos científicos publicados en prestigiosas revistas nacionales e internacionales. Bajo su tutela, numerosos investigadores completaron sus tesis doctorales.

El Dr. Gagliardino también tuvo una destacada carrera docente en la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, donde llegó a ser Profesor Titular de la Catedra de Fisiología y Física Biológica, y alcanzó la distinción de Profesor Consulto y Profesor Emérito de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Su entusiasmo por la docencia se extendió a la educación de posgrado y a la formación continua de profesionales a través de la Escuela de Graduados de la SAD y del Programa DIFAR, en colaboración con la Universidad de Indiana.

Un aspecto notable de su carrera fue su compromiso con la educación de personas con diabetes. Inspirado por su experiencia en el *Hagedorn Research Institute*, implementó en Argentina un programa de educación para personas con diabetes y factores de riesgo cardiovascular. En 1993 fundó el Centro de Educación Terapéutica Bernardo A. Houssay (CBAH), que ha capacitado a educadores y pacientes, evaluando objetivamente el impacto de la educación en la calidad de atención y bienestar de los pacientes.

Su labor en la investigación aplicada fue igualmente impresionante. Lideró estudios sobre la prevalencia de la diabetes y la obesidad, la calidad de la atención, la economía de la diabetes y el impacto psicológico de la enfermedad. En 2001 creó la Red QualiDiab, un registro voluntario en el que tuvo el placer de trabajar desde su inicio que facilita conocer y mejorar la realidad nacional y regional en cuanto a la atención de la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular.

Durante toda su carrera, el Dr. Gagliardino

recibió numerosos reconocimientos, incluyendo su incorporación como Miembro Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Colombia y Uruguay, el título de Ciudadano Ilustre de la Ciudad de La Plata, el reconocimiento como Maestro de la Diabetología Argentina y la Medalla Bernardo Houssay en 2022 durante el XXIII Congreso Argentino de Diabetes. Su legado científico y educativo perdurará a través de sus publicaciones, sus discípulos y los programas que desarrolló y lideró.

En el ámbito personal, el Dr. Gagliardino era un hombre de familia, casado con su inseparable compañera "Pichi", con quien tuvo dos hijos y de ellos, el regalo de siete nietos. Amante del acordeón y ferviente seguidor del club de fútbol Gimnasia y Esgrima de La Plata, disfrutó y sufrió con ellos cada partido.

La partida del Dr. Juan José Gagliardino deja un vacío inmenso en la comunidad científica y médica. Sin embargo, su obra y su camino quedan como testimonio de una vida dedicada a mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con diabetes. Su legado perdurará en el tiempo y guiará a futuras generaciones de investigadores y profesionales de la salud.

Prof. Dr. Juan José Gagliardino, un faro de conocimiento, dedicación y pasión en el campo de la diabetología; la Sociedad Argentina de Diabetes y toda la comunidad científica lamentan profundamente su partida, y celebran su vida y contribuciones invaluable.

Dr. Martín Rodríguez

*Presidente de la
Sociedad Argentina de Diabetes*

Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1

Impact of protein, fat and fiber on late postprandial glycemia in people with type 1 diabetes mellitus

Natalia Presner¹, Carlos González Infantino²

RESUMEN

Introducción: alcanzar un adecuado control glucémico posprandial aún constituye un desafío para muchas personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El conteo de hidratos de carbono permitió mejorar las excursiones glucémicas posprandiales inmediatas a la ingesta, pero hay evidencia que señala que otros macronutrientes, como grasas y proteínas, podrían tener un efecto significativo sobre la glucemia posprandial tardía.

Objetivos: describir el impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con DM1 en tratamiento con insulina multidosis y conteo de hidratos de carbono.

Materiales y métodos: se analizaron 855 registros alimentarios y glucémicos de 65 personas adultas. Se vincularon variables nutricionales con la respuesta glucémica posprandial tardía. Se aplicaron modelos univariados y multivariados de regresión lineal para "incremento de glucemia >70 mg/dl". Se utilizó un nivel de significancia de 0,05.

Resultados: el consumo de >12,5 g de proteínas constituyó un factor predictor de casi el doble de riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg (p=0,003). La presencia de >20 g de grasa mostró más riesgo de hiperglucemia posprandial tardía, sin alcanzar significancia estadística (p=0,065). La ingesta de fibra estuvo por debajo de las recomendaciones. Cuando se consumieron >6 g por comida, se comprobó un 42% menos de probabilidad de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl (p=0,017).

Conclusiones: la ingesta de >6 g de fibra por comida mostró un 42% menos de probabilidad de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl. La ingesta de >12,5 g de proteínas demostró ser un predictor de riesgo de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl. La educación nutricional debe ser una estrategia terapéutica de primer nivel para mejorar las elecciones alimentarias.

Palabras clave: proteínas; grasas; fibra; hiperglucemia tardía.

ABSTRACT

Introduction: achieving adequate postprandial glycemic control is still a challenge for many people with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Carbohydrate counting improved immediate postprandial glycemic excursions, but there is evidence that other macronutrients, such as fats and proteins, could have a significant effect on late postprandial glycemia.

Objectives: to describe the impact of protein, fat and fiber on late postprandial glycemia in people with T1DM on treatment with multidose insulin and carbohydrate counting.

Materials and methods: 855 food and glycemic records of 65 adults were analyzed. Nutritional variables were linked to late postprandial glycemic response. Univariate and multivariate linear regression models were applied for: "blood glucose increase >70 mg/dl". A significance level of 0.05 was used.

Results: consumption of >12.5 g of protein was a predictor of almost double the risk of increased late postprandial glycemia >70 mg (p=0.003). The presence of >20 g of fat showed a greater risk of late postprandial hyperglycemia, without reaching statistical significance (p=0.065). Fiber intake was below recommendations. When >6 g per meal was consumed, there was a 42% lower probability of an increase in late postprandial blood glucose >70 mg/dl (p=0.017).

Conclusions: intake of >6 g of fiber per meal showed a 42% lower probability of increasing late postprandial blood glucose >70 mg/dl. Intake of >12.5 g of protein was shown to be a risk predictor of increased late postprandial blood glucose >70 mg/dl. Nutritional education should be a first-level therapeutic strategy to improve food choices.

Key words: proteins; fats; fiber; late hyperglycemia.

- ¹ Lic. en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Dra. en Disciplinas de Ciencias de la Salud (UBA), División Nutrición, Hospital de Clínica José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médico especialista en Nutrición, División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Natalia Presner
E-mail: nataliapresner@yahoo.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 21/2/24
Fecha de trabajo aceptado: 5/5/24

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la deficiencia insulínica endógena y la hiperglucemia crónica. Su manejo requiere administrar insulina para un óptimo control glucémico y para no incrementar el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.

La velocidad, amplitud y/o extensión de las excursiones glucémicas posingesta son importantes factores predictores de desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la enfermedad^{1,2}, por lo tanto, constituyen un objetivo terapéutico primordial³.

La alimentación es un pilar importante en el tratamiento de la DM. Un reporte de consenso plantea, entre los objetivos dietoterápicos, que en las personas con DM se deben promover patrones alimentarios saludables, enfatizando la variedad de alimentos densos en nutrientes, en porciones de tamaños adecuados⁴.

Específicamente, en cuanto a la recomendación de fibra, se sugiere que las personas con DM consuman al menos la cantidad recomendada para la población general, que es un mínimo de 14 g de fibra cada 1000 kcal o 25 g/día⁴.

Debido a que los hidratos de carbono (HC) han sido históricamente considerados los principales determinantes de la glucemia posprandial, el conteo de HC (CHC) aún es considerado una estrategia *gold standard* de estimación de dosis de insulina prandial para controlar la curva glucémica posingesta inmediata⁵.

Este método asume que solo la cantidad de HC consumida debe tenerse en cuenta para definir la dosis de insulina requerida ante las comidas. A los pacientes se les da libertad dietaria para elegir sus comidas, y se les enseña a que ajusten su bolo prandial según los gramos de HC que han de consumir y la relación HC/insulina (HC/I), que se establece en forma individualizada según cada cuántos gramos de HC ingeridos necesita una unidad de insulina (UI)^{6,7,8,9}.

Esta estrategia debe acompañarse siempre de educación alimentaria y nutricional, frecuente

y continua. De lo contrario, la flexibilidad dietaria que caracteriza al CHC podría promover cambios poco convenientes en la composición de la dieta.

A raíz del uso cada vez más difundido de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG)¹⁰, se observa que muchos individuos que se encuentran en un nivel avanzado del CHC y sin errores aparentes en su aplicación, continúan experimentando eventos hiperglucémicos posprandiales.

Más allá del efecto de los HC ingeridos, las grasas y las proteínas impactan sobre la glucemia a través de una variedad de mecanismos complejos interrelacionados^{10,11,12,13,14}. La grasa mostró alterar la insulinosensibilidad, reforzar la producción hepática de glucosa y retrasar el vaciamiento gástrico. Ante la deficiencia de insulina, el aporte incrementado de precursores de glucosa derivados del metabolismo lipídico y la activación de la gluconeogénesis por estimulación de las hormonas de contrarregulación, principalmente el glucagón, serían los mecanismos principales por los cuales aumenta la producción de glucosa, generando hiperglucemia^{14,15,16,17,18}.

Las proteínas también influyen en el vaciamiento gástrico; sus aminoácidos derivados incrementan la secreción de glucagón modulando la producción hepática de glucosa^{12,13,19} y pueden interferir en la habilidad de la insulina para reprimir la producción endógena de glucosa¹³. Los aminoácidos glucogénicos, además, contribuyen a la gluconeogénesis actuando como sustratos²⁰.

En la DM1, además de la pérdida de las células beta, abundante evidencia demuestra una disregulación en la secreción de glucagón, con incremento de esta hormona en ausencia de suficiente insulina, que colabora con la hiperglucemia posprandial. Se han reportado secreciones anormales de glucagón en respuesta a los desafíos orales de glucosa, independientemente del valor de la glucemia^{15,21}. Las células beta remanentes podrían ser insuficientes para ejercer acciones paracrinas inhibitorias de la secreción de glucagón, o la célula alfa podría ser refractaria a la señal de insulina o insensible a los altos niveles de glucosa^{6,22}.

Desde hace años cada vez más estudios demuestran que, en algunas personas con DM1, las proteínas y las grasas ingeridas en determinada cantidad también pueden influir considerablemente en las excursiones glucémicas posprandiales. En los estudios realizados en personas con DM1 de diferente edad, se evaluó la respuesta glucémica (RG) durante distintos períodos de tiempo, luego de la ingesta de proteínas y/o grasas en variada cantidad y vehiculizada a través de diferentes alimentos o bebidas de prueba, coingeridas o no con HC, y utilizando diferentes tipos de bolos de insulina y patrones de administración. En la mayoría de los estudios se observó que, en algunas personas insulino dependientes, el consumo de proteínas y/o grasas en determinada cantidad producía una hiperglucemia posprandial tardía, generalmente entre 3 a 5 horas o más, posteriores a la ingesta. A raíz de estas observaciones, los autores concluyeron la necesidad de considerar insulina adicional para comidas altas en grasas (AG) y/o altas en proteínas (AP), ya que el bolo prandial de insulina basado solamente en el CHC no sería una estrategia suficiente para mantener un adecuado nivel de glucemia posprandial. También se encontró una alta variabilidad interindividual en las RG, lo que impidió generalizar los resultados²³⁻⁴⁶.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue describir el impacto del consumo de proteínas, grasas y fibra de comidas mixtas habituales sobre la glucemia posprandial tardía en personas con DM1 en tratamiento con insulina multidosis y conteo de carbohidratos.

Población

Participaron del estudio personas mayores de 18 años, de ambos sexos, con DM1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y CHC que firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron a quienes no firmaron el consentimiento informado, embarazadas, personas con enfermedad celíaca y/o algún otro trastorno que interfiera en la digesto-absorción, que consumieran alguna medicación que altere sus valores de glucemia (excepto insulina), y ciegas o disminuidas visuales.

Dado que la unidad de análisis de este trabajo incluyó los registros alimentarios y glucémicos de los pacientes con el propósito de observar cuánto aumentaba la glucemia luego de la ingesta de una

comida mixta habitual, en la que solo se contemplaban los HC para el ajuste de insulina correspondiente, se excluyeron aquellos registros en los cuales se identificaron los siguientes factores potencialmente confundidores: práctica de actividad física, consumo de alcohol y/o de otros alimentos entre comidas o presencia de hipoglucemias que pudieran generar una hiperglucemia reactiva. De esta manera, únicamente se analizaron aquellos registros de comidas con las siguientes características:

- Glucemia preprandial en rango (entre 70 y 130 mg/dl).
- Que tuvieran detallado tipo, porción y forma de preparación de los alimentos y bebidas consumidos.
- Donde se hayan utilizado únicamente las UI necesarias para cubrir la respuesta glucémica según el CHC y considerando la relación HC/I de cada paciente $\pm 20\%$.
- Donde se registrara el valor de glucemia preprandial de la siguiente ingesta, siempre y cuando esta se hubiera realizado dentro de las 3 a 5 horas posteriores. Dicho dato es el que se consideró como glucemia posprandial tardía.

En el caso de los registros alimentarios correspondientes a las cenas, se analizaron aquellos que cumplieran los tres primeros criterios enunciados aquí y que además figurara un valor de glucemia medido de 3 a 5 horas posteriores a dicha comida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio prospectivo y observacional, según las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). El protocolo fue evaluado y aprobado por la Dirección de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Se incluyó una muestra consecutiva de personas con DM1 en tratamiento con MDI y CHC, atendidos en la Sección Diabetes Tipo 1 de la División Nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martín, durante 3 años, desde enero de 2018 a diciembre de 2020.

A cada paciente se le solicitó que, al concurrir a la consulta, presentara sus registros alimentarios y glucémicos completos, según los criterios previamente detallados.

Mediciones

Los registros de ingesta de comidas y las mediciones de glucemia los realizó cada paciente en su casa, con su glucómetro habitual. En todos los

casos se utilizaron medidores de glucemia capilar y las marcas de glucómetro utilizadas fueron: Optium Xceed (Abbott), Optium Freestyle (Abbott), OneTouch Mini (Johnson & Johnson), Accucheck Performa (Roche) y Contour TS (Bayer).

El tipo y cantidad de insulina basal fue la prescripta por el médico tratante, y las UI del bolo prandial dependieron exclusivamente de la cantidad de HC consumidos y de la relación HC/I.

Se estableció como glucemia posprandial tardía el dato de glucemia preprandial al inicio de la comida siguiente siempre y cuando esta hubiera sido realizada dentro de las 3 a 5 horas posteriores.

La determinación de la cantidad de HC, proteínas, grasas, fibra y kilocalorías consumidas se llevó a cabo con el Sistema de Análisis y Registro de Alimentos (SARA) versión 1.2.22.

Los puntos de corte para el análisis de las diferentes variables se decidieron según los siguientes criterios:

- Fibra: se decidió utilizar 6 g dado que, si se consumía esa cantidad en cada una de las cuatro comidas del día, se llegaría aproximadamente a los 25 g de fibra recomendados al día⁴⁷.
- Grasas: se estableció en 20 g porque se consideró lo evidenciado en el trabajo de Bell et al.⁴⁸.
- HC: se decidió utilizar 30 g según lo referido en las citas de estudios publicados en relación a este tema^{12,29,49}.
- Proteínas: se estableció en 12,5 g debido a que hay evidencia⁴⁴ que menciona dicha cantidad.

En el contexto de la consulta se registró el peso y la talla (en balanza con altímetro CAM) y con ello se calculó el índice de masa corporal (IMC). La edad, los años de diagnóstico de la DM, la UI basal y prandial diaria, y la relación HC/I y HbA1c se obtuvieron de la historia clínica de cada paciente. También se constató que en la historia clínica no se mencionara la presencia de gastroparesia como complicación de la DM.

Tratamiento estadístico de los datos

La descripción de las muestras se realizó mediante mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables numéricas debido a distribución no gaussiana de datos, y con porcentaje en el caso de las variables categóricas.

El test de normalidad fue la prueba de Shapiro-Wilks. Para comparar las variables numéricas, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis cuando eran más de dos grupos (con post-test de Dunn) y la de

Mann-Whitney cuando eran dos grupos. En las variables categóricas se usó el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. En todos los casos se aplicó una significación de 0,05.

Para evaluar los predictores de glucemia posprandial se utilizaron modelos multinivel. Se construyó un modelo de regresión lineal jerárquico para la variable dependiente dicotómica: "incremento de la glucemia >70 mg/dl de la posprandial respecto de la preprandial", con los siguientes predictores dicotomizados:

- HC consumidos (>30 g).
- Proteínas consumidas (> 12,5 g).
- Grasas consumidas (>20 g).
- Fibra consumida (>6 g).
- Relación HC/insulina usada (>10/1).

Los datos se analizaron con el programa RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL (<http://www.rstudio.com/>).

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes adultos. La descripción de la muestra se presenta en Tabla 1.

Se analizaron 855 registros alimentarios correspondientes a desayunos, almuerzos, meriendas y cenas. La descripción de sus características se presenta en la Tabla 2.

En el 23,5% de los registros se observó una variación glucémica alta (VGA) definida como aquella en la cual la glucemia posprandial tardía había aumentado >70 mg/dl con respecto a la preprandial. En el 76,5% de los registros se detectó variación glucémica esperada (VGE) definida como aquella en la cual la glucemia posprandial tardía había aumentado <70 mg/dl con respecto a la preprandial.

En la Tabla 3 se muestran las características de los registros analizados agrupando desayunos y meriendas, por un lado, y almuerzos y cenas por el otro.

En la Tabla 4 y el Gráfico se comparan las características de los registros alimentarios según presentaran variación glucémica alta o no.

En la Tabla 5 se muestran los resultados del modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl de la posprandial respecto de la preprandial".

En todos los casos, los resultados se presentan utilizando mediana y RIC para variables numéricas debido a la distribución no gaussiana de los datos.

	n=65
Mediana de edad	37 años
Porcentaje de sexo masculino	36,9%
Mediana de IMC	25,60 kg/m ²
Mediana de años de diagnóstico de DM	17 años
Mediana de relación HC/I indicada	10 g HC/1 UI
Mediana de HbA1c	8%

IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HC: hidratos de carbono; I: insulina; UI: unidades de insulina; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla 1: Características de la muestra poblacional.

	Total de registros (n=855)
Mediana de g de macronutrientes:	
. HC	41,43 g
. Proteínas	12,82 g
. Grasas	12,51 g
. Fibra	3,60 g
Porcentaje con variación glucémica alta (>70 mg/dl)	23,5%
Porcentaje de relación HC/I utilizada diferente a la indicada	6,9%

HC: hidratos de carbono; I: insulina.

Tabla 2: Características de los registros alimentarios analizados.

	Desayunos y meriendas (n=473)	Almuerzos y cenas (n=382)	Valor de p
Mediana de g de macronutrientes:			
. HC	32,05 g (RIC: 29,2-41,26)	60,05 g (RIC: 44,58-71,51)	<0,001
. Proteínas	8,37 g (RIC: 5,45-10,92)	34,75 g (RIC: 19,35-45,99)	<0,001
. Grasas	4,93 g (RIC: 2,42-9,96)	28,59 g (RIC: 19,55-38,54)	<0,001
. Fibra	1,42 g (RIC: 1-3,36)	6,38 g (RIC: 4,24-8,61)	<0,001
Mediana de kcal aportadas	216,75 kcal (RIC: 159,35-295,05)	600,07 kcal (RIC: 491,37-739,8)	<0,001

HC: hidratos de carbono, Kcal: calorías; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3: Características de los registros de las comidas analizadas, agrupados en desayunos y meriendas, y almuerzos y cenas.

	VGE (<70 mg/dl) (n=654)	VGA (>70 mg/dl) (n=201)	Valor de p
Mediana de edad (años)	42 (RIC: 31-59)	50 (RIC: 32-61)	0,010
Mediana de IMC (kg/m ²)	26,06 (RIC: 21,78-27,49)	26,95 (RIC: 25,09-29,33)	<0,001
Mediana de macronutrientes (g):			
. HC	40,25 (RIC: 30,56-59,66)	48,71 (RIC: 34,16-62,91)	<0,001
. Proteínas	11,07 (RIC: 7,04-30)	16,48 (RIC: 10,08-38,63)	<0,001
. Grasas	10,31 (RIC: 3,12-24,98)	19,48 (RIC: 7,75-32,83)	<0,001
. Fibra	3,44 (RIC: 1,28-6,11)	3,84 (RIC: 1,51-6,84)	0,055

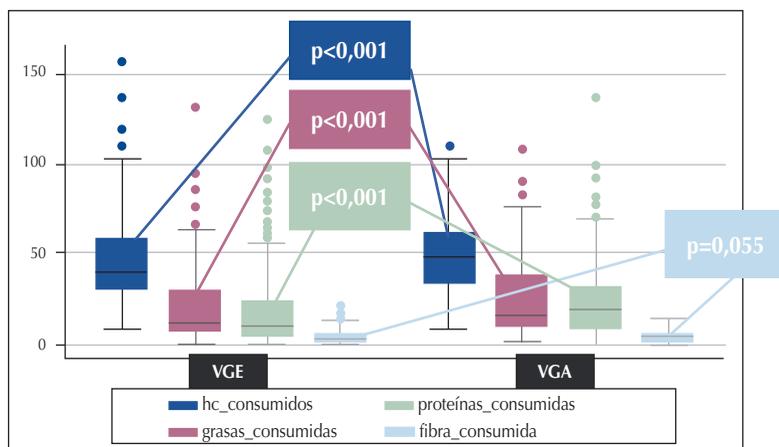
IMC: índice de masa corporal; HC: hidratos de carbono; RIC: rango intercuartílico; VGE: variación glucémica esperada; VGA: variación glucémica alta.

Tabla 4: Comparación de las características de los registros alimentarios con variación glucémica esperada (VGE) (≤70 mg/dl de incremento de la glucemia posprandial respecto de la preprandial) versus variación glucémica alta (VGA) (>70 mg/dl de incremento de la glucemia posprandial con respecto a la preprandial). Análisis univariado.

Variable	Coficiente	Odd Ratio (IC 95%)	Valor de p
HC consumidos >30 g	0,497	1,64 (0,89-3,14)	0,083
Proteínas consumidas >12,5 g	0,702	2,02 (1,22-3,19)	0,003
Grasas consumidas >20 g	0,407	1,50 (0,95-2,39)	0,065
Fibra consumida >6 g	-0,539	0,58 (0,35-0,94)	0,017
Relación HC/I usada >10/1	-0,228	0,79 (0,51-1,27)	0,311

HC: hidratos de carbono; g: gramos; I: insulina.

Tabla 5: Modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia en >70 mg/dl" de la posprandial respecto de la preprandial"



*p<0,001: Diferencia entre presencia de gramos de HC, proteínas y grasas en registros alimentarios con VGE versus VGA.
 p<0,001: Diferencia entre presencia de gramos de HC, proteínas y grasas en registros alimentarios con VGE versus VGA. Análisis univariado.
 p= 0,055: Diferencia entre presencia de fibra en registros alimentarios con VGE versus VGA. Análisis univariado.
 HC: hidratos de carbono; VGE: variación glucémica esperada; VGA: variación glucémica alta.*

Gráfico: Mediana de ingesta en gramos de cada macronutriente en registros VGE versus VGA.

DISCUSIÓN

Resultados referidos a la fibra

El primer dato a destacar en cuanto a la fibra es el bajo consumo que se observó en esta población. Si se considera que lo sugerido es, como mínimo, 14 g de fibra cada 1000 kcal⁴, y que la mediana de kilocalorías aportadas por las comidas fue de 328,71 kcal, la mediana de fibra debería haber sido 4,6 g por comida.

Esto permite conjeturar que las personas incluidas en este trabajo no realizaron una buena selección de alimentos fuente de HC de calidad adecuada, ya que si hubieran optado por mayor cantidad de vegetales, legumbres, frutas y cereales integrales, la mediana de ingesta de fibra habría sido mayor.

Al analizar lo ocurrido en las diferentes comidas, se observa que en los almuerzos y las cenas la mediana de g de fibra fue de 6,38 g, cuando debería haber sido de 8,4 g considerando la mediana de 600 kcal consumidas. Eso representa un 75,95% con respecto al objetivo de consumo de fibra para esas comidas.

En los desayunos y meriendas, la mediana de g de fibra fue incluso menor, ya que fue de 1,42 g, cuando debería haber sido de 3,03 g considerando la mediana de 217 kcal consumidas. Eso representa un 46,86% con respecto al objetivo de consumo de fibra para esas comidas.

Cuando se valoró el impacto de la ingesta de fibra sobre la glucemia posprandial tardía a través de un modelo multivariable con los mejores predictores de la variable dependiente dicotómica

“incremento de la glucemia en más de 70 mg de la posprandial respecto de la preprandial”, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,017$). El consumo de >6 g de fibra en una comida mostró un 42% menos riesgo de tener un incremento de glucemia posprandial tardía superior a 70 mg respecto de la preprandial, en forma estadísticamente significativa.

Los beneficios sobre la glucemia que se le atribuyen a la fibra se relacionan con ciertas propiedades fisicoquímicas que determinan sus características de hidratación y solubilidad⁵⁰. Las solubles de alta viscosidad (*betaglucanos*, *psyllium* y goma guar cruda) enlentecen el vaciamiento gástrico, forman geles y aumentan la viscosidad del quimo, reduciendo de esta manera la tasa de digestión del almidón por limitar la accesibilidad de la alfa amilasa, alterando entonces la absorción de la glucosa y generando una reducida elevación de la glucemia posprandial. Además, prolongan el tiempo de tránsito intestinal y cuando alcanzan el intestino grueso quedan sujetas a la fermentación bacteriana. De esta forma, aumentan la insulinosensibilidad relacionada con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por la microbiota intestinal^{52,53,54}.

La microbiota intestinal tiene una relación bidireccional con la DM; esta última cambia la composición de la microbiota y la disbiosis, a su vez, influye sobre la fisiopatología de la enfermedad, generando desregulación metabólica y repercutiendo sobre el control metabólico del huésped⁵⁴.

La microbiota intestinal disbiótica genera altos niveles de lipopolisacárido (LPS), componente

principal de las membranas de las bacterias Gram negativas⁵⁵, llevando a la inflamación de la mucosa intestinal, pérdida de la integridad de las uniones estrechas entre las células epiteliales e incrementada permeabilidad intestinal^{56,57}. Esto puede contribuir al deterioro del control glucémico debido a que el LPS se filtra por el epitelio intestinal hacia la circulación, resultando en altos niveles séricos de LPS o endotoxemia, causando inflamación sistémica, insulinorresistencia y pobre control glucémico⁵⁸.

En personas con DM1 existe evidencia de que un cambio en la microbiota podría llevar a un mejor control glucémico^{59,60}.

El impacto benéfico de la ingesta de dietas altas en fibra es principalmente a través de la regulación de la absorción de nutrientes⁶¹ o la producción de AGCC⁶².

Giacco et al.⁶³, en un ensayo con 29 adultos con DM1, encontraron que aquellos que fueron randomizados a una dieta alta en fibra (50 g/día) tuvieron una menor HbA1c luego de 24 semanas con respecto a los 25 adultos con DM1 que habían sido randomizados a una dieta baja en fibra (15 g/día).

Otro trabajo que ha vinculado la ingesta de fibra con la mejoría en el control glucémico a largo plazo fue el estudio EURODIAB⁶⁴, que demostró una asociación significativa entre la mayor ingesta de fibra y un menor nivel de HbA1c en 2.065 adultos con DM1.

Además, en un estudio transversal que incluyó a 252 adolescentes con DM1, tomando el cuartil más alto como referencia, se asoció el menor cuartil de ingesta de fibra con 3,6 veces más riesgo de tener una HbA1c >8,5%⁶⁵, y en otro estudio transversal⁶⁶, adolescentes con DM1 con óptimo control glucémico (HbA1c <7,5%) tuvieron la menor ingesta de azúcares agregados, la mayor ingesta de fibra y el más alto consumo de frutas y vegetales en comparación con aquellos que tenían un control glucémico menos óptimo.

Los resultados del presente estudio con respecto a la fibra están en coincidencia con lo observado en un trabajo⁶⁷, en el que a partir de los datos de cinco ensayos se evaluaron predictores del incremento en el área bajo la curva (ABC) temprana (de 0 a 3 horas), tardía (de 3 a 6 horas) y total (de 0 a 6 horas) de glucemia y los cambios a lo largo del tiempo de la glucemia posprandial en 61 adultos con DM1. Los autores encontraron que, entre los nutrientes, la fibra dietaria (cuya ingesta variaba entre 5,6 y 7,6 g) fue el único predictor negativo en forma significativa del incremento de la ABC de glucemia de 0 a 3 horas y de 0 a 6 horas.

Resultados referidos a las grasas y los hidratos de carbono

Las características de las comidas en las que se observó una VGA, particularmente una mediana de HC de 48,71 g y una mediana de grasas de 19,48 g, se asemejan cuantitativamente a una de las comidas de prueba utilizadas en un trabajo de Bell et al.⁴⁸ (45 g de HC con 0, 20, 40, o 60 g de grasa), en el que se hallaron que incrementadas cantidades de grasa resultaron en un significativo incremento de la ABC de glucosa en el período posprandial tardío (2-5 horas) ante el uso de la misma dosis de insulina.

En el presente trabajo, cuando se intentó aplicar el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable dependiente dicotómica "incremento de la glucemia >70 mg/dl", la ingesta de grasa en >20 g, si bien mostró más riesgo de incremento de la glucemia posprandial >70 mg/dl, en esta muestra no alcanzó significación estadística. Tanto en el caso de los HC consumidos en >30 g, como en las grasas consumidas en >20 g, el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl" si bien no evidenció significancia estadística, permitió orientar hacia dónde irían los datos y probablemente si se repitiera este estudio con una muestra mayor, podrían hallarse resultados más significativos.

El tamaño muestral se había calculado para analizar variables numéricas, pero no se pudo aplicar porque no se cumplieron los supuestos; el modelo multivariado resultó inestable. Dicho modelo se realizó para obtener resultados de aplicación clínica, ya que las comidas que se ingieren habitualmente son mixtas, pero resultó no tener la potencia suficiente para detectar el efecto aleatorio y se hubiera requerido un tamaño muestral mayor.

Resultados referidos a las proteínas

En el presente estudio, la mediana de gramos de proteínas considerando los 855 registros analizados fue de 12,82 g. No solo en el análisis univariado, sino también en el multivariado se obtuvieron resultados significativos respecto de este macronutriente.

En el análisis univariado, la mediana de gramos de proteínas consumidas en los registros con VGE fue significativamente diferente de la de los registros con VGA.

Cuando se aplicó el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl", la ingesta de proteínas en >12,5 g se asoció significativamente con el incre-

mento de la glucemia en >70 mg/dl. De esta manera, constituye un factor predictor del doble de riesgo de incremento de glucemia posprandial tardía.

Los resultados observados con respecto a las proteínas son consistentes con lo descripto por Paterson et al.⁴³, quienes observaron un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de glucemias por encima de 180 mg/dl luego del consumo de 12,5 g, 50 g, 75 g y 100 g de proteínas y 20 g de glucosa desde los 180 a 300 minutos posprandiales. El mismo autor, en otro trabajo⁶⁸, encontró que cuando las proteínas se consumían con por lo menos 30 g de HC, cantidades de 12,5 g contribuían a una significativa RG, tanto en el período posprandial temprano como tardío.

En otra revisión⁴⁶ de 14 estudios se halló que, en comidas conteniendo HC, la ingesta de >12,5 g de proteínas había impactado sobre la glucosa posprandial.

Si bien Piechowiak et al.⁶⁹ también encontraron una relación entre la ingesta proteica y la glucemia posprandial, lo hicieron con una mayor carga proteica (la comida de prueba contenía 36 g de proteínas). A su vez, Peters et al.⁷⁰ descubrieron que el agregado de proteínas a una comida incrementó la respuesta glucémica posprandial y el requerimiento de insulina, y en este caso, las comidas de prueba también contenían más proteínas con respecto a las del presente trabajo (23,8 g, 25 g y 76,2 g).

A diferencia de lo expuesto hasta aquí, el estudio de Klupa et al.⁴⁵, en el que se proporcionó una carga proteica mayor (88,5 g% de proteínas), se observó una diferencia leve entre la glucemia basal y la posprandial a la sexta hora. Los autores concluyeron que la administración de una carga de proteína pura no parece tener un impacto clínicamente significativo sobre los niveles de glucosa en pacientes con DM1. Otro estudio, de Borie-Swinburne et al.⁷¹, que comparó el efecto glucémico de una cena estándar (con 40 g de proteínas) con el de una cena de prueba enriquecida en proteínas (se agregaron 21,5 g extras), se detectó que la glucemia intersticial y capilar fueron similares luego de ambas cenas, entonces los autores concluyeron que las proteínas dietarias no necesitaban incluirse en el cálculo de la dosis prandial de insulina.

Otro dato a destacar en el presente trabajo se relaciona con el IMC. Se observó una mediana de 25,60 kg/m², que indica sobrepeso. Si se considera también que la mediana de ingesta de fibra se encuentra por debajo de lo recomendado, queda en evidencia la necesidad de un programa de edu-

cación nutricional estructurado más exigente, en el que se aborden pautas de alimentación saludable, haciendo hincapié en elecciones más convenientes, tanto desde el punto de vista de la calidad alimentaria como de la cantidad y frecuencia de consumo apropiadas.

Las fortalezas del presente trabajo son: la numerosa cantidad de registros alimentarios que se analizaron y que representan lo que los pacientes ingieren en su alimentación habitual. Las conclusiones que de ellos pudieron obtenerse permiten planificar estrategias terapéuticas y educativas para aplicar en las personas que constituyen la muestra, sobre todo orientadas a una mejora dietoterápica, en función de las necesidades reales observadas y que pueden tener un efecto benéfico en el abordaje de su enfermedad. Las estrategias educativas programadas y orientadas hacia una mejora dietoterápica deberían ejecutarse antes de pensar en potenciales modificaciones del algoritmo de insulinización cuando la hiperglucemia posprandial por ingesta de grasas y/o de proteínas evidencie la necesidad de modificaciones en la terapéutica farmacológica.

Una de las limitaciones de este trabajo es que la tabla de alimentos que se utilizó para analizar los datos de los registros alimentarios puede no corresponderse con los realmente consumidos.

Otra limitación es que no se efectuó diferenciación entre proteínas animales y vegetales. Podría pensarse que la baja ingesta de fibra pone en evidencia que la proteína ingerida fue mayoritariamente de origen animal. Esto genera la necesidad de estudios futuros que evalúen si las diferentes fuentes de proteínas y sus composiciones de aminoácidos impactan de manera distinta sobre la glucemia posprandial en personas con DM1.

Tampoco se realizó una diferenciación entre tipos de grasas, solo se calculó la cantidad total. Esto también genera la necesidad de estudios futuros que evalúen con mayor profundidad los efectos de los distintos tipos de grasas sobre la glucemia posprandial en personas con DM1, considerando los resultados contradictorios que obtuvo la evidencia hasta el momento^{13,30,72,73}.

Otra de las limitaciones es que no se realizó una diferenciación del tipo de fibra consumida, ni se estableció qué porcentaje estaba representado por fibra soluble viscosa o no viscosa o insoluble, sino que solo se estipuló la ingesta de fibra dietética total.

Tampoco se estableció el índice glucémico (IG) de las comidas analizadas porque no se contó con

una tabla con información completa del IG de los alimentos locales.

En este trabajo se esperaba encontrar la variabilidad interindividual observada y descripta en los estudios referidos a este tema, pero el efecto aleatorio quedó en instancia de sospecha y no pudo comprobarse por el insuficiente tamaño muestral para el modelo aplicado.

CONCLUSIONES

En este trabajo, ante las mismas condiciones de consumo (>30 g de HC, >20 g de grasas), la ingesta de comidas mixtas conteniendo >12,5 g de proteínas mostró ser un factor predictor de casi el doble de riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl, y la presencia de >6 g de fibra mostró un 42% menos riesgo de tener un incremento de la glucemia >70 mg de la posprandial tardía con respecto a la preprandial. La presencia de más de 20 g de grasa demostró más riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl, aunque no alcanzó significancia estadística.

El refuerzo de estrategias educativas que apuntan a mejorar la calidad de la alimentación y las pautas dietoterápicas a implementar seguirán constituyendo un objetivo prioritario.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44(8):968-83.
2. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23(12):1830-4. doi: 10.2337/diacare.23.12.1830.
3. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; Mar 15(3):188-93. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199803).
4. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. doi: 10.2337/dci19-0014.
5. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2146-51. doi: 10.2337/dc11-0567.
6. Jabłńska K, Majkowska L. Optimizing a prandial insulin dosing in patients with type 1 diabetes. *Clinical Diabetology* 2015; 4(6):243-250. doi: 10.5603/DK.2015.0032.
7. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;5;325(7367):746. doi: 10.1136/bmj.325.7367.746.
8. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes. Results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(3):439-43. doi: 10.1016/j.diabres.2008.02.003.
9. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolaro D, Capparotto C, Dainese E, Zurlo C, Minicuci N, Briani G, Tiengo A. Teaching and training programme on carbohydrate counting in type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14(5):259-67.
10. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spectr* 2008; 21 (2):134-137. doi: 10.2337/diaspect.21.2.134.
11. Smart C, Bruce EM, King R, López P. Insulin dosing for fat and protein: is it time? *Diabetes Care* 2020;43(1):13-15.
12. Smart C, Bruce EM, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013;36(12):3897-3902.
13. Hooper J. Beyond insulin to carb ratio. The impact of dietary fat and protein on postprandial glycemia and implications for mealtime dosing in patients with type 1 diabetes. *UNC* 2019. doi: <https://doi.org/10.17615/rs4s-4x46>.
14. Maahs DM, Higgins J. Is carbohydrate counting enough? Towards perfection or unwanted complexity? *Diabetes Technol Ther* 2012;14(1):3-5. doi: 10.1089/dia.2011.0234.
15. Ito A, Horie I, Miwa M, Sako A, Niri T, Nakashima Y, Shigeno R, Haraguchi A, Natsuda S, Akazawa S, Kamada A, Kawakami A, Abiru N. Impact of glucagon response on early postprandial glucose excursions irrespective of residual b-cell function in type 1 diabetes. Across-sectional study using a mixed meal tolerance test. *J Diabetes Investig* 2021;12(8):1367-1376. doi: 10.1111/jdi.13486.
16. Krzymien J, Ladyzynski P. Insulin in type 1 and type 2 diabetes should the dose of insulin before a meal be based on glycemia or meal content? *Nutrients* 2019;13(3):607. doi: 10.3390/nu11030607.
17. Ferrannini E, et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *The Journal of Clinical Investigation* 1983;72(5):1737-1747.
18. Matus-Ortega G, Romero-Aguilar L, González J, Guerra-Sánchez G, Matus-Ortega M, Castillo-Falconi V, Pardo JP. The randie cycle, the precarious link between sugars and fats. *TIP* 2020;23:1-10. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.270.
19. Bell KJ, et al. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014;68(9):1055-1059.
20. Krebs M, Brehm A, Krssak M, Anderwald C, Bernroider E, Nowotny P, Roth E, Chandramouli V, Landau BR, Waldhäusl W, Roden M. Direct and indirect effects of amino acids on hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 2003;46(7):917-25. doi: 10.1007/s00125-003-1129-1.
21. Guo K, et al. The role of glucagon in glycemic variability in type 1 diabetes: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:4865-4873.
22. Marroqui L, et al. Nutrient regulation of glucagon secretion: involvement in metabolism and diabetes. *Nutr Reserch Reviews* 2014;27(1):48-62.
23. Evert AB. Factors beyond carbohydrate to consider when determining mealtime insulin doses: protein, fat, timing, and technology. *Diabetes Spectr* 2020;33(2):149-155. doi: 10.2337/ds20-0004.
24. Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Curr Diab Rep* 2015;15(9):61. doi: 10.1007/s11892-015-0630-5.
25. Kaya N, Kurtoglu S, Gökmen Ozel H. Does meal-time insulin dosing based on fat-protein counting give positive results in postprandial glycaemic profile after a high protein-fat meal in adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2020;33(3):396-403. doi: 10.1111/jhn.12711.

26. Akturk HK, Rewers A, Joseph H, Schneider N, Garg SK. Possible ways to improve postprandial glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(S2):S224-S232. doi: 10.1089/dia.2018.0114.
27. Gümüş AB, Keser A, Siklar Z, et al. The impact of high-fat and high-protein meal of adolescents with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin therapy on postprandial blood glucose level: a randomized, crossover, breakfast study. *Int J Diabetes Dev Countries* 2021;41:249-258. doi: 10.1007/s13410-020-00836-1.
28. MacDonald K, Lowe JM, Barker D, Mensch M, Attia J. Effect of popular takeaway foods on blood glucose levels in type 1 diabetes mellitus patients on intensive insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):189-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01970.x.
29. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38(6):1008-15. doi: 10.2337/dc15-0100.
30. Bozzetto L, et al. Extra-virgin olive oil reduces glycemic response to a high-glycemic index meal in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39:4:518-524.
31. Kordonouri O, et al. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2012;13(7):540-544.
32. Laxminarayan S, et al. Bolus estimation-rethinking the effect of meal fat content. *DiabetesTech & Therap* 2015;17(12):860-866.
33. Wolpert HA, et al. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013;36(4):810-816.
34. Pankowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *DiabetesTech & Therap* 2012;14(1):16-22.
35. Hibbert-Jones E. Fat and protein counting in type 1 diabetes. *Practical Diabetes* 2016; 33(7):243-247.
36. Smart C. Counting fat and protein: a dietitian's perspective. *Diabetes Care for Children & Young People* 2013;2:71-3.
37. Pankowska E, Kordonouri O. The complex food counting system in managing children and young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care for Children and Young People* 2013;2(2):68-70.
38. Hess-Fischl A. Not just the carbs: factors that affect glucose levels and how to help people with diabetes manage them. *ADCES in Practice* 2021;9(3):54-58.
39. Neu A, et al. Higher glucose concentrations following protein- and fat-rich meals. The Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015;16(8):587-591.
40. Bell K, et al. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 2016;39(9):1631-1634.
41. Krebs J, et al. The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet. A randomized cross-over trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018;20(10):2486-2489.
42. Bell KJ, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Algorithms to improve the prediction of postprandial insulinaemia in response to common foods. *Nutrients* 2016;8(4):210. doi: 10.3390/nu8040210.
43. Paterson MA, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine* 2016;33(5):592-598.
44. García-López JM, et al. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *DiabetesTech & Therap* 2013;15(2):166-171.
45. Klupa T, et al. The impact of a pure protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. *International Journal of Endocr* 2015:216918. doi: 10.1155/2015/216918.
46. Paterson MA, et al. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2019; 36(12):1585-1599.
47. 68. U.S. Department of Health and Human Service; U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th edition, 2015. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Acceso: enero 2019.
48. Bell K, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: a randomized within-subject trial. *Diabetes Care* 2020; 43(1):59-66.
49. Uthoff H, et al. Skipping meals or carbohydrate-free meals in order to determine basal insulin requirements in subjects with type 1 diabetes mellitus? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2010;118(05):325-327.
50. Brennan C. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:560-570. doi: 10.1002/mnfr.200500025.
51. Lambeau K. Fiber supplements and clinically proven health benefits. How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2017;29:216-223. doi: 10.1002/2327-6924.12447.
52. Mc Rorie J, McKeown N. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:251-264. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021.
53. Frid A, Tura A, Pacini G, Ridderstrale M. Effect of oral pre-meal administration of betaglucans on glycaemic control and variability in subjects with type 1 diabetes. *Nutrients* 2017;9:1004. doi:10.3390/nu9091004.
54. Craciun C, Neag M, Catinean A, Mitre A, Rusu A, Bala C, Roman G, Buzoianu A, Muntean D, Craciun A. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines* 2022;10(2):308. doi: 10.3390/biomedicines10020308.
55. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017;68:133-144.
56. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50(11):2374-2383.
57. Cani PD, Possemiers S, Vande-Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091-1103.
58. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772.
59. Ho J, Reimer RA, Doulla M, Huang C. Effect of prebiotic intake on gut microbiota, intestinal permeability and glycemic control in children with type 1 diabetes. Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;27:347.
60. Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, Schick A, Meddings J, Reimer RA, Huang C. Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Oct 1;104(10):4427-4440. doi: 10.1210/je.2019-00481.
61. Dikeman CL, Fahey GC. Viscosity as related to dietary fiber: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:649-63.

62. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577-91.
63. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, Riccardi G. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:1461-1466.
64. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA, Fuller JH. Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1998;41:882-890.
65. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther* 2014; Aug 16(8):512-8. doi: 10.1089/dia.2013.0389.
66. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; Oct 50(10):2044-51. doi: 10.1007/s00125-007-0775-0.
67. Bozzetto L, Pacella D, Cavagnuolo L, Capuano M, Corrado A, Scida G, Costabile G, Rivellese AA, Annuzzi G. Postprandial glucose variability in type 1 diabetes. The individual matters beyond the meal. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; Sep 17;192:110089. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110089.
68. Paterson MA, Smart CEM, López PE, Howley P, McElduff P, Attia J, Morbey C, King BR. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017; Jun 34(6):851-854. doi: 10.1111/dme.13347.
69. Piechowiak K, Dzygalo K, Szypowska A. The additional dose of insulin for high-protein mixed meal provides better glycemic control in children with type 1 diabetes on insulin pumps: randomized cross-over study. *Pediatr Diabetes* 2017;18(8):861-868. doi: 10.1111/peidi.12500.
70. Peters AL, Davidson MB. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993;58(4):555-560.
71. Borie-Swinburne C, Sola-Gazagnes A, Gonfroy-Leymarie C, Boillot J, Boitard C, Larger E. Effect of dietary protein on postprandial glucose in patients with type 1 diabetes. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013;26(6):606-611.
72. MacIntosh CG, Holt S, Brand-Miller J. The degree of fat saturation does not alter glycemic, insulinemic or satiety responses to a starchy staple in healthy men. *The Journal of Nutrition* 2003;133(8):2577-2580.
73. Joannic JL, et al. How the degree of unsaturation of dietary fatty acids influences the glucose and insulin responses to different carbohydrates in mixed meals. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;65(5):1427-1433.

TRABAJO ORIGINAL

Crisis hiperglucémicas en adultos mayores: estudio descriptivo en un hospital universitario de Latinoamérica

Hyperglycemic crises in older adults: a descriptive study in a university hospital in Latin America

Natalia Inés Pasik¹, Águeda María Comisario¹, Bernardo Julio Martínez^{1,2}, Javier Alberto Pollan¹, María Florencia Grande Ratti³, Mariana Andrea Burgos¹, María Paula Russo¹

RESUMEN

Introducción: las complicaciones agudas hiperglucémicas de la diabetes mellitus (DM) son la cetoacidosis diabética (CAD), el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y los trastornos mixtos (TM).

Objetivos: estimar la prevalencia, y describir las características y la evolución de los pacientes que presentaron alguno de estos tipos de crisis hiperglucémicas.

Materiales y métodos: estudio de cohorte transversal de adultos que ingresaron a la Central de Emergencia entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

Resultados: en el período estudiado, 119 pacientes cumplieron la definición de crisis hiperglucémica, lo que arrojó una prevalencia de 0,07% (60,5% para SHH, 31,93% para CAD y 7,57% para TM). La mediana de edad fue de 81 años, y el 64% tenía antecedente de DM. En el SHH los principales factores desencadenantes fueron las infecciones, en la CAD, el infarto agudo de miocardio y/o negativismo a la ingesta. El 80,6% de los pacientes requirió internación, y fueron los factores asociados el sexo femenino (OR 3,20; IC 95% 1,20-8,49; p=0,01), la edad (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05; p=0,01) y el diagnóstico de CAD (OR 6,30; IC 95% 1,39-28,46; p=0,01). El antecedente de DM resultó un factor protector (OR 0,21; IC 95% 0,05-0,75; p=0,01). La mortalidad intrahospitalaria fue del 34,38% (IC 95% 24,97-44,76).

Conclusiones: la prevalencia de crisis hiperglucémicas resultó baja, pero se registró una mortalidad elevada, por lo cual es esencial un diagnóstico precoz, y un tratamiento oportuno y protocolizado de la crisis y su causa desencadenante.

Palabras clave: diabetes mellitus; hiperglucemia; urgencias médicas.

ABSTRACT

Introduction: acute complications of diabetes mellitus (DM) are ketoacidosis (DKA), hyperosmolar hyperglycemic syndrome (HHS) and mixed disorders (MD).

Objectives: to estimate prevalence and describe the characteristics and evolution of patients who presented any of these hyperglycemic crises.

Materials and methods: cross-sectional cohort of adults admitted to the emergency room from January 2017 to December 2019.

Results: during the period of study, 119 patients met the definition of hyperglycemic crisis, yielding a prevalence of 0.07%; being 60.5% HHS, 31.93% DKA, and 7.57% MD. The median age was 81 years, and 64% had a history of DM. In HHS, the main triggering factor was infections; in DKA, acute myocardial infarction and/or refusal to eat. 80.6% of patients required hospitalization, with associated factors being female sex (OR 3.20; 95%CI 1.20-8.49; p=0.01), age (OR 1.03; 95%CI 1.01-1.05; p=0.01), and the diagnosis of DKA (OR 6.30; 95%CI 1.39-28.46; p=0.01). A history of DM was a protective factor (OR 0.21; 95%CI 0.05-0.75; p=0.01). In-hospital mortality was 34.38% (95%CI 24.97-44.76).

Conclusions: prevalence of hyperglycemic crises was low, but high mortality was recorded, for which an early diagnosis and timely and protocolized treatment of the crisis and its triggering cause are essential.

Key words: diabetes mellitus; hyperglycemia; medical emergencies.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (58-64)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (58-64)

¹ Médica/o especialista en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Jefe de la Central de Emergencias de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Medicina Familiar, Central de Emergencias de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, Investigadora asociada al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Investigadora asistente del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Natalia Inés Pasik

E-mail: natalia.pasik@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 4/3/2024

Fecha de trabajo aceptado: 5/7/2024

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de elevada prevalencia, la cual ha aumentado en las últimas décadas y se prevé que aumentará aún más^{1,2}. La cetoacidosis diabética (CAD), el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y los trastornos mixtos (TM) son sus complicaciones hiperglucémicas agudas³.

La CAD se caracteriza por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia, y es la principal causa de mortalidad en niños y adultos jóvenes con DM1. La mortalidad global por CAD registrada en Estados Unidos y Reino Unido es menor al 1%, y las causas precipitantes más comunes son la falta de adherencia al tratamiento, las infecciones y el debut diabético. Por otro lado, su mortalidad aún es alta en los países en desarrollo como Kenia (30%) y Libia (11,7%), en los cuales las infecciones y el escaso acceso a la atención médica son las causas precipitantes más prevalentes^{3,4,5}.

El SHH se caracteriza por hiperglucemia severa, hiperosmolaridad y deshidratación en ausencia de cetoacidosis. Su frecuencia exacta no está bien definida. Se reporta una mortalidad del 20%, lo cual es 10 veces mayor que la informada para la CAD. Solo se presenta como manifestación inicial (debut) de la DM en un 7% a un 17% de los casos, y es más frecuente en pacientes con diagnóstico de DM ya conocido. Las infecciones son la principal causa precipitante asociada (de 30% a 60% de los casos); le siguen la omisión de alguna dosis del tratamiento crónico antidiabético y la presencia de otras enfermedades concomitantes^{3,4}.

En los TM, los pacientes presentan características combinadas de CAD y SHH. Existen datos limitados con respecto a la frecuencia y las características clínicas de estos casos; tampoco hay una definición aceptada para caracterizarlos^{4,6}.

El manejo de las crisis hiperglucémicas en la Central de Emergencias es fundamental, y requiere un diagnóstico adecuado del tipo de crisis, valorar posibles factores desencadenantes, implementar el tratamiento correcto y prevenir potenciales complicaciones para así mejorar los resultados clínicos de estos pacientes con afecciones potencialmente mortales⁴.

La mayoría de los datos disponibles sobre las características de los pacientes con complicaciones agudas de la DM proviene de estudios realizados en países desarrollados^{7,8,9,10}. En su mayoría son estudios descriptivos sobre pacientes hospitalizados.

En Sudamérica la información disponible es escasa^{11,12,13} y no existen en nuestro país datos sobre su frecuencia en los Servicios de Emergencias.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de las crisis hiperglucémicas en la Central de Emergencias de un hospital de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y describir las características clínicas y la evolución de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó un muestreo consecutivo de pacientes mayores de 18 años, afiliados a la prepaga institucional, que consultaron en la Central de Emergencias de Adultos del hospital entre 2017 y 2019. Se excluyeron pacientes embarazadas.

El hospital es un establecimiento universitario de salud privado que cuenta con dos sedes y una capacidad de internación de 785 camas, de las cuales 200 se destinan a cuidados críticos. Los afiliados a la prepaga institucional se comportan como una cohorte cerrada de la cual se dispone del dato confiable de sus características demográficas, las consultas a la guardia y la dispensación de medicamentos de la farmacia, motivos por los cuales se restringió el estudio a esta prepaga en particular. Toda la información administrativa y clínica de los pacientes (p. ej., diagnósticos clínicos, laboratorios, estudios, registros médicos de internaciones o atenciones no programadas) se almacena en un único repositorio centralizado de datos informatizados accesible a través de la historia clínica electrónica (HCE).

Los datos para este estudio se extrajeron de este repositorio institucional (HCE). Se identificaron a los pacientes como casos sospechosos de crisis hiperglucémicas si al ingreso a la Central de Emergencias registraron una glucemia >250 mg/dL, y tenían medición de bicarbonato (Bi), osmolaridad (Osm) y anión GAP.

Posteriormente, médicos especialistas en Medicina Interna y Diabetes revisaron manualmente estos casos para confirmarlos y los clasificaron de acuerdo a las siguientes definiciones: CAD: Osm <300 osmol/L + Bi ≤18 mEq/L; SHH: Osm ≥300 osmol/L + Bi >18 mEq/L; TM: Osm ≥300 osmol/L + Bi ≤18 mEq/L. Los pacientes fueron seguidos desde su admisión hasta

el alta (si fueron de manejo ambulatorio) o hasta su internación (en los casos que requirieron internación). Los factores desencadenantes se separaron en cuatro grupos: infección, debut, mala adherencia al tratamiento y otros (infarto agudo de miocardio y negativismo a la ingesta en pacientes frágiles).

Se obtuvieron los siguientes datos administrativos de las HCE: edad, sexo y factor desencadenante. Se registraron las siguientes comorbilidades: cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o insuficiencia renal crónica), enfermedad oncohematológica (tumor maligno, linfoma o leucemia), DM (diagnóstico conocido de DM o presencia de HA1c previa a la fecha de ingreso mayor o igual a 7%, o dos registros mayores o iguales a 6,5%) y tratamiento para la DM utilizado. Se definieron como variables evolutivas la necesidad de internación y la mortalidad intrahospitalaria.

Se reportaron datos cuantitativos como medias y desvío estándar (DE), o mediana e intervalo intercuartílico 25%-75% (RIC). La normalidad de los datos se verificó a través de gráficos y test Shapiro-Wilk. Se reportaron los datos cualitativos como frecuencia absoluta y relativa. Se estimó la frecuencia de cada tipo de crisis hiperglucémica con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) estimados con la aproximación de Wilson.

Para las comparaciones entre los grupos, para los datos cuantitativos, se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis según su distribución, y para los datos cualitativos test de chi-cuadrado o Fisher según supuestos. Para evaluar los factores asociados a la internación por crisis hiperglucémica, se realizó un análisis de regresión logística múltiple considerando los confundidores descritos en la bibliografía. Se expresaron los *odds ratios* (OR) crudos y ajustados con su IC 95%. El nivel de significancia estadística fue menor al 5% y para el análisis se utilizó el *software* R versión 4.0.3.

Esta investigación se desarrolló según los principios éticos acordes a las normas regulatorias de

la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación Institucional (CEPI#5879).

RESULTADOS

Durante el período estudiado se registraron 164.931 consultas en la Central de Emergencias, de las cuales 718 tenían una glucemia mayor a 250 mg/dl y un laboratorio con el que se pudo evaluar si presentaban crisis hiperglucémica (Bi, Osm y anión GAP dosados).

Del total de casos sospechosos, se confirmaron 119 pacientes que cumplieron con la definición de crisis hiperglucémicas agudas. Respecto de sus características, tuvieron una mediana de edad de 81 años, con predominio del sexo femenino (52,94%), y un 63,87% tenía diagnóstico conocido de DM, con una mediana de 10 años desde el diagnóstico.

En la Tabla 1 se describen las características de los pacientes y los factores desencadenantes según el tipo de crisis. En el caso del SHH, los principales factores desencadenantes fueron las infecciones (41,67%), mientras que, en las CAD, el infarto agudo de miocardio y/o negativismo a la ingesta (50%).

La prevalencia global de las crisis hiperglucémicas fue de 0,07% (IC 95% 0,05- 0,08). La prevalencia global y estratificada por año se presenta en la Tabla 2.

Del total de las crisis hiperglucémicas evaluadas en el período de estudio, su frecuencia por tipo fue: SHH (60,50%), CAD (31,93%) y TM (7,57%).

Se internó el 80,6% de los pacientes con crisis hiperglucémicas. Los factores asociados a la internación se muestran en la Tabla 3.

De los pacientes que se internaron (n=96), el 40,62% (IC 95% 30,71-51,13) requirió internación en unidad cerrada y el 34,38% (IC 95% 24,97-44,76) falleció durante la internación. La mediana de tiempo de internación fue de 5,5 días (RIC 3-9). En la Tabla 4 se muestra la evolución según el tipo de crisis.

Crisis hiperglucémicas (n=119)			
	SHH (n=72)	CAD (n=38)	TM (n=9)
Variables demográficas y comorbilidades			
Sexo femenino	51,39% (37)	57,89% (22)	44,44% (4)
Edad, en años*	82 (69-88)	76,5 (65-86)	50 (28-90)
Al menos una comorbilidad CV (IAM, IC, ACV, AIT, EVP, IRC)	44,44% (32)	34,21% (13)	55,56% (5)
Oncohematológica (leucemia, linfoma y/o tumor órgano sólido)	15,28% (11)	34,21% (13)	15,28% (11)
DM (diagnóstico previo conocido)	69,44% (50)	52,63% (20)	66,66% (6)
Años de DM*	10 (3-13)	10,5 (4-13)	9,5 (3-13)
<i>Tipo de DM:</i>			
. Tipo 1	-	30% (6/20)	-
. Tipo 2	86% (43/50)	50% (10/20)	50% (3)
. Otros	8% (4/50)	5% (1/20)	50% (3)
. Desconocido	6% (3/50)	15% (3/20)	-
<i>Antidiabéticos:</i>			
. MTF	30,56% (22)	25% (5)	-
. SU	5,56% (4)	-	-
. Gli	1,39% (1)	-	16,6% (1)
. TZD	-	-	-
. iDPP-4	8,33% (6)	15% (3)	-
. iSGLT-2	1,39% (1)	-	-
. aGLP-1	2,78% (2)	-	-
Insulinoterapia	28% (14/50)	40% (8/20)	50% (3/6)
<i>Tipo de insulinoterapia:</i>			
. Basal	42,86% (6)	-	-
. Intensificado	57,14% (8)	100% (8)	100% (3)
Variables metabólicas			
Registro de HbA1c (en el último año)	58,33% (42)	50% (19)	55,55% (5)
HbA1c (valor en %)	12,15 (8,3-12,9)	8,3 (6,8-11,7)	12,9 (11,8-13,1)
HbA1c mayor a 7%	88,10% (37/42)	73,68% (14/19)	55,56% (5/9)
<i>Factores desencadenantes:</i>			
0: otros (IAM y negativismo a la ingesta)	29,17% (21)	50,00% (19)	44,44% (4)
1: infección	41,67% (30)	28,95% (11)	11,11% (1)
2: debut	11,11% (8)	2,63% (1)	11,11% (1)
3: mala adherencia al tratamiento	13,89% (10)	10,53% (4)	33,33% (3)
4: corticoides	4,17% (3)	7,89% (3)	-
Valor de glucemia (en mg/dl) *	434 (320-619)	309,5 (275-419)	560 (445-586)
pH <7 (severo)	N/A	13,16% (5)	33,33% (3)

SHH: síndrome hiperglucémico hiperosmolar; CAD: cetoacidosis diabética; TM: trastornos mixtos; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EVP: enfermedad vascular periférica; IRC: insuficiencia renal crónica; DM: diabetes mellitus; MTF: metformina; SU: sulfonilureas; Gli: glinidas; TZD: tiazolidinedionas; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; aGLP-1: agonista del péptido similar al glucagón (aGLP1); HbA1c: hemoglobina glicosilada; N/A: no aplica.

*Mediana (rango intercuartilico)

Tabla 1: Características por subtipo de crisis hiperglucémica.

	N° de crisis	N° de consultas	Prevalencia	IC 95%
Global	119	164.931	0,07%	0,05-0,08
2017	27	50.401	0,05%	0,03-0,07
2018	45	56.204	0,08%	0,06-0,10
2019	47	58.326	0,08%	0,06-0,10

Tabla 2: Prevalencia global y estratificada por año.

	Internados (n=96)	No internados (n=23)	p	OR crudo (IC 95%)
Variables demográficas y comorbilidades				
Sexo femenino	58,33% (56)	30,43% (7)	0,016	3,20 (1,20 - 8,49)
Edad, en años *	83 (70-88)	66 (53-78)	0,001	1,03 (1,01 - 1,05)
Comorbilidad CV	44,79% (43)	30,43% (7)	0,210	N/A
Oncohematológica (leucemia, linfoma y/o tumor órgano sólido)	20,83% (20)	17,39% (4)	0,712	N/A
Tipo de crisis:				
. CAD	37,50% (36)	8,70% (2)	0,008	6,30 (1,39 - 28,46)
. SHH	53,12% (51)	91,30% (21)	0,001	0,10 (0,02 - 0,48)
. TM	9,38% (9)	-	0,127	N/A
DM (diagnóstico previo conocido)	58,33% (56)	86,96% (20)	0,010	0,21 (0,05 - 0,75)
Tipo de DM:			0,078	
. Otros	5,36% (3)	10% (2)	-	N/A
. Tipo 1	16,07% (9)	90% (18)	-	
. Tipo 2	67,86% (38)	-	-	
. Desconocido	10,71% (6)	-	-	
Insulinoterapia	32,14% (18)	30,43% (7)	0,815	N/A

CV: cardiovascular; CAD: cetoacidosis diabética; SHH: síndrome hiperglucémico hiperosmolar; TM: trastornos mixtos; DM: diabetes mellitus; N/A: no aplica.

OR crudo (IC 95%).

*Mediana (rango intercuartílico).

Tabla 3: Factores asociados a la internación.

Pacientes internados (n=96)			
	SHH (n=51)	CAD (n=36)	TM (n=9)
Tiempo de internación, en días*	6 (3-11)	5 (1-8)	3 (3-7)
Ingreso en área crítica	35,29% (18)	47,22% (17)	44,44% (4)
Mortalidad intrahospitalaria	33,33% (17) IC 95% 20,75-47,92	36,11% (13) IC 95% 20,82-53,77	33,33% (3) IC 95% 7,48-70,07

CAD: cetoacidosis diabética; SHH: síndrome hiperglucémico hiperosmolar; TM: trastornos mixtos.

*Mediana (rango intercuartílico).

Tabla 4: Evolución durante la internación según el tipo de crisis.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidenció una prevalencia de crisis hiperglucémica del 0,07%, que fue consistente con un estudio de Brasil que reportó ingresos a emergencias por CAD menores al 1%⁵. Por otro lado, al estratificar por año, observamos una tendencia estable, diferente a lo observado en un estudio de Estados Unidos que mostró una tendencia en aumento de la CAD y el SHH, tanto en guardia como en internación, de 2006 a 2014^{7,8,14,15}.

La baja prevalencia podría explicarse por la rareza del fenómeno *per se*, y por el gran volumen de consultas en nuestro centro, polivalente y referente a nivel local y nacional, que cuenta con un promedio de 550 consultas diarias (de las cuales el 60-70% son afiliados a la prepaga institucional). Por otro lado, nos parece importante tener en cuenta que nuestra población incluyó en su mayoría a pacientes de nivel socioeconómico de medio

a alto y con cobertura prepaga, lo cual facilita el acceso a los controles de salud, y potencialmente mejora la adherencia al tratamiento y el control metabólico de la DM.

Según nuestros hallazgos, el SHH fue el tipo de crisis más frecuente (60%), discrepando con otras investigaciones donde predominó la CAD^{6,10,15,18}. Sin embargo, en la literatura se describe que, en la población añosa como la nuestra, el SHH cobra relevancia¹⁹. Hay que considerar que la prevalencia y la distribución de la frecuencia de las crisis están influenciadas por las definiciones y la población estudiada.

Con respecto a las características de los pacientes, la mediana de edad fue de 81 años, el 64% tenía diagnóstico conocido de DM, con una mediana de 10 años desde el diagnóstico, esto podría explicar la alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (42%).

En relación con el tipo de DM, históricamente

se acostumbra asociar la CAD como entidad ligada a la DM1 y el SHH a la DM2. No obstante, estudios recientes comprobaron un aumento de la incidencia de CAD en pacientes con DM2²⁰. En nuestro estudio predominó la DM2, tanto en la CAD como en el SHH (50% y 86% respectivamente), con una baja frecuencia de DM1 (30% y 0% respectivamente). Estos hallazgos pueden explicarse por la edad de los pacientes incluidos (solo adultos >18 años) y por la epidemiología de la DM1.

En cuanto a los factores desencadenantes de la CAD, la causa más común según la literatura es la mala adherencia al tratamiento^{5,10}. Esto discrepa de nuestro estudio, donde predominó la categoría que incluyó casos de demencia avanzada con negativismo a la ingesta o IAM, e infecciones como segunda causa en orden de frecuencia. Por otro lado, en la bibliografía, los factores desencadenantes del SHH son las infecciones y la mala adherencia al tratamiento³. Nuevamente, nuestros resultados evidenciaron la gran carga de nuestros pacientes añosos, resultando los principales desencadenantes las infecciones, el deterioro del estado general y el negativismo a la ingesta. Se sabe que los pacientes mayores no reconocen los síntomas típicos de la DM, y que la forma de presentación de las complicaciones agudas hiperglucémicas puede ser diferente^{21,22}.

En nuestra población la mayoría de las crisis hiperglucémicas requirió internación (80,6%), con una mediana de internación de 5,5 días, mayor a lo publicado en un estudio en Estados Unidos (3,6 días)²³. Esto puede explicarse por las complicaciones relacionadas con el síndrome geriátrico que dificulta la externación de los pacientes²⁴. La mayoría de las hospitalizaciones fue en Sala General (59,38%), lo que podría relacionarse con la organización de la institución donde la mayoría de los pacientes se estabiliza en la Sala de Emergencias antes de trasladarlos al piso de Internación General²⁵.

Dentro de los factores asociados a la internación, el antecedente de diagnóstico conocido de DM resultó un factor protector para el ingreso tanto a Sala General como a Terapia Intensiva. Esto podría deberse a que, al conocerse la condición de DM del paciente, existe mayor probabilidad de detección, consulta y diagnóstico precoz de las complicaciones agudas o un mayor nivel de autocontrol de parte del paciente, lo cual evitaría una

evolución desfavorable. Por otro lado, en nuestra institución, el paciente con crisis hiperglucémica confirmada y sin diagnóstico previo de DM requirió su ingreso para educación diabetológica, además de otros factores sociales que pueden motivar su internación.

Por último, en cuanto a la mortalidad, se describe mayor riesgo de muerte en el SHH que en la CAD²⁶. Sin embargo, al estratificar por edad, en pacientes mayores de 80 años, la mortalidad resulta igual en ambos grupos (SHH y CAD). En nuestro caso, la mortalidad intrahospitalaria global fue del 34,38%, similar a otro estudio que incluyó pacientes mayores de 85 años²⁷. Además, se sabe que los factores asociados a la muerte intrahospitalaria por CAD son el mayor número de comorbilidades y la presencia de sepsis, entre otros¹⁰. Si bien en nuestro estudio no se exploró por falta de argumentos, la bibliografía señala que la edad avanzada es un factor de mortalidad independiente¹⁸.

Existen algunas limitaciones inherentes a nuestro estudio. En primer lugar, la validez externa es limitada por la selección de pacientes, no necesariamente por limitarse a un solo centro, sino porque pertenecían en su mayoría a la tercera edad y tenían cobertura privada de salud. Por otro lado, los episodios de CAD podrían estar subdiagnosticados, dado que las crisis euglucémicas (glucemias <250 mg/dL)¹⁷ se excluyeron de nuestra definición.

A pesar de esto, creemos que la principal fortaleza radica en la inclusión de una población frecuentemente excluida de los estudios de investigación (adultos mayores), y particularmente vulnerable debido a los síndromes geriátricos asociados que complejizan estos escenarios clínicos. La prevalencia de DM en adultos mayores es alta y continúa en ascenso²⁷. Por ende, es importante analizar la frecuencia de aparición de sus complicaciones, y las características y la evolución de estos pacientes¹⁶. Por otro lado, como fortaleza, cabe mencionar la recolección de los datos en forma retrospectiva con alta calidad de la información, informatizada, confiable y con validación manual.

Para finalizar, hubiera sido interesante comparar la mortalidad por crisis hiperglucémicas o identificar los factores asociados con peores resultados vinculados a los TM, pero esto no fue posible por el pequeño número de pacientes incluidos. Se necesitarán nuevos estudios para explorar este aspecto^{6,27}.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la prevalencia de crisis hiperglucémicas resultó baja, pero registró una mortalidad elevada, por lo cual nuestros hallazgos aportan evidencia local que enfatiza la necesidad del correcto diagnóstico de las crisis hiperglucémicas en guardia, en una población vulnerable (mayormente adultos mayores) que por sus características presenta mayor probabilidad de internación y mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition; 2019:34-38.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos de la Argentina. INDEC. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultado. Acceso: junio 2022.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12:222-232.
- Echouffo-Tcheugui JB, Garg R. Management of hyperglycemia and diabetes in the emergency department. *Current Diabetes Reports* 2017;17(8):56. doi: 10.1007/s11892-017-0883-2.
- Nunes RTL, Mota CFMG, Lins PRG, et al. Incidence, characteristics and long-term outcomes of patients with diabetic ketoacidosis: a prospective prognosis cohort study in an emergency department. *Sao Paulo Medical Journal* 2021;139:10-17.
- Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care* 2020;43:349-357.
- Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, et al. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones* 2011;10:250-260.
- Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, et al. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in hospital mortality. United States, 2000-2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018;67:362-365.
- Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). *Curr Diab Rep* 2017;17:33.
- Sato Y, Morita K, Okada A, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Factors affecting in hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: a retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Jan;171:108588. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108588.
- Olmos P, Donoso A, Arab JP, et al. Cetoacidosis diabética: casuística 2008-2012, epidemiología y fisiopatología. *Revista Médica de Chile* 2014;142:1267-1274.
- Klafke A, Duncan BB, dos Santos Rosa R, et al. Mortalidade por complicações agudas do diabetes melito no Brasil, 2006-2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2014;23:455-462.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 2014 Nov;37(11):3124-31. doi: 10.2337/dc14-0984.
- Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2013;42:677-695.
- Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, et al. Trends in emergency department visits and inpatient admissions for hyperglycemic crises in adults with diabetes in the U.S., 2006-2015. *Diabetes Care* 2020;43:1057-1064.
- Davis J, Lim E, Taira DA, et al. Relation of the networks formed by diabetic patients sharing physicians with emergency department visits and hospitalizations. *Med Care* 2020;58:800-804.
- Long B, Lentz S, Koyfman A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med* 2021;44:157-160.
- MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, et al. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002;32: 379-385.
- Cho YJ. The authors reply: clinical and biochemical characteristics of elderly patients with hyperglycemic emergency state at a single institution. *Annals of Geriatric Medicine and Research* 2017;21:38-38.
- Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2018 Sep;41(9):1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.
- Lin W, Chen C, Guan H, et al. Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatr* 2016;16: 160. doi: 10.1186/s12877-016-0333-z.
- Yang X, Xue C, Chen K, Gao D, Wang H, Tang C. Characteristics of elderly diabetes patients: focus on clinical manifestation, pathogenic mechanism, and the role of traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol* 2024 Jan 11;14:1339744. doi: 10.3389/fphar.2023.1339744.
- Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *The Journal of Emergency Medicine* 2013;45:797-805.
- Lin W, Chen C, Guan H, et al. Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatr* 2016;16: 160.
- Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, et al. Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 2012;40:2009-2015.
- Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Medical Clinics of North America* 2004;88:1063-1084.
- Huang C-C, Weng S-F, Tsai K-T, et al. Long-term mortality risk after hyperglycemic crisis episodes in geriatric patients with diabetes: a national population-based cohort study. *Diabetes Care* 2015;38:746-751.

Autofagia y riñón graso en obesidad y diabetes mellitus tipo 2

Autophagy and fatty kidney in obesity and type 2 diabetes mellitus

Abril del Campo¹, María Calzetta¹, Josefina Cornejo¹, Francisca Pita Romero¹, Francisco Rivera¹,
María Inés Vaccaro^{3,4}, Claudio Daniel González^{1,2,3}

RESUMEN

La obesidad es una entidad que actúa como factor de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico; esto es particularmente importante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En los últimos años ha ganado presencia científica una entidad fisiopatológicamente relacionada, llamada riñón graso, que podría contribuir al desarrollo de complicaciones renales y extrarrenales en estos pacientes.

La enfermedad renal grasa se asocia a insulinorresistencia e hiperinsulinemia, alteraciones hormonales y glomerulopatía con el posterior desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), resultado del depósito de grasa perirrenal, pararenal, ectópico y parenquimatoso. La enfermedad renal grasa se vincula con diversas alteraciones de los mecanismos que regulan la autofagia, lo que podría derivar en el desarrollo de alternativas terapéuticas relevantes. En este sentido, el objetivo de esta revisión narrativa fue reseñar los principales mecanismos a través de los cuales se verifica la asociación entre la enfermedad renal grasa y las alteraciones de la autofagia, así como sus potenciales implicaciones clínicas y terapéuticas actuales y futuras.

Palabras clave: riñón graso; autofagia; mitofagia; obesidad; diabetes mellitus; insulinorresistencia; insulina; hiperglucemia; hipertensión; nefropatía; glomerulopatía; proteinuria; triglicéridos; adiponectina; AMPK; mTOR; lipotoxicidad.

ABSTRACT

As it is commonly known, obesity acts as a risk factor for the development of non alcoholic fatty liver disease. This is of particular relevance in patients with type 2 diabetes. A growing body of evidence developed in the last years contributed to define an entity known as fatty kidney disease, in which obesity also plays a key role in its development. Fatty kidney disease is associated with insulin resistance, high blood insulin levels, hormonal alterations and glomerulopathy with a consequent trend to develop chronic kidney disease (CKD) in some patients due to the perirenal, pararenal, ectopic and parenchymatous fat deposit. This deposit has shown to present an association with several abnormalities in the autophagic flow; these alterations may guide to the development of new therapeutic alternatives within the field of kidney diseases associated with fat deposition. The objective of this narrative review is to review the key mechanisms linking fatty kidney disease and autophagy alterations, as well as their clinical and therapeutic implications.

Key words: kidney fatty; autophagy; mitophagy; obesity; diabetes; insulin resistance; insulin; hyperglycemia; hypertension; nephropathy; glomerulopathy; proteinuria; triglycerides; adiponectin; AMPK, mTOR, lipotoxicity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (65-73)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (65-73)

¹ Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Comité de Farmacología, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular Profesor Alberto Boveris (IBIMOL), CONICET, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Medicina Traslacional, Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Francisco Rivera

E-mail: fran99rivera@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 19/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 3/4/24

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

INTRODUCCIÓN

La disposición ectópica de la grasa es un fenómeno común a muchos órganos y el riñón no es la excepción. Aunque varias de las implicaciones de esta disposición anómala de lípidos en términos endocrinológicos y cardiovasculares aún están por determinarse, una serie de evidencias sugiere que la presencia del así llamado, "riñón graso" (enfermedad del riñón graso, *fatty kidney disease*, FKD) constituye una entidad clínica de creciente interés y relevancia. La FKD podría contribuir a la hiperglucemia, la hipertensión y a la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes obesos, con o sin diabetes mellitus (DM)¹. Varios de estos factores, a su vez, aceleran la progresión de la enfermedad y empeoran sus condiciones.

Es frecuente observar depósitos de tejido adiposo visceral alrededor del riñón, tejido adiposo perirrenal y pararenal, además de los depósitos ectópicos de grasa dentro de los senos e hilos renales. Las implicancias de estas formas de depósitos de grasa son importantes no solo en términos metabólicos, sino incluso mecánicos².

Como se mencionó anteriormente, el depósito parenquimatoso de lípidos es capaz de modificar funciones celulares esenciales con las correspondientes consecuencias clínicas. Se ha postulado que la lipotoxicidad, el estrés oxidativo asociado y concurrente, y el tiempo de exposición a estos factores se corresponden con anomalías funcionales y estructurales que pueden convertirse en definitivas³.

La obesidad central, junto con otros factores de riesgo cardiovascular, se ha asociado con el desarrollo de ERC y, a su vez, se ha establecido una relación entre el aumento del contenido de lípidos renales y la hiperfiltración renal, la glomerulopatía asociada a la obesidad y la nefropatía diabética en pacientes con DM^{2,4}.

Desde el punto de vista de la biología celular, todos estos mecanismos se vinculan con alteraciones de los procesos que caracterizan a la autofagia. La autofagia es un proceso metabólico celular que dirige componentes al lisosoma⁵; mecanismos relacionados con la autofagia explican muchos otros fenómenos, incluyendo la secreción de péptidos de relevancia biológica.

La autofagia permite el reciclado de partículas, porciones de citoplasma y organelas con el propósito de obtener energía. Juega también un papel central en el mantenimiento de la calidad de diversos componentes celulares, y posibilita la degradación de mitocondrias dañadas o envejecidas, acúmulos

de proteínas deterioradas o mal plegadas y otras partículas con el objetivo de facilitar su depuración del microambiente intracelular. Esta función de "control y mantenimiento" es esencial para comprender la relevancia de la autofagia en la supervivencia celular⁵. La evidencia actual sugiere que las alteraciones profundas en los mecanismos de la autofagia podrían asociarse con las alteraciones morfológicas, estructurales y funcionales que caracterizan a la FKD.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de las alteraciones descritas, sus potenciales implicaciones fisiopatológicas y clínicas, y sus derivaciones farmacoterapéuticas.

Localización, selección y recolección de la bibliografía

Se implementaron diversos métodos para garantizar la calidad en la recopilación de la información. Inicialmente, se emplearon estrategias de búsqueda sistemática en múltiples bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos relevantes y combinaciones de palabras clave para identificar estudios pertinentes (riñón, obesidad, autofagia, ERC, riñón graso). Esta fase de localización de datos se complementó con la revisión de listas de referencias de los estudios incluidos para identificar trabajos adicionales relevantes.

Una vez recopilados los estudios pertinentes, se procedió a la fase de selección, en la cual se aplicaron criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Estos criterios se basaron en la relevancia del contenido para los objetivos de esta revisión, la calidad metodológica de los estudios y la disponibilidad de datos necesarios para el análisis. Asimismo, se realizó una evaluación independiente de cada estudio por parte de cuatro autores para garantizar la consistencia en el proceso de selección. Una vez completada la selección, se llevó a cabo la recolección y síntesis de datos, se extrajo la información relevante de los estudios incluidos y se analizó críticamente. Este proceso permitió generar conclusiones significativas que contribuyeron a la literatura existente sobre riñón graso, autofagia, obesidad y DM.

Fisiopatología de la FKD. Mecanismos de desarrollo e impacto clínico

Los cambios estructurales detectados en la FKD se asocian con alteraciones metabólicas, prooxidativas y proinflamatorias

Durante los últimos años, varios estudios lograron diversos descubrimientos relacionados con la fisiopatología del riñón graso. La obesidad, el

deterioro de la función renal y sus consecuencias se encuentran íntimamente relacionados. Notablemente, el riesgo se incrementa de manera importante frente a comorbilidades como la DM y la hipertensión, así como por el mismo acúmulo del tejido adiposo (frecuentemente invadido por células inflamatorias) y su producción de diferentes adipocinas. Estas últimas conducen a inflamación, estrés oxidativo, alteración del metabolismo lipídico, activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), y a anomalías en la producción y sensibilidad a la insulina⁶.

La glomerulopatía hipertrófica, la expansión de la matriz mesangial y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria son los principales hallazgos en la enfermedad renal asociada a la obesidad. Los mecanismos moleculares que conducen a la patología renal incluyen el metabolismo anormal de los lípidos, la lipotoxicidad, la inhibición de la AMP quinasa (AMPK) y el estrés del retículo endoplásmico. El estrés a nivel de los podocitos es probablemente la principal fuerza impulsora en el desarrollo de proteinuria y glomeruloesclerosis.

En términos fisiopatológicos, la acumulación de grasa induce efectos renales como hiperfiltración, hipertensión glomerular, albuminuria, insulinorresistencia renal y producción de citoquinas proinflamatorias^{7,8}. La acumulación de lípidos ectópicos en los riñones conlleva cambios (tanto estructurales como funcionales) en las células mesangiales, podocitos y células del túbulo proximal⁹. En personas con obesidad, se produce un mecanismo de hiperfiltración destinado a satisfacer las mayores demandas metabólicas por el aumento de la masa corporal. El incremento de la presión intraglomerular conduce al daño en la estructura renal y aumenta el riesgo de desarrollar ERC a largo plazo⁶.

Se ha descrito que la disminución de las resistencias vasculares preglomerulares sumado a un aumento del flujo plasmático glomerular deriva en hipertensión glomerular. También se detectó que el aumento del flujo plasmático renal es mayor que la tasa de filtrado glomerular (TFG), de modo que se puede inferir que la vasodilatación es principalmente de la arteriola aferente, con consecuente hiperfiltración glomerular¹⁰. A su vez, se observó una reabsorción aumentada de sodio y glucosa por parte de SGLT -1 y 2, que lleva a una caída de la retroalimentación tubuloglomerular que genera mayor vasodilatación preglomerular y aumento del filtrado^{10,11}. Esta constelación de factores también puede acelerar la pérdida de la función renal en pacientes con diver-

sas enfermedades renales primarias y función renal descompensada. Además, la acumulación de triglicéridos (TG) y la elevación de las concentraciones tisulares de citoquinas proinflamatorias parecen asociarse con la lipotoxicidad generada por metabolitos de TG y un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO).

Como se desarrolló previamente, la FKD parece asociarse con la llamada glomerulopatía relacionada con la obesidad (GRO). Esta entidad se caracteriza por el desarrollo de proteinuria de rango habitualmente subnefrótico, con ausencia de edemas, hipoalbuminemia y de progresión indolente^{10,11}. A nivel histológico, se observa glomerulomegalia, estrechamiento microvascular y pérdida de podocitos. Esto produce un incremento del estrés mecánico de los podocitos restantes, los cuales se hipertrofian a efectos de cubrir zonas denudadas. Pueden hallarse lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en casos de proteinuria moderada a severa⁵⁻¹¹. Se ha encontrado que algunos pacientes con GRO también presentan cambios similares a los hallados en ciertos estados incipientes de nefropatía diabética, como aumento de la matriz mesangial y esclerosis mesangial focal moderada, incluso engrosamiento moderado focal de las membranas glomerulares y tubulares basales¹².

Diferentes estudios han puesto en evidencia que en pacientes con GRO o con FKD se registra un exceso de la actividad del SRAA. Se ha postulado que este aumento de la actividad es secundario a cambios compresivos a nivel del hilio renal por acúmulo de grasa ectópica, lo que involucra cambios hemodinámicos que también podrían atribuirse al aumento de la presión intraabdominal asociada con la obesidad. Sin embargo, la síntesis de los diferentes componentes del SRAA por el tejido adiposo visceral, así como por la estimulación neurohormonal inducida por el sistema simpático exacerbado por la obesidad, podrían también explicar dicho fenómeno¹⁰⁻¹². Naturalmente, el exceso en la actividad del SRAA llevaría a la hiperfiltración mediante diferentes mecanismos, dentro de los cuales el exceso de aldosterona estimula la liberación de radicales libres lo que culmina en injuria renal característica de la GRO.

Adicionalmente, se ha propuesto que el exceso de VLDLc, LDLc, TG y cristales de colesterol en la nefrona, sobre todo a nivel del epitelio tubular proximal y en los podocitos, conduce a la formación de lipoperóxidos que promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , y que culmina en la acumulación de célu-

las inflamatorias, injuria del tejido, muerte celular y formación de radicales libres, con la consecuente progresión a ERC⁸. TNF- α forma parte del desarrollo de fibrosis renal, mientras que el incremento de IL-6 pareciera ser un factor de riesgo de injuria renal relacionada con la obesidad^{9,10}. En pacientes con sobrepeso u obesidad, la actividad ATP-citrato liasa se encuentra sobreestimulada en podocitos, células mesangiales y tubulares provocando un exceso de acetil-CoA, sustrato de lipogénesis y acetilación de histonas que promueve injuria renal¹².

Asimismo, la adiponectina normalmente ejerce un rol protector en los podocitos mediante la estimulación de la AMPK. Sin embargo, en la obesidad central, las concentraciones y la actividad de dicha hormona están disminuidas, de modo que la barrera glomerular se vulnera^{10,12}. Por otro lado, el exceso calórico estimula la liberación de fetuina-A, que disminuye la producción de adiponectina y la activación de receptores de células hepáticas y podocitos, contribuyendo a una reducción del número de podocitos y al consecuente desarrollo de proteinuria¹⁰. En modelos animales, a su vez, la resistina, aparentemente aumentada en presencia de obesidad, induce citoquinas inflamatorias como las mencionadas anteriormente (TNF- α , IL-6, IL-12)¹².

Diversas modificaciones en la expresión de proteínas receptoras, sus mecanismos de transducción celular y de la función, y la estructura mitocondrial se asocian con alteraciones morfológicas renales y probablemente con complicaciones clínicas

A nivel tisular se ha sugerido que diversas alteraciones en los mecanismos de transducción de señales podrían vincularse con el desarrollo de FKD. CD36 es una glicoproteína transmembrana multifuncional que media la captación de LDL oxidado. Esta molécula muestra alta expresión en las células epiteliales tubulares proximales y distales, podocitos, células mesangiales, endotelio microvascular y macrófagos intersticiales. A su vez, es el principal sistema de captación de lípidos en el riñón y juega un papel central en el desarrollo y progresión de la ERC.

La inflamación crónica de grado leve a moderado, característicamente presente en la obesidad, induce la expresión de CD36, lo que parece agravar el daño renal y acelera la progresión de la enfermedad. En los podocitos, la absorción de ácido palmítico mediada por CD36 resultó en un aumento dosis-dependiente en los niveles de ERO, activación de vías proapoptóticas y depleción de ATP¹³. También, la unión del LDL oxidado a CD36 conduce a la apoptosis de los podocitos

y a células tubulares renales por la formación de ERO y producción de trombospondina-1⁸.

Otras proteínas que facilitan la captación de ácidos grasos son las FABPm (*plasma membrane fatty acid binding proteins*). Constituyen una familia de proteínas de unión a ácidos grasos. La E-FABP (*epidermal*), la L-FABP (*liver*) y la H-FABP (*heart*) se expresan a nivel renal. Las proteínas plasmáticas de unión a ácidos grasos también facilitan la transactivación de PPAR α y PPAR γ inducida por ácidos grasos poliinsaturados y participan en los procesos de síntesis de lípidos a nivel renal¹³. Proteínas de la familia Klotho se han asociado con acumulación de lípidos en varios tejidos. La subfamilia alfa de estas proteínas media efectos antiinflamatorios y antioxidativos. La subfamilia beta activa al FGF-2. La deficiencia de Klotho se asocia con senescencia celular renal vinculado con dislipemia. Sin embargo, la modulación farmacológica de estas proteínas no ha resultado hasta el momento en conclusiones definitivas.

La disfunción y el daño estructural mitocondrial asociados a la lipotoxicidad cumplen también un rol en la fisiopatología de esta entidad. Las alteraciones mitocondriales frecuentemente se asocian a reducción del tamaño celular, con alteraciones en la densidad de la matriz celular que, en ocasiones, puede relacionarse con una pérdida de hasta un 50% de la masa celular¹⁰. Se ha concluido que la acumulación de ácidos grasos en la mitocondria de las células tubulares renales (especialmente las del túbulo proximal) es un hallazgo patológico común en estos pacientes⁸. El incremento de metabolitos tóxicos lipídicos (especialmente el diacilglicerol y la ceramida) podría ser responsable de las alteraciones en la función mitocondrial. Dicha disfunción disminuiría la capacidad de oxidación de los ácidos grasos, llevando a la acumulación grasa e insulino-resistencia y generando una suerte de círculo vicioso⁵. Se ha propuesto que la nefropatía diabética presenta un aumento significativo de las diferentes vías involucradas en el consumo de lípidos y un deterioro de la expresión de las enzimas implicadas en la beta oxidación. Esto se debe a que la actividad de la AMPK se encuentra disminuida en varios tejidos, incluyendo riñones, en dietas ricas en grasas¹⁴.

En este ambiente, y bajo estas condiciones, alteraciones en los procesos de autofagia son esperables. Como se desarrollará en los siguientes apartados, las modificaciones en la expresión y función de dos enzimas, AMPK y mTOR (*mammalian target of rapamycin*), juegan un papel importante en la alteración de la autofagia en las células renales.

Autofagia y enfermedad del riñón graso

Como se describió al comienzo, por autofagia se entiende un proceso catabólico que dirige componentes al lisosoma. Por ejemplo, en respuesta al estrés oxidativo, la autofagia se activa de modo de eliminar organelas dañadas (como las mitocondrias) o moléculas alteradas (proteínas mal plegadas, proteínas anómalas, entre otras). Naturalmente, el déficit o el exceso de autofagia puede asociarse a enfermedades agudas y crónicas, varias de ellas degenerativas. Alteraciones de la autofagia son notables en la ERC y existen evidencias de un rol relevante en la fisiopatología de la FKD.

Existen tres formas "convencionales" o canónicas de autofagia: 1) microautofagia; 2) autofagia mediada por "chaperonas"; 3) macroautofagia¹⁵. Esta última es fundamental en la eliminación de organelas alteradas y de grandes agregados proteicos. Se trata de un proceso de múltiples pasos a través de los cuales se constituye una vesícula de doble membrana llamada "autofagosoma". Los autofagosomas se fusionan por lo general con lisosomas para constituir los denominados "autolisosomas", que resultan en la degradación del material secuestrado. Contamos con mucha más evidencia acerca del posible rol de la macroautofagia en la FKD, por lo cual le dedicaremos la mayor parte de nuestra revisión.

La densidad de autofagosomas en una muestra de tejido resulta de la activación, la intensidad y la fluidez del camino que conduce a la formación de los autolisosomas. Por tanto, la densidad de autofagosomas como el flujo autofágico son relevantes para entender su importancia en una entidad clínica determinada. El flujo autofágico es una medida de la actividad de degradación mediada por autofagia.

La macroautofagia (a partir de ahora, denominada simplemente autofagia) reconoce formas no selectivas y selectivas. Entre estas últimas se encuentran, por ejemplo, la eliminación específica de mitocondrias (mitofagia), la activación de zimógenos en el páncreas (zimofagia) y de peroxisomas (pexofagia).

Además de los mecanismos convencionales, existen procesos de autofagia "no canónicos". Algunos mecanismos no convencionales de secreción de péptidos y proteínas requieren de la integridad de vías y ciertas proteínas que participan de la autofagia convencional.

Las moléculas mTOR y AMPK están críticamente asociadas con los mecanismos moleculares centrales vinculados con la regulación de la autofagia (aunque existen formas de autofagia independientes de estas vías). Esta última enzi-

ma opera como un sensor de energía. La primera integra los efectos de diversos factores de crecimiento con las señales que informan la disponibilidad de nutrientes, de modo que cumple un papel central en el crecimiento celular. La activación de mTOR tiende a ejercer un efecto inhibitorio de la autofagia, en tanto que AMPK es un activador del proceso¹⁶. El mecanismo de la autofagia requiere la participación de muchas otras proteínas, entre las cuales las proteínas ATG (*autophagy related gen*) juegan un rol fundamental.

Se han informado alteraciones en la función del mTOR en modelos experimentales de riñón graso. La hiperinsulinemia se asocia a una estimulación de mTORC1, con lipogénesis y crecimiento celular, y contribuye a la inhibición de la autofagia. Ello podría vincularse con una insuficiente eliminación de moléculas y organelas dañadas, con alteraciones de la funcionalidad e incremento adicional de la producción de ERO. Factores de crecimiento, por su parte, pueden sobreestimar la vía mTORC2 y generar cambios en la remodelación de la actina y de la supervivencia celular. Estos efectos podrían asociarse, al menos en parte, al desarrollo de glomeruloesclerosis y proteinuria. Además, se ha observado que un aumento de la actividad de esta vía podría contribuir a algunas de las alteraciones características de la nefropatía diabética⁵. La activación de mTOR se vincula con la acumulación de lípidos ectópicos en los podocitos, fenómeno que podría modificar la sensibilidad a la insulina en dichas células y llevar a modificaciones de la apoptosis⁵.

Se han descrito alteraciones de la autofagia en diversos tipos celulares renales (podocitos, células mesangiales, células tubulares, etc.). Las anomalías que pueden conducir a daño severo en los podocitos impactan de manera decisiva en la fisiología renal, dado que presentan una capacidad muy limitada de reemplazo. La población podocitaria está constituida por células terminalmente diferenciadas. Naturalmente, en células de este tipo, la autofagia cumple un rol importante en la renovación de estructuras envejecidas y acúmulos de proteínas anormales.

Los podocitos y las células tubulares proximales renales expresan AMPK¹⁷. La actividad de la AMPK regula el transporte tubular activo y permite a las células renales sobrevivir en estados de baja energía. Elevados cocientes AMP:ATP bajo hipoxia, ejercicio o inanición se asocian con una activación alostérica de AMPK. Por otro lado, patologías como la DM2 y la obesidad, caracterizadas por acumulación lipídica ectópica, se relacionan

con una disminución de la actividad de la AMPK.

La obesidad y la DM contribuyen asimismo a un aumento en la expresión de las SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*) que están implicada en el metabolismo de ácidos grasos y colesterol. La familia de proteínas SREBP induce la síntesis de ácidos grasos. Particularmente, SREBP1 contribuye a la síntesis *de novo* de ácidos grasos al regular la acetil-CoA carboxilasa y la síntesis de ácidos grasos. En modelos experimentales, el bloqueo de canales de calcio con altas concentraciones de dihidropiridinas reduce la actividad de la AMPK e incrementa la actividad de SREBP 1/2, y la formación de lípidos intrarrenales, aportando información acerca del papel de la desregulación de la AMPK en la acumulación de lípidos renales a través de la vía SREBP. De este modo, el incremento en las concentraciones de ácidos grasos intracelulares puede llevar a la acumulación de metabolitos lipídicos tóxicos como el diacilglicerol y ceramidas. Ambos se conocen por estar involucrados en la inflamación y resistencia a la insulina, y son activadores endógenos de la proteína quinasa C y PP2A¹⁷.

Estas disfunciones registradas en la actividad de

la AMPK y mTOR parecen explicar en parte algunas de las alteraciones en el flujo autofágico encontrados en diversos modelos experimentales de FKD¹⁸.

Yamahara et al. sugieren que la hiperactivación de la vía mTOR se asocia a una disminución de la autofagia en condiciones de obesidad, la cual exacerbaría lesiones tubulointersticiales inducidas por proteinuria¹⁹.

Las células tubulares presentan una elevada densidad de mitocondrias. En condiciones de obesidad y depósito lipídico intracelular se han detectado alteraciones de la mitofagia que pueden contribuir a las anomalías asociadas con FKD. Las anomalías mitocondriales se vinculan a una distorsión en el balance lipogénesis/lipólisis. A su vez, la acumulación de ácidos grasos no esterificados contribuye al deterioro de la función mitocondrial²⁰.

Incluso no está claro si las alteraciones en los procesos autofágicos preceden o son consecuencia de la acumulación distópica de lípidos, pero resulta evidente la participación de estas anomalías en la génesis, evolución y pronóstico de la FKD. La potencial relevancia de las alteraciones autofágicas presentes en la FKD, y sus posibles implicaciones fisiopatológicas, se resumen en la Tabla.

Autofagia en la fisiología renal normal	Alteraciones de la macroautofagia en la fisiopatología de la FKD y sus implicaciones
<ul style="list-style-type: none"> . Esencial para mantener la integridad del riñón y su funcionamiento adecuado . Rol protector sobre el parénquima renal al prevenir fibrosis . Rol protector al prevenir la inflamación . Regular la integridad de la barrera de filtración glomerular . Contribuir a la homeostasis renal regulando el flujo de autofagia en las células renales . Aumentar el glucagón, lo que induce la autofagia en varios tejidos 	<ul style="list-style-type: none"> . Acumulación de organelas deterioradas y de proteínas mal plegadas . Acumulación de mitocondrias y aumento en la formación de ERO . Activación de señales proapoptóticas . Daño del podocito e hipertrofia . Incremento en la secreción no convencional de moléculas proinflamatorias como la IL-1β y las enzimas degradadoras de insulina . Desarrollo de fibrosis renal mediada por WNT1 . Contribución al desarrollo de glomeruloesclerosis y daño en la barrera de filtración glomerular por la delección de ATG5 . Aumento de la tasa de senescencia células epiteliales del túbulo proximal . Alteración del citoesqueleto de los podocitos . Inducción de piroptosis, asociada a muerte celular . Aumento de la excreción de proteínas, lo que promueve una lesión tubular progresiva

ERO: especies reactivas de oxígeno; WNT1: inducible signaling pathway protein-1; FKD: fatty kidney disease.

Tabla: Autofagia en la fisiología renal y fisiopatología de la autofagia en FKD y su potencial progresión a estadios avanzados de insuficiencia renal⁵.

Perspectivas farmacológicas

Se han evaluado las acciones de diversos grupos de fármacos sobre el contenido graso renal, en particular en modelos animales²¹. Algunas evidencias en humanos parecerían consistentes con estos hallazgos en modelos experimentales.

Se observó que, en roedores sometidos a una dieta alta en grasa, la metformina a través de una activación de la vía AMPK/PPARα y una supresión de SREBP1 inhibe la vía SREBP1/FAS, regula el metabolismo lipídico renal y reduce el contenido graso.

Interesantemente, diversos estudios desarrollados con metformina la muestran como un regulador de la autofagia que tiende a restaurar su normalidad frente a diversos estimulantes o depresores de la misma. Al menos en parte, estas acciones podrían explicarse por su efecto activador de las señales mediadas por AMPK²² (Figura). A pesar de todos estos efectos descritos en animales, los beneficios de la metformina sobre la FKD en humanos aún no se han demostrado de manera convincente.

Los agonistas PPAR-γ (pioglitazona, rosiglitazo-

na) parecen restaurar mecanismos autofágicos a través de la activación de AMPK y otros mecanismos independientes de la actividad de esta enzima. Diversos estudios desarrollados en modelos animales demostraron una restauración de la mitofagia en hepatocitos, e investigaciones en seres humanos evidenciaron efectos beneficiosos en pacientes con esteatosis hepática. Los datos disponibles respecto de sus efectos a nivel renal son menos abundantes. Sin embargo, se ha probado un efecto protector de la fibrosis renal a través de la modulación de mecanismos epigenéticos. Esto puede resultar en una normalización de los mecanismos autofágicos desregulados en presencia de altas concentraciones de TGF-beta²¹. Por lo pronto, no se han establecido con claridad las implicaciones clínicas derivadas de estos efectos en la FKD.

Por su parte, los inhibidores de SGLT-2 constituyen fármacos muy importantes en el tratamiento de la DM2 que reducen el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y sus efectos nefroprotectores²⁴. Estas drogas producen cierta reducción de peso, lo que podría explicar parte de sus potenciales beneficios renales, pero la complejidad de los mecanismos que resultan de la inhibición de SGLT-2 impiden evaluar de manera aislada la contribución de la reducción ponderal en la biología de la FKD.

La contribución de los efectos de los inhibidores de SGLT-2 sobre FKD (y en consecuencia, sobre la nefroprotección) podría exceder el simple efecto de una depleción de masa grasa²⁵. Así, por ejemplo, se ha señalado que los inhibidores de SGLT-2 pueden reducir la lipotoxicidad con o sin una sustancial reducción de la masa grasa total. De este modo, la reducción de los efectos prooxidativos y proinflamatorios inducidos por estos fármacos podrían explicar parcialmente sus efectos nefroprotectores.

En un modelo animal de roedores con síndrome de Alport, la administración de empagliflozina fue capaz de reducir la lipotoxicidad a nivel podocitario y el empeoramiento de la función renal²⁵.

No obstante, la extensión de las conclusiones de estudios como estos a un entorno clínico diferente, como el de la FKD, requiere mayor investigación. De modo similar, aún puede ser prematuro extender hallazgos obtenidos en modelos de enfermedad grasa del hígado al campo de la FKD. Aun cuando existe considerable variabilidad en lo que respecta a la duración de los estudios llevados a cabo, los inhibidores de SGLT-2 mejoran marcadores no invasivos de esteatosis hepática y existe evidencia sobre modificaciones estructurales tanto en imágenes como

en diversos modelos animales^{1,26}. Sin embargo, los efectos sobre la FKD fueron mucho menos estudiados, aunque podrían contribuir a un menor deterioro en la función renal en pacientes con DM2 y obesidad. Sin dudas, los inhibidores de SGLT-2 restauran los mecanismos aerofágicos autofágicos renales, así como la acumulación lipídica intracelular y la lipotoxicidad los deterioran. Diversos modelos experimentales probaron en células renales que los inhibidores de SGLT-2 incrementan la actividad de AMPK y restauran el flujo autofágico cuando se encuentra deteriorado. También incrementan la señalización mediada por sirtuina-1 (aumentando el cociente SIRT1/HIF-2 alfa)²⁷. Esta activación resulta de un proceso de optimización de la utilización renal de sustratos a efectos de obtener energía²⁸. A su vez, la mejora en la autofagia contribuye a tal optimización, en parte contribuyendo a una mejor función mitocondrial, que se asocia a una reducción de la lipotoxicidad y de los depósitos lipídicos a nivel tisular renal²⁸.

Se ha propuesto que los inhibidores de SGLT-2 tienden a restaurar el balance en el tiempo y la intensidad entre los ciclos anabólico y catabólico que se desarrollan en el organismo a lo largo del día^{29,30}. Esto podría facilitar, por un lado, la generación de nuevas organelas y el desarrollo de diversos procesos biosintéticos durante las fases anabólicas y, por el otro, a lo largo de las fases de predominio catabólico, una remoción más eficaz de organelas envejecidas, proteínas deterioradas o mal plegadas, y la movilización de otros tóxicos celulares^{29,30}. A su vez, aun cuando resulte especulativo, los inhibidores de SGLT-2 parecen poseer efectos beneficiosos sobre la FKD y sin lugar a duda los tienen a nivel de la regulación de los mecanismos de la autofagia. Es posible que ambos procesos contribuyan a la nefroprotección inducida por estos agentes (Figura). No obstante, se requieren más estudios para respaldar la magnitud de los beneficios de estos agentes explicables por sus efectos sobre el acúmulo lipídico a nivel renal y sobre la autofagia.

Los agonistas GLP-1 reducen el peso corporal y demostraron efectos beneficiosos sobre la acumulación ectópica de grasa²¹. Los efectos en el hígado grasa, en especial por parte de los nuevos agentes y los agonistas múltiples (sobre receptores a GLP-1, GIP y glucagón), son notables²¹. Adicionalmente, se han descrito efectos antiinflamatorios de estos agentes a nivel renal, que podrían involucrar mecanismos autofágicos. Los agonistas GLP-1 inhiben la activación de la vía proinflamatoria mediada por NLRP3/inflamasoma. Como consecuencia de esta

inhibición, puede verificarse una reducción en la liberación de IL-1b^{29,31}. Este mecanismo resulta en una reducción de la piroptosis de podocitos, como se ha comprobado en modelos animales³². La liberación de IL-1b involucra procesos relacionados con mecanismos de autofagia no canónicos, en particular, la autofagia secretoria⁵. Son claras las relaciones entre la autofagia (canónica y secretora) y el mecanismo de muerte celular llamado piroptosis³². Buena parte de estas comprobaciones se realizaron en animales en condiciones hiperglucémicas mejoradas a través de la administración de agonistas GLP-1. No está claro si estos efectos se relacionan con cambios en la grasa parenquimatosa renal, o si son consecuencia de acciones diferentes (directas o indirectas) de los agonistas GLP-1, pero parecería evidente que estos agentes modifican procesos autofágicos y estos efectos podrían servir de cierta relevancia clínica.

Los efectos de la insulina sobre esta entidad clínica y sobre los fenómenos autofágicos relacionados con la FKD son complejos. Por una parte, la insulina ejerce efectos lipogénicos y antilipolíticos, cuyas implicaciones sobre la evolución de la enfermedad son difíciles de dilucidar. Adicionalmente, los efectos de

la insulina sobre los mecanismos relacionados con la autofagia son múltiples y en muchos casos, poco conocidos. Debido al estado de hiperglucemia y el estrés oxidativo constante de la DM, se podría producir una disfunción de la autofagia³³; esto llevaría a la disfunción de organelas como las mitocondrias que son fundamentales para la producción de insulina. A su vez, se cree que la insulina es un inhibidor de los mecanismos canónicos de autofagia³³. Además, la insulina ejerce efectos anabólicos poderosos que estimulan la generación de nuevas mitocondrias. Sin embargo, tienden a inhibir la mitofagia, con cierto retardo en el *clearance* celular de mitocondrias envejecidas. Contrariamente, bajo condiciones de hipoglucemia producida por la insulina, la reducción de los niveles de glucosa disminuiría el estrés oxidativo y los mecanismos de estrés del retículo endoplásmico, lo que podría restaurar, al menos parcialmente, los procesos de autofagia y mitofagia desregulados en estos modelos experimentales³³. El balance final podría ser favorable o neutro. Por ende, es posible que el efecto de la insulina externa resulte finalmente beneficioso. Futuros estudios deberán aclarar el balance final frente a diferentes escenarios.

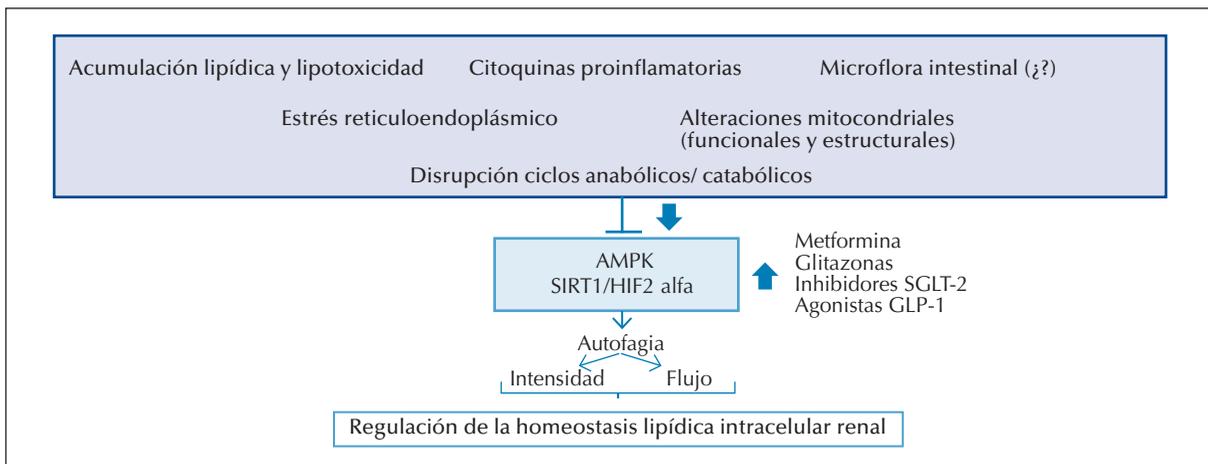


Figura: Asociación entre la fisiopatología y la farmacología en la FKD, autofagia y diabetes mellitus.

CONCLUSIONES

La FKD resulta más prevalente en pacientes obesos. Aparentemente es una entidad clínica infradiagnosticada a lo largo de los años por la falta de métodos diagnósticos adecuados. Se asocia frecuentemente con enfermedad grasa del hígado y del páncreas. La DM, y en especial la DM2, aumenta el riesgo de desarrollo de FKD. La evolución de la nefropatía en pacientes con DM2 podría tener asociación, al menos en parte, con la acumulación ectópica de grasa a nivel renal. Sin embargo,

la magnitud de esta contribución no es clara, y se desconoce el potencial beneficio de una reducción de la acumulación grasa renal sobre el desarrollo de estadios más avanzados de enfermedad renal.

La FKD parece ser consecuencia de una serie compleja de mecanismos que podría variar en términos de relevancia en distintos subgrupos de pacientes. Existe una creciente evidencia que vincula ciertas alteraciones de mecanismos canónicos y no canónicos de autofagia asociadas a la acumulación de grasa parenquimatosa y extra-parenquimatosa

en pacientes con obesidad, con o sin DM. Si bien varios grupos de fármacos parecerían ser capaces de modular tanto la autofagia renal como la acumulación distópica de lípidos en el riñón, no está claro su beneficio en la evolución hacia estadios avanzados de insuficiencia renal. Tampoco está completamente claro si las alteraciones en la autofagia preceden o son consecuencia del depósito graso a nivel renal.

El aumento en la evidencia sobre la relevancia clínica de la FKD, así como los potenciales cambios en la autofagia presentes en esta entidad, implican la necesidad de estudiar de forma más profunda los mecanismos, las potenciales consecuencias y las perspectivas farmacológicas de la FKD.

BIBLIOGRAFÍA

- Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2019;25(8):854-858.
- Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;58(5):784-790.
- Abraham M. Non-alcoholic fatty kidney disease (NAFKD). A novel disease that explains the etiology of hyperuricemia and gout in metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2021;146:110461.
- Jonker JT, de Heer P, Engelse MA, et al. Metabolic imaging of fatty kidney in diabetes: validation and dietary intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):224-230.
- González CD, Carro-Negueruela MP, Nicora-Santamarina C, Resnik R, Vaccaro MI. Autophagy dysregulation in diabetic kidney disease: from pathophysiology to pharmacological interventions. *Cells* 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092497.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2017;9(1):e1-e3.
- Mende C, Einhorn D. Fatty kidney disease: the importance of ectopic fat deposition and the potential value of imaging. *J Diabetes* 2022;14(1):73-78.
- Kanbay M, Copur S, Demiray A, et al. Fatty kidney: a possible future for chronic kidney disease research. *Eur J Clin Invest* 2022;52(6):e13748.
- Kotsis V, Martínez F, Trakatelli C, Redon J. Impact of obesity in kidney diseases. *Nutrients* 2021;13(12). doi:10.3390/nu13124482.
- Yang S, Cao C, Deng T, Zhou Z. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(4):510-522.
- de Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):417-426.
- Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy. Current approaches and future perspectives. *Obes Rev* 2022;23(7):e13450.
- Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease. *Nutrients* 2019;11(4). doi:10.3390/nu11040722.
- Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int* 2016;90(5):997-1011.
- Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014 Jan 20;20(3):460-73. doi: 10.1089/ars.2013.5371.
- Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol* 2012 Jan;32(1):2-11. doi: 10.1128/MCB.06159-11.
- Juszczak F, Caron N, Mathew AV, Declèves AE. Critical role for AMPK in metabolic disease-induced chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(21). doi:10.3390/ijms21217994.
- Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, et al. High-fat diet-induced lysosomal dysfunction and impaired autophagic flux contribute to lipotoxicity in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1534-1551.
- Yamahara K, Kume S, Koya D, et al. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1769-1781.
- Jang HS, Noh MR, Kim J, Padanilam BJ. Defective mitochondrial fatty acid oxidation and lipotoxicity in kidney diseases. *Front Med* 2020;7:513586.
- Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología* 2023;43(4):399-412.
- Thongnak L, Pengrattanachot N, Promsan S, et al. Metformin mitigates renal dysfunction in obese insulin-resistant rats via activation of the AMPK/PPAR α pathway. *Arch Pharm Res* 2023;46(5):408-422.
- Manzèger A, Garmaa G, Mózes MM, Hansmann G, Kökény G. Pioglitazone protects tubular epithelial cells during kidney fibrosis by attenuating miRNA dysregulation and autophagy dysfunction induced by TGF- β . *Int J Mol Sci* 2023;24(21). doi:10.3390/ijms242115520.
- Frak W, Hajdys J, Radzich E, et al. Cardiovascular diseases: therapeutic potential of SGLT2 inhibitors. *Biomedicines* 2023;11(7):2085.
- Ge M, Molina J, Kim JJ, et al. Empagliflozin reduces podocyte lipotoxicity in experimental Alport syndrome. *eLife* 2023;12:e83353. doi:10.7554/eLife.83353.
- Bica IC, Stoica RA, Salmen T, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors on steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease or steatohepatitis and type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Medicina* 2023;59(6):1136.
- Upadhyay A. SGLT2-Inhibitors and kidney protection. Mechanisms beyond tubulo-glomerular feedback. *Kidney360*. 2024 Mar 25. doi: 10.34067/KID.0000000000000425.
- Packer M. Role of impaired nutrient and oxygen deprivation signaling and deficient autophagic flux in diabetic CKD development: implications for understanding the effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2020 May;31(5):907-919. doi: 10.1681/ASN.2020010010.
- Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol* 2018 Apr;178(4):R113-R125. doi: 10.1530/EJE-17-0832.
- Sano M. A role of sodium-glucose co-transporter 2 in cardiorenal anemia iron deficiency syndrome. *Int J Mol Sci* 2023 Mar 22;24(6):5983. doi: 10.3390/ijms24065983.
- Li X, Jiang X, Jiang M, et al. GLP-1RAs inhibit the activation of the NLRP3 inflammasome signaling pathway to regulate mouse renal podocyte pyroptosis. *Acta Diabetol* 2023;61(2):225-234.
- Guo R, Wang H, Cui N. Autophagy regulation on pyroptosis: mechanism and medical implication in sepsis. *Mediators Inflamm* 2021;2021. doi:10.1155/2021/9925059.
- González CD, Lee MS, Marchetti P, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy* 2011;7(1):2-11.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones sobre la indicación de dietas bajas en carbohidratos en personas con diabetes mellitus

Recommendations on the indication of low-carbohydrate diets in people with diabetes mellitus

Silvina Bilicich¹, Ana Florencia Comes², Marcela De La Plaza³, Laura Gaete⁴, Florencia Miari⁴, Belén Molina⁵, Patricia Palenque⁶, Natalia Presner⁷, Evangelina Sosa⁸, Estrella Menéndez⁹
Comité de Nutrición de la Sociedad Argentina de Diabetes

RESUMEN

La alimentación reducida en hidratos de carbono (HC) -especialmente aquella baja en sacarosa y almidones refinados presentes en alimentos de alto índice glucémico, ultraprocesados y dieta de "cafetería"- ha evidenciado mejoría de los parámetros glucémicos y metabólicos en personas con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (DM1 y DM2). En estudios a corto plazo (6 meses) se evidenciaron menores glucemias posprandiales, menores dosis de insulina y de hipoglucemiantes orales, descenso de la HbA1c, menor tendencia a hiper o hipoglucemia, descenso de peso, mayor tiempo en rango y mejoría de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, esta alimentación baja en HC no se recomienda para embarazadas o mujeres en período de lactancia, niños, personas con enfermedad renal crónica, con o en riesgo de desórdenes alimentarios y en quienes consumen iSGLT-2 por riesgo de cetoacidosis euglucémica. La implementación de este plan alimentario en DM1 debe ser asesorado y supervisado por especialistas en nutrición y DM.

Palabras clave: dieta baja en hidratos de carbono; diabetes mellitus; control glucémico; plan alimentario; índice glucémico.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (74-79)

ABSTRACT

Reduced carbohydrate diets, especially those low in sucrose and refined starches, with a high glycemic index present in ultra-processed foods and a "cafeteria" diet, have shown improvement in glycemic and metabolic parameters in people with type 1 and type 2 diabetes. In short term studies (6 months), lower postprandial blood glucose levels, lower doses of insulin and oral hypoglycemic agents, lower HbA1c, lower tendency to hyper or hypoglycemia, weight loss, longer time in range and improved sensitivity to insulin were observed. However, this low-CH diet is not recommended for pregnant or breastfeeding women, children, people who have chronic kidney disease, or people with or at risk of eating disorders, and in those who consume iSGLT-2 due to the risk of euglycemic ketoacidosis. The implementation of this eating plan in type 1 diabetes must be advised and supervised by specialists in nutrition and diabetes.

Key words: low carbohydrate diet; diabetes; glycemic control; eating plan; glycemic index

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (74-79)

¹ Médica especialista en Nutrición, Servicio de Nutrición y Diabetes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Swiss Medical, Medicus, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Nutrición, Centro Médico CIMEL, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición, Universidad de Luján, Departamento de Tecnología, División Salud, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica Pediatra especialista en Nutrición, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Lic. en Nutrición, Docente de la Universidad Católica de Córdoba y Universidad de Mendoza, consulta asistencial privada, Córdoba, Argentina

⁶ Lic. en Nutrición, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Lic. en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Dra. en Disciplinas de Ciencias de la Salud (UBA), División Nutrición, Hospital de Clínica José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Lic. en Nutrición, Universidad Maza, Centro de Enfermedades Metabólicas, Mendoza, Argentina

⁹ Médica especialista en Nutrición, Obra Social Luis Pasteur (OSLP), Coordinadora del Comité de Nutrición, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Estrella Menéndez

E-mail: estrellamenendez@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 1/11/2023

Fecha de trabajo aceptado: 12/7/2024

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se consideraba una enfermedad del metabolismo de los hidratos de carbono (HC), por lo tanto, antes del descubrimiento de la insulina, las dietas con restricción severa de HC (≤ 10 g/día) eran la única opción disponible para tratar la DM1¹. Desde 1930 hasta 1960 muchos expertos siguieron recomendando una restricción estricta de este nutriente. Era la "dieta para la diabetes" o dieta de las "4 P" (se prohibía pan, papas, pastas y postres). Sin embargo, el Dr. Elliot Joslin había sugerido que "las personas con DM viven en un mundo de grasa" porque "no la metabolizan bien, comen solo grasas y mueren por las complicaciones de estas"; y consideraba que una dieta moderada en HC mejoraba la tolerancia a la glucosa y las enfermedades cardiovasculares².

Con el advenimiento del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el conteo de hidratos como su herramienta nutricional más poderosa, la ingesta de HC se fue liberalizando hasta llegar a recomendarse una alimentación con un 60% de estos³. A pesar de los numerosos avances terapéuticos logrados desde entonces, el tratamiento de la DM1 sigue siendo subóptimo en términos de control glucémico⁴. En los últimos años, esta opción dietética ha sido reflatada en numerosos estudios buscando el descenso de peso y el control metabólico en DM1 y DM2^{5,6,7,8,9,10}.

La alimentación baja en HC se clasifica según el porcentaje de HC en relación con el valor calórico total (VCT) o el gramaje a consumir por día (Tabla)¹¹. En pacientes pediátricos con DM1 se consideran dietas reducidas en HC aquellas que contienen menos del 40% del VCT aportado por este nutriente⁶.

Debe considerarse la alimentación baja en HC como alta en grasas, ya que el descenso de un nutriente energético lleva al aumento del otro en forma inexorable y, en menor medida, a un aumento de proteínas¹².

Con respecto a la fisiopatología de esta alimentación, la producción de cetonas se asocia a ingestas de entre 20 y 50 g de HC/día. Si bien pueden existir variaciones individuales, las cetonas disminuyen al aumentar la ingesta de HC por encima de 50 g/día. A menor ingesta de glucosa, esta disminuye en sangre, hígado, músculo y cerebro. Para mantener la glucemia, el hígado produce glucosa a partir de ácido láctico, glicerol, y alanina y glutamina (AA) por medio de la gluconeogénesis. Al mismo tiempo, se activa la lipólisis del tejido

adiposo para producir ácidos grasos libres que se usarán como combustible y la cetogénesis como una forma de producir cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, β -hidroxibutirato y acetona) que servirán de reemplazo a la glucosa, especialmente en el cerebro (Figuras 1, 2 y 3)¹².

Tanto en la población pediátrica como adulta con DM1, los diversos trabajos publicados muestran un impacto positivo sobre el perfil glucémico: se minimiza el aumento repentino de glucosa en sangre posprandial, se reduce la cantidad de insulina en el bolo preprandial, lo que lleva a una disminución de la variabilidad de dosis y a una menor susceptibilidad a episodios de hipoglucemia. Se produce descenso de peso y mejora la sensibilidad a la insulina, especialmente beneficioso para las personas con DM1 que tienen sobrepeso. En usuarios de un sistema de asa cerrada (infusor de insulina, monitoreo continuo de glucosa y un algoritmo) se ha comprobado que disminuir la cantidad de HC presentes y mejorar la calidad de estos, que tengan menor índice glucémico (IG) y más fibra, reduce el tamaño de los bolos de insulina y produce un mejor resultado glucémico. En cuanto a la unidad grasa-proteína, se observa que cuanto menor sea la cantidad de HC ingerida junto con grandes cantidades de grasa o proteína, menor será el efecto hiperglucemiante¹³.

A pesar de los beneficios, deben considerarse los numerosos efectos adversos, como déficit de crecimiento y desarrollo en niños, niñas y adolescentes (NNyA), riesgo de cetoacidosis euglucémica, dislipidemia a expensas del aumento de LDL, inducción al inicio de trastornos alimentarios (TA), hipoglucemias y menor efecto del tratamiento con glucagón ante hipoglucemias graves.

La implementación de este tipo de plan alimentario en NNyA con DM1 debe realizarse bajo estricto asesoramiento y supervisión de especialistas en Nutrición y Diabetes, con una suplementación de micronutrientes adecuada para evitar las carencias nutricionales^{14,15}. La indicación nutricional debe ser altamente individualizada^{16,17}.

En DM2 se ha demostrado que esta alimentación baja en HC es segura y efectiva en el corto plazo (hasta 6 meses) para reducir el peso, mejorar los parámetros glucémicos (glucemia en ayunas, HbA1c, sensibilidad a la insulina) y los factores de riesgo cardiovascular (IFRC), tensión arterial sistólica (TAS) y perfil lipídico (descenso de triglicéridos y aumento de HDL)^{18,19,20,21,22}. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestra un aumento del colesterol

total y del LDL. Las dietas muy bajas en HC reportaron mayores pérdidas de peso y reducciones en la HbA1c, variabilidad glucémica y disminución del uso de medicación hipoglucemiante en comparación con dieta control, pero los efectos favorables no se mantienen más allá de los 12 meses, conforme disminuye la adherencia dietaria.

Los efectos adversos más importantes en pacientes con DM2 y este tipo de alimentación fueron^{23,24,25,26}:

- Riesgo de hipoglucemias si no se modifican los hipoglucemiantes orales al inicio de la dieta.
- Riesgo de cetoacidosis euglucémica por uso de iSGLT-2.
- Déficit de nutrientes esenciales que deben ser suplementados en forma diaria.
- Mayor pérdida de calcio urinario, que puede influenciar sobre la masa ósea, producto de la acidosis provocada por los cuerpos cetónicos y la ingesta de proteínas animales ricas en sodio.
- Constipación debido a la baja ingesta de fibra, además de pérdida de los beneficios sobre la microbiota.
- Mayor pérdida de masa magra en aquellos que no realizan ejercicio en forma reglada.

Uno de los problemas más importantes con alimentaciones altas en grasa y proteínas es determinar cuál es el riesgo de enfermedad cardiovascular (RECV) a largo plazo. Una revisión de

Willet et al. determinó que el reemplazo de HC por proteínas y grasas de origen vegetal disminuye el RECV, mientras que si el reemplazo se hace por nutrientes de origen animal el riesgo se incrementa en forma significativa²⁷.

Más que en la cantidad de HC, el foco debe ubicarse en la calidad, con fuentes de HC densos en nutrientes que sean altos en fibra y mínimamente procesados. La adición de la fibra dietaria modula la composición de la microbiota intestinal e incrementa la diversidad microbiana. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en sus recomendaciones 2023 sobre la ingesta de HC y fibra para niños y adultos, enfatiza la ingesta de verduras, frutas, legumbres y granos enteros para todos los individuos mayores de 2 años. Estas recomendaciones se basan en fuertes evidencias, lo que debería comprometernos a inducir su cumplimiento en la población sana y más aún en aquella que presenta compromiso metabólico. En niños menores de 5 años se sugiere no menos de 250 g de verduras y frutas /día y 15 g de fibra/día, y en mayores de 10 años y adultos 400 g de verduras y frutas/día y 25 g de fibra/día²⁸. De la misma manera, reducir la ingesta de HC basados en sacarosa y harinas refinadas de alto IG, muy presentes en alimentos ultraprocesados y “dieta de cafetería”, también debe formar parte del asesoramiento nutricional de pacientes con compromiso metabólico.

Descripción	Cantidad de HC	
	g/día	%VCT
Muy baja en HC (dieta cetogénica)	20-50	<10
Baja en HC	<130	<26
Moderada en HC	130-230	26-45
Alta en HC	>230	>45

HC: hidratos de carbono; VCT: valor calórico total.

Tabla: Clasificación de la alimentación según el porcentaje y los gramos de hidratos de carbono diarios.

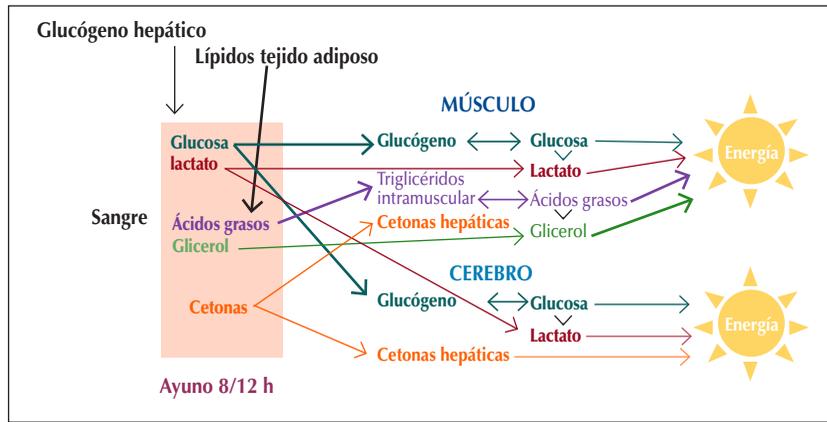


Figura 1: Metabolismo energético en ayunas siguiendo una alimentación rica en hidratos de carbono.

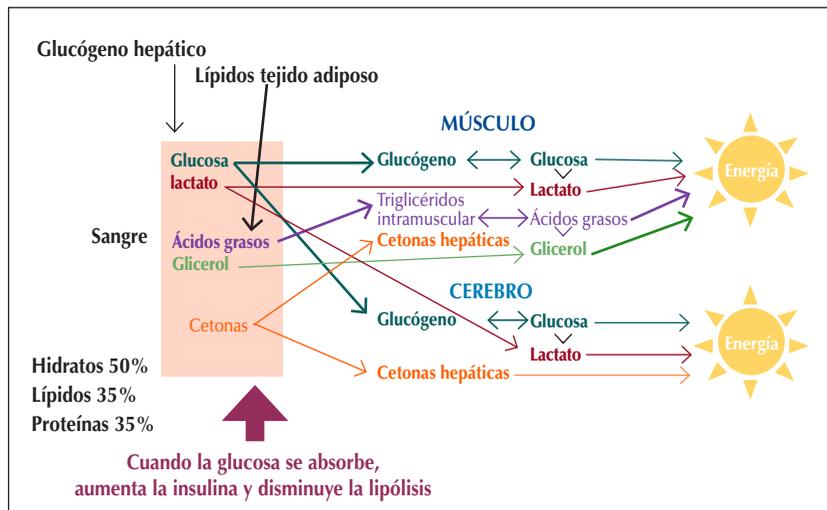


Figura 2: Metabolismo energético posprandial siguiendo una alimentación rica en hidratos de carbono.

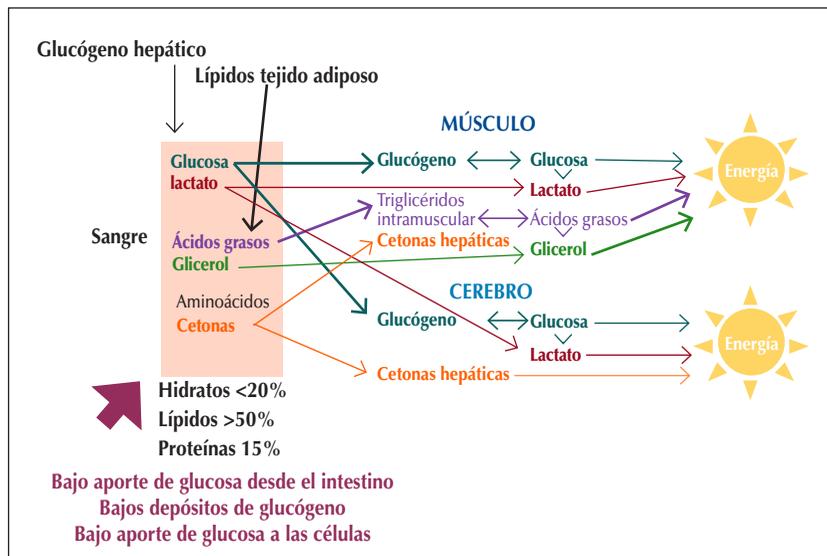


Figura 3: Metabolismo energético durante una alimentación alta en grasas y baja en hidratos de carbono.

CONCLUSIONES

- La alimentación baja en HC mostró mejoría de los parámetros glucémicos y metabólicos en el corto plazo (6 meses).
- Estos hallazgos no se reproducen en el largo plazo (12 meses), posiblemente por la dificultad en la adherencia a esta alimentación.
- Es importante reevaluar e individualizar la guía del plan de comidas regularmente para quienes estén interesados en este abordaje.
- Esta reducción de los HC con alto IG puede aplicarse a varios patrones saludables como la dieta del Mediterráneo o la basada en plantas, para cumplir con necesidades y preferencias individuales²⁹.
- La alimentación baja en HC no se recomienda para embarazadas o en período de lactancia, niños, personas que tienen enfermedad renal crónica, con o en riesgo de desórdenes alimentarios, y en quienes consumen iSGLT-2 debido al potencial riesgo de cetoacidosis euglucémica³⁰.
- Aún existen interrogantes sobre el grado óptimo de restricción de los HC y los efectos a largo plazo de dichos patrones de comida sobre la ECV.
- Teniendo en cuenta que la DM2 y la ECV son patologías que tardan de 10 a 20 años en desarrollarse, faltan estudios de prevención a largo plazo con este tipo de alimentación para evaluar un impacto positivo (o no) sobre ambas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osler W, McCrae T. Los principios y la práctica de la medicina. Appleton and Company: Nueva York, NY, EE.UU.; Londres, Reino Unido;1921
2. Joslin Diabetes Center. A history of Elliot P. Joslin. Disponible en: www.joslin.org/about/history.html
3. The DCCT Research Group Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987;10(1):1-19
4. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clementes MA, Rickels MD, et al. Estate of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. *DiabTech Therap* 2019;21(2):55-73. doi: 10.1089/dia.2018.0384
5. Quarta A, Guarino M, Tripodi R, Giannini C, Chiarelli F, Blasetti A. Diet and glycemic index in children with type 1 diabetes. *Nutrients* 2023;9:15(16):3507.
6. Cherubini V, Marino M, Marigliano M, Maffei C, Zanfardino A, Rabbone I, Giorda S, Schiaffini R, Lorubbio A, Rollato S, Iannilli A, Iafusco D, Scaramuzza AE, Bowers R, Gesuita R. Rethinking carbohydrate intake and time in range in children and adolescents with type 1 diabetes. *Nutrients* 2021 Oct 29;13(11):3869.
7. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, Damm-Frydenberg C, Jensen J-EB, Fløyer T, et al. Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1680-8
8. Kleiner A, Cum B, Pisciotto L, Cincione IR, Cogorno L, Prigione A, et al. Safety and efficacy of eucaloric very low-carb diet (EVLCD) in type 1 diabetes: A one-year real-life retrospective experience. *Nutrients* 2022;14(15):3208.
9. Shaker Mahmood B. Impact of low carbohydrate diet on patients with type 1 Diabetes. *E3S Web Conf* 2023;391:01132. Disponible en: https://www.e3s-conferences.org/articles/e3sconf/pdf/2023/28/e3sconf_icmed-icmcp2023_01132.pdf.
10. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus. A systematic review. *PLoS ONE* 2018;13(3):e0194987. doi: 10.1371/journal.pone.0194987.
11. Dyson P. Low carbohydrate diets and type 2 diabetes. What is the latest evidence? *Diabetes Ther* 2015 Dec;6(4):411-424.
12. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 2019;58(3):1339.
13. Dos Santos Gil M, Cuadra-Espinilla F, Sánchez-Bartrés M. Dieta baja en hidratos de carbono en los pacientes con diabetes tratados con "sistemas de asa cerrada híbrida". *Revista Diabetes* 2023. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Dieta-baja-en-hidratos-de-carbono-en-los-pacientes-con-diabetes-tratados-con-sis.pdf>.
14. Annan SF, Higgins LA, Jellery E, Hannon T, Rose S, Salis S, Baptista J, Chinchilla P, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022 Dec;23(8):1297-1321.
15. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients* 2019 Apr 26;11(5):962.
16. Mayer-Davis EJ, Laffel LM, Buse JB. Management of type 1 diabetes with a very low carbohydrate diet: a word of caution. *Pediatrics* 2018;142(2):e20181536B.
17. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jellery E, López M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:136-54.
18. Sai-Krishna G, Tony-David K, Divyanjali P. Ketogenic diet in the management of diabetes. *Indo Am J Pharm Resh* 2017;7(06):8109- 8115.
19. Kripalani Y. Ketogenic diet: a lifestyle modification for type 2 diabetic patients. *IJSR* 2019;8(5):1798-1800. 19.
20. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS Jr, Brinkworth GD. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 2014 Nov;37(11).
21. Landry MJ, Crimarco A, Gardner CD. Benefits of low carbohydrate diets: a settled question or still controversial? *Curr Obes Rep* 2021;10(3):409-422:2909-18.
22. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, Oleaga A, Moreno B, Casanueva FF. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2016;6:e230.
23. Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, Bammert TD, Botezelli JD, Johnson JD, et al. The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315(6):R1210-R1219.
24. Diabetes Canada position statement on low carbohydrate diets for adults with diabetes: a rapid review. *Can J Diabetes* 2020;44:295-299.
25. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report by de American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-2701.

26. Position statement low carb diets for people with diabetes. Diabetes UK 2018. Evidence based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Disponible en: <https://www.diabetes.org.uk/nutrition-guidelines>.
27. Seidelman S, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419-28.
28. World Health Organization. Carbohydrate intake for adults and children WHO guideline 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073593>.
29. Pérez-Guisado J. Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de la dieta cetogénica mediterránea española. Córdoba: Universidad de Córdoba, Servicio de Publicaciones; 2014.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes. Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Supp1):S68-S96.

DOCUMENTO DE POSICIÓN

Guía práctica sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa

A practical guide about oral glucose tolerance test

Isabel Cristina Llanos¹, María del Carmen Maselli², Silvana Valdez³

RESUMEN

La prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) tiene una variedad de aplicaciones clínicas y de investigación en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos y niños, en DM gestacional y en prediabetes. Es una herramienta versátil que puede proporcionar información valiosa sobre el metabolismo de la glucosa y la función pancreática. Uno de los criterios diagnósticos de DM utiliza la POTG, por lo que este documento detalla la realización correcta de esta prueba para obtener resultados confiables.

Palabras clave: prueba oral de tolerancia a la glucosa; método; guía práctica.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (80-85)

ABSTRACT

The oral glucose tolerance test (OGTT) has a variety of clinical and research applications in the diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus in adults and children, in gestational diabetes and in prediabetes. It is a versatile tool that can provide valuable information about glucose metabolism and pancreatic function. One of the diagnostic criteria for diabetes uses OGTT, so this document details the correct performance of this test in order to obtain reliable results.

Key words: oral glucose tolerance test; method; practical guide.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (80-85)

¹ Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Hospital A. I. de Llano, Corrientes, Argentina

² Exbioquímica e Investigadora del Laboratorio, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), exdocente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral, Prof. R. Margni (IDEHU), UBA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María del Carmen Maselli

E-mail: mariadelcarmenmaselli@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/4/2024

Fecha de trabajo aceptado: 12/7/2024

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus (DM), especialmente de DM2, aumenta continuamente a nivel mundial, y su control deficiente genera complicaciones graves que reducen la calidad de vida de quienes la padecen y elevan los costos de atención¹. Durante 2005, en Argentina, la DM2 afectó al 8,5% de la población adulta¹, mientras que en 2018 alcanzó al 12,7%^{2,3}.

Por su parte, la *International Diabetes Federation* (IDF), en 2021, estimó que 537 millones de per-

sonas adultas (entre 20 y 79 años) tenían DM a nivel mundial, lo que representaba el 10,5% de la población. Para 2030 se prevé que esta patología alcance a 643 millones de personas (11,3%) y para 2045 a 783 millones (12,2%)².

A la preocupación lógica que generan estos números, se agrega el hecho de que aproximadamente el 50% de las personas con DM desconoce su condición y el 68% es diagnosticado incidentalmente, en general, debido a la manifestación de alguna complicación crónica. De este modo, la mayor

incidencia de DM2 en las personas adultas a nivel mundial y el inicio silencioso de esta patología conllevan a un retraso en su diagnóstico. Por lo tanto, es importante la detección de pacientes con riesgo de desarrollar DM2 a corto y mediano plazo.

Los cambios del estilo de vida en personas con sobrepeso u obesidad deben estar orientados a perder una cantidad moderada de peso, promover la actividad física y mejorar la calidad de la alimentación. Esto puede contribuir a retardar o prevenir la DM2, por ejemplo, en pacientes con diagnóstico de prediabetes. En este sentido, la prediabetes es una condición que incluye a individuos con valores glucémicos más elevados que los considerados normales, pero que no alcanzan los valores de corte considerados como criterios diagnósticos de DM³.

Criterios de riesgo para la detección de DM2 o prediabetes en adultos asintomáticos

Se tomarán los siguientes criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) que son aplicables a adultos⁴:

- Se debe considerar la realización de pruebas para el diagnóstico de DM en adultos con sobrepeso u obesidad (índice masa corporal [IMC] >25 kg/m² o ≥23 kg/m² en individuos asiático-americanos) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Familiares de primer y segundo grado (abuelos y hermanos) con DM2.

- Raza/origen étnico de alto riesgo. En Argentina, la composición étnica es diversa, con una población que tiene influencias de diversas regiones del mundo, incluyendo Europa, Medio Oriente, Asia y pueblos originarios. Por lo tanto, al adaptar los criterios de prediabetes de la ADA a la población argentina, es importante considerar la diversidad étnica y los factores de riesgo específicos que puedan ser relevantes en esta población.

- Historia de enfermedad cardiovascular (ECV).

- Hipertensión (HTA; ≥140/90 mm Hg o en terapia para la HTA).

- Nivel de colesterol HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L) y/o nivel de triglicéridos >250 mg/dl (2,82 mmol/L).

- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

- Inactividad física.

- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (p.ej., obesidad severa, acantosis *nigricans*).

- Las personas con prediabetes (HbA1c ≥5,7% [39 mmol/mol] -6,4% [46,4mmol/L], glucemia de ayunas alterada [GAA] o tolerancia alte-

rada a la glucosa [TAG]) deben hacerse la prueba de acuerdo a la historia clínica y el laboratorio. Se debe aplicar el criterio médico y tener en cuenta la respuesta al tratamiento.

- Las mujeres a las que se les diagnosticó diabetes mellitus gestacional (DMG) deben hacerse pruebas de por vida al menos cada 3 años durante los 10 años posteriores al embarazo con DMG (que es el período en el cual hay mayor riesgo de DM por la DMG previa). Asimismo, de acuerdo con el criterio médico, la prueba podría hacerse con mayor frecuencia.

- Para todas las demás personas, las pruebas deben comenzar a los 35 años. La detección temprana de prediabetes o DM en personas menores de 35 años debe basarse en la evaluación individual en la consulta con el médico tratante y puede incluir pruebas anuales o bianuales dependiendo del riesgo del paciente.

- Si los resultados son normales, las pruebas deben repetirse en intervalos mínimos de 3 años. Es importante tener en cuenta que la frecuencia de las pruebas puede variar según el criterio médico para cada condición o enfermedad. Por lo tanto, es fundamental seguir las recomendaciones de los profesionales de la salud en cuanto a la periodicidad de las pruebas, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que podrían influir en la frecuencia óptima de repetición de las mismas.

- Personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en forma de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o DM2 es elevada en esta población, con una incidencia de DM2 hasta cuatro veces mayor que en personas seronegativas. El aumento de los casos de DM2 en estos pacientes se lo ha relacionado también con el tratamiento antirretroviral prolongado⁵.

Criterios de riesgo para DM2 o prediabetes en niños y adolescentes asintomáticos

Se tomarán los siguientes criterios de la ADA⁴:

- Debe considerarse la detección en niños y adolescentes* con sobrepeso (≥ percentil 85) u obesidad (≥ percentil 96), y que presenten uno o más factores de riesgo adicionales en función de la fuerza de su asociación con la DM:

- Antecedentes maternos de DM o DMG durante la gestación.

- Antecedentes familiares de DM2 en un familiar de primer o segundo grado.

- Raza/etnia de alto riesgo.
- Signos de resistencia a la insulina o afecciones asociadas a la resistencia a la insulina (acantosis *nigricans*, HTA, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o peso bajo al nacer para la edad gestacional).
- DMG.

* A partir de los 10 años de edad, o al comienzo de la pubertad si esta hubiera ocurrido antes. Si las pruebas son normales, repetir las mismas en intervalos de 3 años como mínimo (o con mayor frecuencia si aumenta el IMC o si se altera el perfil de factores de riesgo). Existen informes de DM2 antes de los 10 años y esto puede considerarse si presentan numerosos factores de riesgo.

Factores de riesgo para DMG⁶

- Edad mayor o igual a 30 años.
- Antecedentes de DM en familiares de primer grado.
- Obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m²).
- Glucemia en ayunas mayor de 85 mg/dl.
- Antecedentes de DMG en embarazo anterior.
- Antecedentes de macrosomía en embarazo previo (peso al nacer mayor de 4.000 g).
- Signos de insulinoresistencia previos al embarazo.
- Antecedentes de alto o bajo peso al nacer (mayor de 4.000 g o menor 2.500 g).
- Origen étnico con alta prevalencia de DM.

Criterios diagnósticos de DM2

Estos criterios son aplicables tanto a niños como a adultos⁴:

- Glucosa plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante 8 horas.
- Glucosa plasmática (GP) 2-h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG). La prueba debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Hb A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en laboratorios que utilicen métodos certificados por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizada con el ensayo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).
- Síntomas clásicos de DM y una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales en la misma muestra o en dos muestras distintas.

Criterios diagnósticos de prediabetes

De acuerdo a la ADA, los factores de riesgo para la detección de prediabetes en adultos asintomáticos, adoptados en el último consenso por la Sociedad Argentina de Diabetes, son los siguientes⁴:

- GPA de 100 mg/dl (5,6 mmol/L) a 125 mg/dl (6,9 mmol/L) (GAA).
- GP 2-h durante POTG 140 mg/dl (7,8 mmol/L) a 199 mg/dl (11,0 mmol/L) (TAG).
- Hb A1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol).

Criterios diagnósticos de DMG⁷

Normalmente se realiza la prueba a todas las embarazadas entre las semanas 24-28 de la gestación, y se repite hasta la semana 33⁶. Los valores deben ser:

- GPA: ≥ 100 mg/dl.
- POTG a las 2 horas: ≥ 140 mg/dl.

Se debe determinar previamente la glucemia basal, si es mayor a 100 mg/dl no se deberá realizar la POTG y repetir en lo posible a las 24 horas una nueva glucemia basal.

Prueba oral de tolerancia a la glucosa

La POTG tiene una variedad de aplicaciones clínicas y de investigación en el diagnóstico de DM2 en adultos y niños, DMG y prediabetes. Es una herramienta versátil que puede proporcionar información valiosa sobre el metabolismo de la glucosa y la función pancreática. Se requiere realizarla correctamente para obtener resultados confiables.

Uno de los criterios diagnósticos de DM utiliza la POTG, por lo que este documento trata de informar sobre la realización detallada de la misma.

Indicaciones previas a la prueba

- La POTG (con 75 g de glucosa) se realiza por la mañana, de comienzo entre las 7-9 a. m.
- El paciente debe concurrir con un ayuno de 8 horas después de la última ingesta. Si tiene sed, puede ingerir solamente agua.
- Debe mantener la actividad física y la alimentación habituales durante los 3 días previos a la prueba.
- Si el paciente se encuentra realizando una dieta pobre en hidratos de carbono (HC) (menos de 150 g por día), se recomienda realizar 3 días antes del estudio una dieta con adecuada cantidad de HC⁴. Esto es aconsejable porque si una persona sigue una dieta proteica, su páncreas no responderá adecuadamente frente a una sobrecarga de glucosa, lo que podría resultar en un falso po-

sitivo. Estos resultados se explicarían por la existencia de una inercia secretoria pancreática frente a la sobrecarga de glucosa. Otros investigadores consideran que una dieta pobre en HC provoca un aumento de los ácidos grasos que actúan antagónicamente a la acción periférica de la insulina⁸.

- En caso de realizar la POTG en niños se debe solicitar peso y edad. Esto es necesario para la preparación de la solución glucosada.

- No se puede realizar el estudio si el paciente

está cursando algún proceso infeccioso, presenta fiebre, se encuentra internado o tiene trastornos de la absorción gastrointestinal.

- Es conveniente preguntar la medicación que recibe el paciente ya que se debe tener en cuenta en los resultados de la prueba el uso de medicamentos con actividad sobre el metabolismo hidrocarbonado.

En la siguiente Tabla se enumeran los medicamentos interferentes⁹:

Hipoglucemias	Hiperoglucemias	Hipo o hiperoglucemias	Agravan consecuencias de hipoglucemia
. Aspirina (a dosis alta) . Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) . Antiarrítmicos (disopiramida, hidroquinidina, quinidina) . Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina) . Tramadol, dextropropoxifeno . Fibratos . Quinina . Sulfonamidas antibacterianas . Testosterona y otros esteroides anabolizantes . Mecasermina (agonista de la somatotropina)	. Corticoides, tetracosáctida . Neurolépticos clásicos (haloperidol y atípicos: amilsuprida, clozapina, olanzapina, risperidona, paliperidona, aripiprazol) . Ácido nicotínico . Inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, indinavir, ritonavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, lopinavir, ritonavir) . Agonistas beta-2-adrenérgicos . Levotiroxina . Anticonceptivos hormonales (progestágenos y estrógenos) . Ciclosporina, tacromilus . Nicotina . Tiazidas, furosemida (a altas dosis) y otros diuréticos de asa . Isoniazida . Otros: estatinas, danazol, hormona de crecimiento (somatotropina), interferón alfa, estramustina, temsirolimus, trióxido de arsénico, agonistas y antagonistas de la gonadorelina	. Lanreótida y octreótida (antagonistas de la hormona de crecimiento) . Pentamidina+ . Fluoroquinolonas . Ciclofosfamida . Moxonidina, clonidina y otros hipotensores . Baclofeno . Glucasamina	. Betabloqueantes . Clonidina y otros hipotensores

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tomado de: <http://www.prescrire.org/Fr/15/55/0/3949/About.aspx>.

Tabla: Medicamentos interferentes.

Preguntas para hacer al paciente antes de la prueba

1) ¿A qué hora cenó? Es importante respetar las 8 horas de ayuno.

2) ¿En qué medio se trasladó?

a. Caminando. No caminar más de 5 cuadras o 500 metros por el aumento del consumo de glucosa a nivel muscular¹⁰.

b. En bicicleta. No realizar la prueba y explicar que no es posible por los mismos motivos que en la pregunta 2 a.

Realización de la prueba

1. La prueba dura 2 horas. Durante ese tiempo, el paciente debe permanecer sentado, a temperatura ambiente confortable, sin ingerir alimentos ni fumar.

2. En el caso de mujeres que estén amamantando, se recomienda suspender la lactancia durante la realización del estudio.

La POTG es un procedimiento estandarizado que requiere un protocolo específico para garantizar la precisión de los resultados. Cualquier factor que altere el mismo puede comprometer la confiabilidad de los resultados. Amamantar durante la prueba introduce una variable adicional y no controlada que puede afectar la interpretación de la misma.

3. Si se solicita la POTG, se realizan dos extracciones: una basal (en ayunas) y otra a los 120 minutos poscarga.

4. Previo a la administración de la solución glucosada, se realiza la determinación basal; si esta supera los 126 mg/dl, se suspende la prueba y se

cita al paciente para una nueva glucemia basal en la misma semana (confirmación del diagnóstico).

5. Si el paciente es adulto, deberá ingerir, después de la primera extracción, una solución con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua hasta un volumen final de 375 ml (solución al 20%).

6. Si el paciente es un niño con un peso menor de 43 kg, la sobrecarga será de 1,75 g/kg de peso (también en solución al 20%). En caso de pesar más de 43 kg, aplica la sobrecarga del adulto.

7. Si la paciente es una embarazada se indica la misma sobrecarga que para el adulto.

8. Si la solución tiene una concentración mayor al 20% puede ocurrir un espasmo pilórico, con el consiguiente retardo de la evacuación gástrica⁸.

9. El agua con la que se prepara la solución debe estar a temperatura ambiente. No se debe agregar saborizantes, ni congelar la solución. Para disolver de manera más eficiente y acortar el tiempo de preparación, luego de colocar la glucosa en polvo, se le agrega agua a temperatura ambiente; como esta reacción es endotérmica (absorbe calor), se coloca un poco de agua caliente a 70-80°C para facilitar la disolución de la glucosa y finalmente se lleva hasta un volumen final de 375 ml con agua a temperatura ambiente. Se puede agregar hasta 5 ml de jugo de limón para que sea más tolerable la ingestión.

10. El paciente debe ingerir la totalidad de la solución dentro de 5-7 minutos. El tiempo cero se empieza a contar desde que el paciente comienza a ingerir la solución.

11. Si el paciente presenta vómitos y/o náuseas durante el estudio, debe dejarse sin efecto la prueba y citarlo para una nueva POTG, en un lapso no menor a una semana.

12. Las muestras sanguíneas se colocan en tubos para suero con gel activador de la coagulación. El gel es muy estable en sus características físicas y químicas. Después de la centrifugación, el gel puede separar efectivamente el suero de las células sanguíneas, evitando el intercambio de sustancias entre las células sanguíneas y el suero. Si no se dispone de dichos tubos, conviene utilizar tubos con anticoagulante.

Cuando se solicita la determinación de la glucemia, se usan tubos para la recolección de la muestra, con anticoagulantes y un inhibidor de la glucólisis. El fluoruro de sodio es el más utilizado para tal fin, combinado con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*), oxalato o bien citrato¹¹. Luego de la recolección de la mues-

tra se debe centrifugar el tubo y separar el plasma para su procesamiento dentro de los 60 minutos posteriores a la extracción de sangre.

Respecto del fluoruro, inhibe las últimas etapas de la glucólisis lo cual se produce luego de 2 a 4 horas de la extracción de la muestra¹². En 2023 un Comité de expertos¹³ recomendó el uso de tubos para la muestra con el siguiente anticoagulante: EDTA + fluoruro de sodio + buffer citrato (pH 5,3-5,9). La acidificación dada por el *buffer* citrato impide inmediatamente la glucólisis, ya que a pH 5,3-5,9 se inhibe la actividad de las primeras enzimas involucradas en dicha vía. Si bien este anticoagulante presenta una ventaja importante para evitar la glucólisis sin necesidad de separar el plasma rápidamente por centrifugación, lamentablemente aún no se comercializa en nuestro país¹⁴. Por lo tanto, empleando como anticoagulante EDTA + fluoruro de sodio (que es el más utilizado), es importante tener en cuenta la rápida separación del plasma para realizar la determinación.

CONCLUSIONES

En la actualidad la POTG se considera una herramienta útil para la detección de la prediabetes; además, es capaz de detectar pacientes en una situación de alto riesgo cardiovascular. Debe solicitarse ante cualquier hiperglucemia y en todos los casos en pacientes con glucemia basal comprendida entre 100 y 126mg/dl, ya que solo un 32% de estos pacientes presentará resultados dentro de lo normal.

Se recomienda que un médico calificado interprete los resultados y proporcione orientación sobre el manejo y el tratamiento adecuado del paciente.

Cuanto mayor sea la intolerancia a la glucosa en un individuo, o lo que es lo mismo, más patológico sea el resultado de la POTG, mayor será el número de factores de riesgo cardiovascular asociados y la severidad de cada uno de ellos.

En resumen, la POTG es un instrumento valioso para la evaluación del metabolismo de la glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breve V. Informe de resultados. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000553cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-2005_informe-breve-final.pdf. Citado: 3/4/24.
2. IDF Diabetes Atlas 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Citado: 1/4/24.
3. Tolerancia a la glucosa. Disponible en: https://carefirst.staywellsolutionsonline.com/spanish/Encyclopedia/167,glucose_tolerance_blood_ES. Citado: 1/4/24.

4. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities. Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care 2023;46.
5. Martínez AL, Márquez MQL. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: https://www.diabetespractica.com/files/1571654988.02_Ilenas_dp_10-3.pdf.
6. Salzberg S, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016. Rev Soc Arg Diab 2016;50(3):117-128.
7. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/diagnostico-de-diabetes-gestacional-puntos-de-corte-protocolo-nacional-basado-en-evidencia>. Citado: 1/4/24.
8. Maximino R. Diabetes mellitus. 4° Ed. Editorial Akadia. Buenos Aires; 2012.
9. Portal del Medicamento. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/fr/noticias-destacados/destacados/medicamentos-modifican-glucemia>. Citado: 1/4/24.
10. Hospital General de Medellín. Prueba de tolerancia oral a la glucosa. Hospital General de Medellín. 2019. Disponible en: <https://www.hgm.gov.co/publicaciones/316/prueba-de-tolerancia-oral-a-la-glucosa/>. Citado: 1/4/24.
11. Chan A Y, Swaminathan R, Cockram C S. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989;35:315-7.
12. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34(6):e61-e99.
13. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2023;69(8):808-68.
14. Gambino R, Pistelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, Etienne M. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as inhibitor of glycolysis. Clin Chem 2009;55:1019-21.

ESPECIAL DIABETES

La diabetes de Borges

Borges' diabetes

Manuel Luis Martí

Profesor Emérito de Medicina Interna, Miembro Titular de la Honorable Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus es una enfermedad que se vincula con la historia argentina. En el siglo XIX se sabe que hubo dos personalidades que la sufrieron: Prilidiano Pueyrredón y Florentino Ameghino. Es probable que los enfermos sean más, pero se ignora en forma documental quiénes fueron.

Prilidiano Pueyrredón, hijo de Juan Martín, y destacado pintor y arquitecto, fue uno de los personajes con diabetes. En un autorretrato de cuerpo entero se lo ve con el abdomen prominente, característico del síndrome metabólico. La enfermedad lo castigó con dureza con una neuropatía periférica y, lo que es más grave para un pintor, con una retinopatía que lo dejó prácticamente ciego. Murió a causa de la diabetes, seguramente por complicaciones cardiovasculares y renales a los 50 años.

El caso de Florentino Ameghino es diferente. El sabio naturalista, también con diabetes, presentó una complicación de las complicaciones: un cuadro de pie diabético en ambos miembros inferiores. Cuando los médicos le indicaron la doble amputación como único tratamiento curativo, Ameghino se negó de plano: "Nací con dos pies y moriré con dos pies". Y así murió, lo que constituyó el primer caso documentado de autonomía de un enfermo en el país.

Ya en el siglo XX la diabetes tuvo mayor intervención en el desarrollo de la historia argentina.

Roque Sáez Peña, el padre del voto secreto y obligatorio, padeció una diabetes complicada, que fue un obstáculo importante para su gobierno y que le impidió completar su mandato presidencial al morir a causa de esta enfermedad.

Tiempo después, el presidente Roberto M. Ortiz, ministro de Alvear y de Justo antes de ser elegido para presidir el gobierno, manifestó una

diabetes grave con una retinopatía diabética que lo llevó a la ceguera y a la renuncia a su mandato presidencial. Fue reemplazado por el vicepresidente Ramón Castillo, de origen conservador, quien no continuó con los criterios democráticos de Ortiz, lo que derivó en la revolución militar del 4 de junio de 1943 con toda su evolución posterior.

A fines del siglo XX, el presidente Carlos Menem, también con una diabetes insulino-requiere, tuvo algún problema vascular por la enfermedad y episodios de hipoglucemia.

Asimismo, en otras ocasiones, el diagnóstico de diabetes no se hizo público o pasó inadvertido, como fue el caso de nuestro mayor escritor Jorge Luis Borges.

Jorge Luis Borges

En carta a su prima Haedo, integrante de la familia que vivía en Uruguay, Leonor Acevedo de Borges, madre del escritor, le informó que a su hijo le habían diagnosticado diabetes. Pero el testimonio más claro fue el de Epifanía Úbeda de Robledo, Fani, empleada doméstica de los Borges durante décadas.

Armando Almada Roche la entrevistó varias veces y sus declaraciones las publicó en dos libros donde Fani describió la diabetes de Borges en forma detallada: "Le gustaba lo dulce porque era diabético, pero no insulino-dependiente sino del tipo 2, que la llaman. Tomaba pastillas, estaba muy controlado. Había que controlarlo pinchándole el dedo con un aparatito que tenía una agujita y así medía la cantidad de azúcar en la sangre. Nunca pasó de los 150. Lo normal, dicen los especialistas, es tener 100 o 110. No comía mucho. Su dieta siempre fue sana: pescado, verduras, arroz con

pollo, de vez en cuando unos raviolos o un churrasco. Le gustaban mucho las uvas, el café con leche y el dulce de leche. Esto último prohibidísimo para su salud. Antes de dormir comía dos caramelos de leche”.

En otra etapa de su testimonio Fani refirió: “A eso de las 12 o 12.30 del mediodía una sopa de verdura o arroz hervido a la manteca y naranjas de postre; tomaba agua fría de la canilla. A las 5 en punto de la tarde, siguiendo la costumbre inglesa de Doña Leonor, le servía el té con tostadas y queso”.

El desayuno de Borges consistía en café con leche, tostadas y alguna rodaja fina de queso. Le gustaban mucho los huevos poché; también tomaba mate, pero después dejó de hacerlo porque no le caía bien, le producía acidez.

Como se puede apreciar era una diabetes bien diagnosticada con un control aceptable y régimen relativo.

El escritor Roberto Alifano fue un estrecho colaborador de Borges durante muchos años y también viajó con él en diversas oportunidades. Según Alifano: “Borges hablaba de su parestesia y de la gastritis, pero de la diabetes nunca lo oí hablar y cuidarse, digamos que sí: casi no comía carne, y era devoto de los ñoquis y del arroz con manteca; las salsas le caían mal y las evitaba. Su postre preferido era una naranja o flan con dulce de leche. Era muy parco; sus amigos, Adolfo Bioy Casares y Silvina Ocampo, también lo eran”.

Lo que contaba Alifano es que el régimen que seguía no era muy estricto. La elección de los platos, en especial cuando comían afuera, era posible que se relacionara con su ceguera. Se sabe que comía mucho arroz, seguramente por la facilidad para manejarlo.

Antes de la diabetes, Fani comentó los hábitos alimentarios de Borges y mencionó que le gustaba comer de todo: “Mucha carne, dos veces por día, siempre caldo y después puchero abundante, luego otro plato y el postre, generalmente dulce de leche. Le gustaba la mazamorra, el arroz con leche, los pastelitos y las empanadas, pero su comida preferida eran los raviolos”.

El Dr. Jorge Findor, un reconocido hepatólogo que lo atendía en Buenos Aires por su cáncer de hígado, nunca se refirió a su diabetes.

La ceguera

Se puede asegurar que la diabetes no fue la causa de la ceguera de Borges. Desde su infancia, el sentido de la vista estuvo comprometido. Nació con una catarata congénita hereditaria, y que su padre y su abuelo padecían. Lo operó el Dr. Amadeo Natale, un conocido oftalmólogo de la época, en el 1927.

Siempre tuvo “cortedad de visión” por una miopía. En 1927 se le diagnosticó un queratocono y, a partir de ese momento, fue sometido a numerosas intervenciones quirúrgicas oculares.

La ceguera fue una característica familiar; la sufrieron su tatarabuelo inglés William Haslam, pastor metodista, su bisabuelo Edward Young Haslam, su abuela Frances Haslam y su padre Jorge Guillermo Borges Haslam. Todos murieron ciegos.

A Borges la ceguera lo afectó gradualmente hasta que en 1955 se declaró formalmente ciego, justo cuando fue nombrado director de la Biblioteca Nacional, como lo describió con ironía en el “Poema de los Dones”.

Se han propuesto diferentes etiologías para su ceguera a través de varios diagnósticos posibles: maculopatía senil, retinopatía diabética, glaucoma, cataratas, retinosis pigmentaria, neuritis óptica hereditaria de Leber o miopatía degenerativa.

Según el Dr. Enrique Malbrán, que atendió a Borges en numerosas oportunidades, corroboró la catarata congénita familiar y un desprendimiento de retina que operó con éxito. De este modo, afirmó que la ceguera del escritor se generó por una miopía degenerativa, también familiar, que se complicó con un coloboma y, en los últimos tiempos, con un glaucoma.

Tanto de la Piedra Walter como Castillo Torres, oftalmólogos mexicanos que trataron los problemas oculares de Borges, acordaron con el diagnóstico de miopía degenerativa.

Así, podemos concluir que Jorge Luis Borges padeció una diabetes mellitus tipo 2 tratada con antidiabéticos orales y un régimen relativo que evolucionó sin mayores complicaciones. Su ceguera la ocasionó una miopía degenerativa que habían sufrido varios de sus antepasados directos.

REFERENCIAS

- Almada-Roche A. El otro Borges & Fani, su ama de llaves. Ed. El Pez del Pez, Buenos Aires; 2013.
- Almada-Roche A. Borges íntimo y Fani. Ed. Prosa, Buenos Aires; 2019.
- Castillo-Torres SA. Los libros y la noche. Perspectiva neurológica de la ceguera de Jorge Luis Borges. Gac Med Mex 2019;155(5):559-562. doi: 10.24875/GMM.19005044.
- De La Piedra W. Diagnóstico etiológico de la ceguera de Jorge Luis Borges basado en su obra literaria. Rev Mex Oftalmol 2016;91(4). doi: 10.1016/j.mexoft.2016.06.001.
- Hadis M. Memorias de Leonor Acevedo de Borges. Ed. Claridad, Buenos Aires; 2021.
- Vaccaro A. Georgie 1899-1930. Una vida de Jorge Luis Borges. Ed. Proa/Alberto Casares, Buenos Aires; 1996.
- Vaccaro A. Borges. Vida y literatura. Ed. Edhasa, Buenos Aires; 2006.
- Testimonios: Roberto Alifano, Dr. Jorge A. Findor, Dr. Enrique S. Malbrán.