

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes • Año 59 • Vol. 59 • N° 3 (119-192) • Septiembre-diciembre de 2025



- **EDITORIAL**

Influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1

- **TRABAJOS ORIGINALES**

Estudio exploratorio sobre los *phyla* más abundantes de la microbiota intestinal en pacientes diabéticos tipo 1 clasificados según su nivel de HbA1c

Asociación entre la hiperglucemia posoperatoria y la morbilidad en adultos mayores con y sin diabetes mellitus sometidos a cirugías de revascularización miocárdica y reemplazo valvular

SENDAS: experiencia de un programa de educación diabetológica para el automanejo en las escuelas de la Argentina

Citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva ultrasensible y riesgo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: impacto del grado de control glucémico

- **REVISIÓN**

Lípidos en el embarazo

- **ACTUALIZACIÓN**

Péptido C. Estado actual de su medición

- **RECOMENDACIONES**

Recomendaciones en predicción de diabetes mellitus tipo 1. Detección, estadificación y estrategias para preservar la función de las células beta en niños, niñas y adolescentes con diabetes tipo 1



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

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.

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.

Secretaria:

Dra. Guadalupe Vanoli. Médica especialista en Medicina Interna y en Nutrición; Egresada de la Escuela de Graduados en Diabetes; Magíster en Diabetes; Miembro titular de la Sociedad Argentina de 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, UBA; docente adjunto Cátedra de Farmacología de Maestría en Diabetes, Universidad del Salvador, 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.

Dra. Viviana Cogo. Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes Universidad del Salvador; Hospital San Felipe, San Nicolás, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Guillermo De'Marziani. Médico especialista en Medicina Interna (UBA), Nefrología y Medio Interno (UBA), Magíster 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. Claudia Folino. Médica especialista en Medicina Interna (UBA-Lanari) y en Nutrición (UCA); Médica en la Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favaloro Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Laura Gaete. 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. Javier Giunta. Médico especialista en Endocrinología, Medicina Interna y Docencia Universitaria; Director Médico de Endocrino Nutrición Integral; Médico de Planta de la sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025 • 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. 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. María Elena Rodríguez. Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Clínica San Camilo y Fundación Hospitalaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

Dra. Javiera Sánchez Pino. Enfermera Universitaria, Universidad Andrés Bello; Diploma en Enfermera Educadora en Diabetes, Universidad Mayor; Fundación Diabetes Juvenil de Chile 2015 hasta la fecha, Chile.

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 Toniatti. 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. Bioquímica. Dra. de la UBA; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA); Investigadora asistente del CONICET, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU, CONICET-UBA); Profesora Titular de Inmunología, Facultad de Ciencias de la Salud, Farmacia y Bioquímica, Universidad Maimónides (UMAI), 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:

Dra. Carla Musso

Vicepresidente:

Dra. María Gabriela Rovira

Secretaria:

Dra. Adriana Roussos

Tesorera:

Dra. Alejandra Cicchitti

Prosecretaria:

Dra. María Laura Pomares

Protesorera:

Dra. María Ángela Yuma

Vocales Titulares:

Dra. Mabel Graffigna

Dra. Jimena Soutelo

Dr. Javier Remón

Dr. Rubén Saurral

Dr. Raúl David

Dra. María Marta Curet

Vocales Suplentes:

Dra. Marcela Martínez

Dr. Luis Lombardo

Dra. Natalia Dascani

Revisores de Cuentas Titulares

Dr. León Litwak

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Graciela Fuente

Revisor de Cuentas Suplente

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 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025 • 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° of. 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; en la base de datos Scopus (Elsevier), en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society, en las bases de datos de EBSCO y en el Sistema de Información Científica Redalyc.

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, of. B (1406),

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

E-mail: comercial@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar

Scielo



DOAJ

DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

PERIÓDICA

Dialnet

LILACS

latindex
catálogo

REDIB
Red Iberoamericana
de Innovación y Conocimiento Científico

AmeliCA

Malena

Google
Académico

biblat
Bibliografía Latinoamericana

RIMA

MIAR
UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ELSEVIER
Scopus

Crossref



EBSCO

redalyc

Año 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025

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 59 • Volumen 59 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **Influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1**
Gustavo Frechtel 119

TRABAJOS ORIGINALES

- **Estudio exploratorio sobre los *phyla* más abundantes de la microbiota intestinal en pacientes diabéticos tipo 1 clasificados según su nivel de HbA1c**
Melina Saban, Glenda Ernst, Marina Curriá, Mara Roxana Rubinstein 121
- **Asociación entre la hiperglucemia posoperatoria y la morbilidad y mortalidad en adultos mayores con y sin diabetes mellitus sometidos a cirugías de revascularización miocárdica y reemplazo valvular**
Julían Eizayaga, Falco Vittorio, Mariana Iarussi, Gabriel Esquivel, Marcela Martínez, Carla Musso, Diego Caruso, Osvaldo Fretes, María Cristina Faingold 132
- **SENDAS: experiencia de un programa de educación diabetológica para el automanejo en las escuelas de la Argentina**
Florencia Grabois, Noelia Colángelo, Martina Llana, Micaela Yuffrida, Daniela Recalde, María José Rebollo, Sofía Espinar, Karina Vignoni, Ricardo Tursarkisian, Karina Rosales, Natalia Narváez, Carolina Álvarez Sollazzi, Matilde Sancho Miñano, Belén Torossi, Ángeles Arrigo, Celeste Benedetti, Elizabeth Villavicencio, Claudia Reynoso, Patricia Pasayo, Bernabé Vázquez Agostini, Gabriela Ramos, Andrea Escalante, Verónica Vaccarezza, Marcelo Salaberry, Gabriela Trabucco, Gabriela Ledesma, Marcela Raggio, Laura Strina, Gabriela Pacheco, Mariana Morales, Florencia Siufi, Sandra Hoyos, Belinda Cruz, Adriana Flores, Silvia Lapertosa, Gerónimo Navarro, Adriana Roussos 140
- **Citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva ultrasensible y riesgo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: impacto del grado de control glucémico**
Pablo Aguirre Villegas, Diego Tene, Adriana Pedreáñez 147

REVISIÓN

- **Lípidos en el embarazo**
María Elena Rodríguez, Carolina Gómez Martín, María Inés Argerich, Paula Fernández, Stella Maris Succani, Celina Bertona, Lina Capurro, Gabriela Rovira, Beatriz Villarreal Parra, Patricio Mendes, Verónica Kojdamanian Favetto, Fabian Tedesco, Cristina Faingold, Silvia Gorban Lapertosa, María E. Hermida, Alicia Jawerbaum, Magdalena Rey, Susana Salzberg 157

ACTUALIZACIÓN

- **Péptido C. Estado actual de su medición**
Isabel Cristina Llanos, María del Carmen Maselli, Silvina Noemí Valdez 172

RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones en predicción de diabetes mellitus tipo 1. Detección, estadificación y estrategias para preservar la función de las células beta en niños, niñas y adolescentes con diabetes tipo 1**
Liliana Trífone, Mabel Ferraro, Silvina Valdez, Gustavo Frechtel, Lidia Caratcoche 176

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **Influence of intestinal microbiota on the development of type 1 diabetes mellitus**
Gustavo Frechtel 119

ORIGINAL ARTICLE

- **Exploratory study of the most abundant *phyla* in the gut microbiota of type 1 diabetic patients classified by HbA1c level**
Melina Saban, Glenda Ernst, Marina Curriá, Mara Roxana Rubinstein 121
- **Association between postoperative hyperglycemia and morbidity and mortality in older adults with and without diabetes undergoing myocardial revascularization and valve replacement surgeries**
Julían Eizayaga, Falco Vittorio, Mariana Iarussi, Gabriel Esquivel, Marcela Martínez, Carla Musso, Diego Caruso, Osvaldo Fretes, María Cristina Faingold 132
- **SENDAS: experience with a diabetes education program for self-management in schools in Argentina**
Florencia Grabois, Noelia Colángelo, Martina Llana, Micaela Yuffrida, Daniela Recalde, María José Rebollo, Sofía Espinar, Karina Vignoni, Ricardo Tursarkisian, Karina Rosales, Natalia Narváez, Carolina Álvarez Sollazzi, Matilde Sancho Miñano, Belén Torossi, Ángeles Arrigo, Celeste Benedetti, Elizabeth Villavicencio, Claudia Reynoso, Patricia Pasayo, Bernabé Vázquez Agostini, Gabriela Ramos, Andrea Escalante, Verónica Vaccarezza, Marcelo Salaberry, Gabriela Trabucco, Gabriela Ledesma, Marcela Raggio, Laura Strina, Gabriela Pacheco, Mariana Morales, Florencia Siufi, Sandra Hoyos, Belinda Cruz, Adriana Flores, Silvia Lapertosa, Gerónimo Navarro, Adriana Roussos 140
- **Proinflammatory cytokines, ultrasensitive C-reactive protein and atherogenic risk in patients with type 2 diabetes: impact of the degree of glycemic control**
Pablo Aguirre Villegas, Diego Tene, Adriana Pedreáñez 147

REVIEW

- **Lipids in pregnancy**
María Elena Rodríguez, Carolina Gómez Martín, María Inés Argerich, Paula Fernández, Stella Maris Succani, Celina Bertona, Lina Capurro, Gabriela Rovira, Beatriz Villarreal Parra, Patricio Mendes, Verónica Kojdamanian Favetto, Fabian Tedesco, Cristina Faingold, Silvia Gorban Lapertosa, María E. Hermida, Alicia Jawerbaum, Magdalena Rey, Susana Salzberg 157

UPDATE

- **C-peptide. Current status of its measurement**
Isabel Cristina Llanos, María del Carmen Maselli, Silvina Noemí Valdez 172

RECOMMENDATIONS

- **Recommendations for predicting type 1 diabetes mellitus. Detection, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes**
Liliana Trífone, Mabel Ferraro, Silvina Valdez, Gustavo Frechtel, Lidia Caratcoche 176

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 utilizaran 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/10polices/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 lo 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/lsiweb.pdf>

- Ejemplo 1 (revista): Relación de 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 tinción 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>.

Influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1

Influence of intestinal microbiota on the development of type 1 diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune y multifactorial que se produce por una interacción entre factores genéticos y ambientales. La susceptibilidad genética, que constituye el 50% del riesgo de desarrollar DM1, está representada por variantes (polimorfismos) en la secuencia de genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) y genes no HLA; mayoritariamente estos genes codifican moléculas que intervienen en la respuesta inmune, aunque el gen de la insulina es el segundo en riesgo luego del HLA. Tener un familiar de primer grado con DM1 incrementa el riesgo de su desarrollo 15 veces, aunque solo del 10% al 15% de los afectados presentan antecedentes familiares¹.

Los factores ambientales explican el otro 50% del riesgo de desarrollar DM1; estos factores están en expansión, lo que se justifica por el constante incremento de la incidencia de la enfermedad que actualmente supera los 50 casos/100000 habitantes en el norte de Europa.

Los factores ambientales incluyen factores virales, bacterianos y nutricionales. La mayoría de estos se asocia con la exposición temprana; algunos pueden actuar como desencadenantes de la autoinmunidad, mientras que otros aceleran la progresión de la DM1².

Una de las teorías acerca de los factores ambientales es la de la higiene, es decir, la teoría de que una mejor higiene y una menor exposición a patógenos ambientales (incluso a través del canal vaginal o la lactancia materna) aumentan el riesgo de enfermedades autoinmunes incluida la DM1.

Los virus también se han vinculado con el desarrollo y la aceleración de la DM1, especialmente los enterovirus, y sobre todo en la primera infancia. Estudios epidemiológicos también han relacionado la COVID-19 con la DM1. Sin embargo, dado que la progresión de la DM1 puede tardar meses

o años desde la seroconversión, la COVID-19 podría ser una aceleradora de la fase preclínica en vez de un desencadenante de la autoinmunidad³.

Otro de los factores ambientales vinculados a la interacción con los factores genéticos es la nutrición y fundamentalmente la composición de la microbiota intestinal, la cual impacta en forma directa en la respuesta inmune del individuo determinando modificaciones a nivel endocrino y metabólico.

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo compuesto por bacterias, hongos y virus que colonizan el sistema digestivo y viven en simbiosis con el organismo humano, el que ha desarrollado una relación simbiótica con la microbiota caracterizada por una compleja interacción mutuamente beneficiosa. La composición de la microbiota intestinal varía entre las diferentes poblaciones, pero en general fisiológicamente se compone de *Firmicutes*, *Bacteroides* (90%), y *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Euryarchaeota* y *Verrucomicrobia*.

La alimentación es la influencia más reconocida en la composición de la microbiota, por ende, es una alimentación no saludable la que implica la ruptura de la simbiosis y el desarrollo de la disbiosis que se asocia, con diversos grados de evidencia, a un gran número de enfermedades que afectan el sistema gastrointestinal (como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable). Otras enfermedades incluyen las metabólicas como la obesidad, la DM2, la DM1, las enfermedades alérgicas y los trastornos neurológicos, entre otras. La disbiosis implica la pérdida de la barrera intestinal y por lo tanto la translocación hacia el interior del cuerpo de componentes de la pared bacteriana que activan la respuesta inmune.

De este modo, la composición de la microbiota intestinal podría influenciar el inicio y la progresión de la autoinmunidad en el desarrollo de la DM1 en la interacción con los factores genéticos.

En este número se publica un estudio que por primera vez analiza la composición de la microbiota intestinal en pacientes con DM1, comenzando a definir características específicas de nuestra propia población.

Si bien en la actualidad los estudios sobre la microbiota se realizan en función de su composición bacteriana, en el futuro el análisis de la composición de los virus, principalmente enterovirus, podría arrojar el descubrimiento de otros biomarcadores que identifiquen las etapas 1 y 2 de la

prediabetes autoinmune o incluso previamente a desencadenarse el proceso autoinmune, facilitando la identificación de los individuos en riesgo de comenzar la etapa 3 (comienzo clínico) ya en el debut de la DM1.

Gustavo Frechtel

*Médico especialista en Nutrición,
Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990;39(11):1315-1319.
2. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front Immunol* 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.737964.
3. Isaacs SR, Roy A, Dance B, et al. Enteroviruses and risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of controlled observational studies detecting viral nucleic acids and proteins. *Lancet Diab Endocrinol* 2023;11(8):578-592.

Estudio exploratorio sobre los *phyla* más abundantes de la microbiota intestinal en pacientes diabéticos tipo 1 clasificados según su nivel de HbA1c

Exploratory study of the most abundant phyla in the gut microbiota of type 1 diabetic patients classified by HbA1c level

Melina Saban^{1,2}, Glenda Ernst^{3,4}, Marina Curriá⁵, Mara Roxana Rubinstein⁶

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas. La microbiota es el conjunto de microorganismos (comensales, simbióticos y patógenos) que colonizan el organismo. Recientemente se describió la participación de la microbiota en la DM y una diferente composición microbiana en pacientes con DM1 con buen control glucémico versus aquellos que no lo tienen. Por otro lado, la mayoría de los estudios de microbiota se realizó en países industrializados, lo que muestra una falta de datos provenientes de nuestro país.

Objetivos: se realizó un estudio transversal para determinar la composición microbiana a través del estudio de los *phyla* más abundantes en pacientes con DM1 según sus niveles de HbA1c y en individuos control del área metropolitana de Buenos Aires.

Materiales y métodos: se reclutaron voluntarios no obesos con o sin DM1, mayores de 18 años del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes del Hospital Británico de Buenos Aires. Se obtuvieron las variables demográficas, medidas antropométricas, datos de laboratorio y fue entregada la correspondiente muestra de materia fecal. La composición microbiana se determinó por PCR en tiempo real utilizando *primers* específicos para los *phyla* más abundantes de la microbiota.

Resultados: los resultados mostraron mayores niveles de *Actinobacteria* para el grupo diabético con mal control glucémico ($p < 0,05$), sin encontrarse cambios significativos en los niveles de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Asimismo, al analizar la correlación entre los resultados y los niveles de HbA1c en los individuos con DM1, se hallaron correlaciones positivas con *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y negativa con la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*.

Conclusiones: existen alteraciones en la microbiota de los pacientes con DM1. Se han establecido relaciones entre la microbiota y la HbA1c. De acuerdo con la literatura, resultados similares se obtuvieron en ensayos realizados en otras poblaciones.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; microbiota; control glucémico.

ABSTRACT

Introduction: type 1 diabetes mellitus (T1D) is characterized by the destruction of the pancreatic β -cells. The microbiota is the group of microorganisms (commensals, symbionts and pathogens) that colonize our organism. Recently, the involvement of microbiota in diabetes and a different microbial composition in T1D patients with good glycemic control versus those without has been described. On the other hand, most of the microbiota studies were performed in industrialized countries, showing a lack of data from our country.

Objectives: a cross-sectional study was conducted to determine the microbial composition by studying the most abundant phyla in patients with DM1 according to their HbA1c levels and in control individuals from the metropolitan area of Buenos Aires.

Materials and methods: non-obese volunteers with or without T1D over 18 years of age were recruited at the Endocrinology, Metabolism, Nutrition and Diabetes Service of Hospital Británico, Buenos Aires. Demographic variables, laboratory data and anthropometric measurements were obtained, and a stool sample was submitted. Microbial composition was determined by real-time PCR using primers specific to the most abundant phyla of the microbiota.

Results: the results showed higher levels of *Actinobacteria* in the diabetic group with poor glycemic control ($p < 0.05$), with no significant changes in the levels of *Bacteroidetes*, *Firmicutes* and *Proteobacteria*. Similarly, when analyzing the correlation between the results and HbA1c levels in individuals with T1D, positive correlations were found with *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* and negative correlation with the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio.

Conclusions: there are alterations in the microbiota in patients with T1D and we have established relationships between microbiota and HbA1c in T1D patients. According to the literature, similar results have been obtained in studies conducted in other populations.

Key words: type 1 diabetes mellitus; microbiota; glycemic control.

- ¹ Médica endocrinóloga, staff del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Comité Revisor Científico, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Doctora Universitaria, Comité Revisor Científico, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Investigadora Independiente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Doctora Universitaria, Médica endocrinóloga, Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁶ Doctora Universitaria, Laboratorio de Psiconeuroendocrinoinmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Pontificia Universidad Católica Argentina (UCA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Mara Roxana Rubinstein

E-mail: roxana.rubinstein@conicet.gov.ar

Fecha de trabajo recibido: 13/1/2025

Fecha de trabajo aceptado: 5/7/2025

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se define por la destrucción de las células β productoras de insulina del páncreas, generando deficiencia de la misma.

Se estima que la prevalencia de DM1 en el mundo es de 8,4 millones de personas, mientras que la incidencia ha aumentado significativamente en los últimos 50 años y se infiere que actualmente es de 15 cada 100000 personas¹. La *International Diabetes Federation* (IDF) calcula que en la Argentina hay 86000 jóvenes menores de 19 años con DM1². La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda como objetivo glucémico un valor de hemoglobina A1c glucosilada (HbA1c) menor a 7%, siempre que no se presenten hipoglucemias³.

La microbiota es el conjunto de microorganismos (comensales, simbióticos y patógenos) presentes en el organismo. En particular, se encontró que la microbiota intestinal participa en la síntesis de vitaminas y nutrientes, digiere la fibra alimentaria y participa en el mantenimiento del epitelio intestinal. Asimismo, interviene en la defensa intestinal contra patógenos y puede modular el sistema inmune, teniendo un papel fundamental en su desarrollo y en la regulación de las respuestas inflamatorias⁴⁻⁶. También se detectó una asociación entre una microbiota desbalanceada y varias patologías, como la enfermedad de Crohn, alergias, trastornos comportamentales, enfermedades cardiovasculares, obesidad y DM, entre otras⁷.

La exposición a los microorganismos que dará origen a la microbiota comienza con el nacimiento, pero luego es modificada por distintos factores como la dieta, el uso de antibióticos y el condicio-

namiento genético, entre otros⁸. Los microorganismos presentes en el intestino son principalmente bacterias, el 90% de las cuales corresponden a los *phyla Firmicutes* y *Bacteroidetes*⁹⁻¹¹. Cada individuo tiene una composición de microbiota intestinal distinta y muy variable, aunque todas las personas comparten una serie de microorganismos comunes básicos^{9,12}. Asimismo, existe una variación temporal y espacial en la composición y distribución de la microbiota a lo largo del sistema digestivo¹³. En el esófago y el estómago el número de bacterias es de aproximadamente $1 \times 10^{11}/g$ y aumenta a $1 \times 10^{12}/g$ en el colon.

Diferentes estudios hallaron una relación entre la DM1 y la microbiota. Trabajos realizados con modelos animales con DM mostraron una alteración en la microbiota^{14,15}. Incluso, diversos estudios encontraron una disminución en la diversidad microbiana en pacientes con DM1 comparados con controles sanos, y resultados contrarios en relación a la abundancia de *Bacteroidetes* y de *Firmicutes*¹⁶⁻²⁰.

En un estudio realizado recientemente en Polonia en pacientes con DM1 tratados con bombas de insulina, se encontraron diferencias en la composición microbiana y en los índices de diversidad en pacientes con una HbA1c <7% y aquellos que lo superaban²¹. Por otro lado, en un estudio realizado en Brasil, se hallaron diferencias en la composición de la microbiota en pacientes con DM1 y en controles sanos. A su vez, hubo una correlación entre la abundancia relativa de *Bacteroidetes* y *Lactobacillales* con el dosaje de la HbA1c²². Asimismo, un reporte de caso mostró que el trasplante de microbiota fecal ha sido efectivo en un paciente con DM1, mejorando los niveles de glucemia y de la HbA1c²³. Un análisis sistemático que incluyó nueve trabajos encontró una relación

inversa con bacterias del género *Bifidobacterium* y una relación positiva con bacterias del género *Bacteroides* y *Prevotella* con respecto a los niveles de la HbA1c²⁴. Estos estudios demuestran que existe una relación entre la composición microbiana y el control glucémico, sugiriendo que la modificación de la microbiota podría ser un complemento en el tratamiento para los pacientes con DM.

En este sentido, se han realizado estudios administrando probióticos a niños y adolescentes con DM1, evaluando la glucemia y la HbA1c pre y posintervención. En algunos, los resultados reflejaron una ventaja en el control glucémico posintervención^{25,26}, mientras que en otros no se encontró esta corrección^{27,28}. Estos resultados contradictorios pueden deberse a las diferentes cepas de probióticos utilizadas, las dosis, el tiempo de intervención y a la heterogeneidad de las poblaciones. Por estos motivos, es necesario conocer la composición microbiana para determinar el tipo de intervención a aplicar.

Por otro lado, hay que destacar que la gran mayoría de estudios realizados hasta el momento sobre la microbiota se ha realizado en países industrializados de América del Norte, Europa y China lo que denota una falta de datos provenientes de América Latina y de nuestro país en particular. Abdill et al. analizaron el país de origen de las muestras humanas usadas en los estudios de la microbiota y hallaron que el 71 % de las mismas proviene de Estados Unidos, Canadá y Europa, a pesar de que representan un 14,3% de la población²⁹. Con respecto a Latinoamérica, el 4% de las muestras proviene de esta región, pero representamos el 8,4% de la población mundial lo que indica un importante faltante de datos provenientes de nuestra región. Además, la microbiota se ve afectada por las diferentes dietas, culturas y estilos de vida, por lo cual es fundamental obtener datos propios para determinar futuros biomarcadores personalizados a nuestra población, y proponer cambios en la alimentación que puedan modificar la composición microbiana y generar un impacto positivo en el control glucémico de los pacientes.

De acuerdo a lo descripto anteriormente, nuestra hipótesis de trabajo fue que los pacientes con DM1 del área metropolitana de Buenos Aires tendrán una composición microbiana diferente de acuerdo a su control glucémico y con respecto a los pacientes controles.

OBJETIVOS

El objetivo general fue caracterizar la composición microbiana a través del estudio de los *phyla* más abundantes en pacientes con DM1 de acuerdo con su control glucémico y en controles no diabéticos, sin obesidad, del área metropolitana de Buenos Aires. Además, determinar si existe relación entre la microbiota intestinal y el control glucémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio exploratorio transversal. Las muestras se tomaron entre diciembre de 2022 y diciembre de 2023. El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico (código de registro: 6775). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Población

Se incluyeron voluntarios sin DM y con DM1 (se utilizó la definición de DM1 según criterios diagnósticos de la ADA³⁰), mayores de 18 años, residentes en el Área Metropolitana de Buenos Aires, seleccionados del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes del Hospital Británico de Buenos Aires. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido antibióticos en los últimos 6 meses o consumido probióticos en forma diaria durante los últimos 30 días previos a la toma de la muestra, aquellos que consumían fármacos inhibidores de la bomba de protones durante los últimos 6 meses, casos confirmados de enfermedad inflamatoria intestinal, en tratamiento oncológico actual (quimioterapia-radioterapia), con complicaciones agudas de la DM y/o pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (diagnóstico de obesidad)³¹.

Toma de muestras

Los pacientes recibieron un recipiente con una cucharita que contenía el *buffer* DESS (DMSO/EDTA/saturado en cloruro de sodio) que permite conservar las muestras a temperatura ambiente hasta por 24 semanas³². Luego, siguiendo las instrucciones del investigador principal y en su domicilio, el paciente tomó 5 g de materia fecal, los colocó en el recipiente y los homogeneizó en el *buffer*. La muestra fue entregada en la visita siguiente al Servicio. Las muestras biológicas se trasladaron al Instituto de Investigaciones Biomédicas UCA-CONICET bajo responsabilidad del per-

sonal especializado. Las misma se conservaron a -80°C hasta el momento en que se procesaron para realizar todos los estudios biológicos.

Variables

Se obtuvieron variables demográficas, datos de laboratorio y medidas antropométricas: peso (kg), talla (cm), IMC, hemoglobina HbA1c (%), glucemia (mg/dl). Estas dos últimas variables se midieron en el Servicio de Laboratorio del Hospital Británico por el método enzimático.

Purificación del ADN y PCR en tiempo real

Se extrajo el ADN de la materia fecal utilizando el *kit* ADN PuriPrep SUELO-kit (Inbio Highway) según las instrucciones del fabricante.

La composición microbiana se determinó por PCR en tiempo real utilizando *primers* específicos (Tabla 1) para el 16S de los *phyla* más abundantes de la microbiota (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y γ/δ *Proteobacteria*). La PCR en tiempo real se realizó en el equipo Quantstudio 1 (*Applied Biosystems*). Para cuantificar el número de copias por gen se usaron curvas estándar con plásmidos que llevaban el gen 16S rARN de cada uno de los *phyla* estudiados^{33,34}. Brevemente, se realizaron diluciones seriadas de 10²-10⁸ copias/μl de cada uno de estos plásmidos y se utilizaron en cada corrida para generar la curva estándar. Para calcular el número de copias/μl se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Número de copias } / \mu\text{l} = \frac{[(X) \times [6,022 \times 10^{23} \text{ (copias/mol)}]]}{(N) \times [1 \times 10^9 \text{ (ng/g)}] \times 660 \text{ (g/mol)}}$$

Donde: X = concentración dsADN (ng/μl); N = largo del templado dsADN (bp); 660 g/mol = masa promedio de 1 bp dsADN; 6,022 x 10²³ = constante de Avogadro; 1 x 10⁹ = factor de conversión a ng

Con cada corrida se realizó la curva estándar correspondiente (log copia/μl versus ct), se calculó la ecuación de la recta y se utilizó para hacer el cálculo del número de copias de cada gen de acuerdo a la cantidad de ADN en cada reacción. Para el cálculo de la abundancia relativa, se dividió la cantidad de copias/μg de cada gen 16s por la cantidad de copias/μg de bacteria total.

Estadística

Las variables continuas se informaron como media±SD o mediana y RIQ según su distribución, y las variables cualitativas como porcentaje de frecuencias. Se realizó un análisis univariado comparando los grupos control, DM con buen control y DM con mal control glucémico. Las diferencias entre los grupos se analizaron con el test de ANOVA no paramétrico de Kruskal Wallis seguido por el test *post hoc* de Conover. Se usaron los *software* INFOSAT versión 2018 y GraphPad Prism 8.01.

Primer	Sentido	Antisentido
Bacteria total	ACTCCTACGGGAGGCAGCAG	ATTACCGCGGCTGCTGG
Bacteroidetes	GTTTAATTCGATGATACGCGAG	TTAAACCGACACCTCACGG
Firmicutes	GGAGYATGTGGTTAATTCGAAGCA	AGCTGACGACAACCATGCAC
Actinobacteria	GCGKCCATATCAGCTTGTT	CCGCCTACGAGCYCTTACGC
γ/δ -Proteobacteria	GCTAACGCATTAAGTRYCCCG	GCCATGCRGCACCTGTCT

Tabla 1: Secuencia de *primers* utilizados.

RESULTADOS

Características de la muestra

De los individuos invitados a participar, 57 firmaron el consentimiento informado. Sin embargo, 48 entregaron la muestra de materia fecal. De estos, tres muestras fueron descartadas ya que no se encontraban en condiciones (estaban sin el *buffer*).

De los 45 participantes, 23 eran controles y 22 pacientes con DM1. Dentro de este último grupo, 12 tenían DM1 con buen control glucémico definido por HbA1c <7,5% y 10 pacientes con DM1 con mal con-

trol glucémico considerando HbA1c ≥7,5 (Figura 1). Los datos demográficos, antropométricos y de laboratorio se detallan en la Tabla 2. Se observan las diferencias esperables en los niveles de glucemia y HbA1c.

Composición de la microbiota

A partir de las muestras de materia fecal, se extrajo el ADN, y se midieron por PCR en tiempo real los niveles de bacteria total, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y γ/δ *Proteobacteria*. Con estos datos, se calcularon las abundancias relativas

que se encontraron dentro de los parámetros esperables, donde los *phyla* más abundantes fueron los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Figura 2).

Al analizar detalladamente los resultados obtenidos, no se hallaron diferencias significativas en los niveles de bacteria total, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, γ/δ *Proteobacteria*, y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* (Figura 3). Sin embargo, para los niveles de *Actinobacteria*, el grupo con DM con mal control glucémico presentó niveles mayores que el grupo control y que el grupo con DM con buen control glucémico.

Luego se analizó si había alguna correlación entre los niveles de los distintos *phyla* con los niveles de la HbA1c o glucemias solo en los pacientes con DM. Para ello, se realizaron correlaciones de Spearman (Tabla 3). Los resultados mostraron correlaciones significativas y positivas entre la HbA1c y los niveles de *Bacteroidetes* ($r=0,4655$; $p=0,029$), la HbA1c y los niveles de *Actinobacteria* ($r=0,4242$; $p=0,049$), y una correlación significativa y negativa entre la HbA1c y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* ($r=0,4338$; $p=0,0437$) (Figura 4).

	Control (N=23)	HbA1c<7,5 (N=12)	HbA1c≥7,5 (N=10)
Edad (años)			
Mediana [Min; Max]	34,0 [18,0; 65,0]	50,5 [27,0; 68,0] ^a	45,0 [23,0; 58,0]
Sexo			
Femenino	16 (69,6%)	9 (75,0%)	7 (70,0%)
Masculino	7 (30,4%)	3 (25,0%)	3 (30,0%)
Peso (kg)			
Mediana [Min; Max]	60,0 [18,0; 102,8]	66,8 [54,7; 76,0]	66,4 [58,5; 80,5]
Talla (cm)			
Mediana [Min; Max]	163,0 [150,0; 193,0]	162,5 [151,0; 185,0]	164,0 [155,0; 175,0]
IMC (kg/m²)			
Mediana [Min; Max]	23,4 [19,4; 29,7]	24,8 [20,8; 29,2]	25,4 [22,0; 27,3]
Glucemia (mg/dl)			
Mediana [Min; Max]	90,0 [79,0; 99,0]	121 [60,0; 268,0] ^a	186,5 [74,0; 275,0] ^b
HbA1c (%)			
Mediana [Min; Max]	4,95 [4,5; 5,30]	6,90 [5,20; 7,40] ^b	8,55 [7,50; 10,7] ^{b,c}

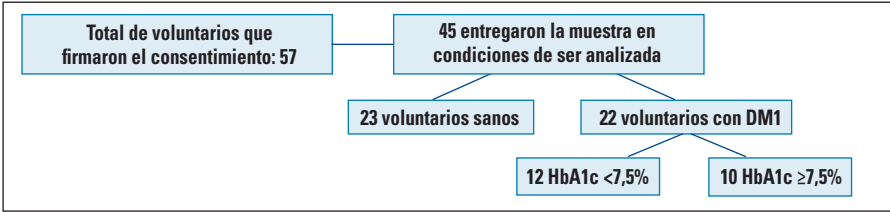
^a $p<0,05$ respecto del control; ^b $p<0,001$ respecto del control; ^c $p<0,05$ respecto de la HbA1c<7,5.
IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2: Datos demográficos, bioquímicos y antropométricos.

	Hba1C	Glucemia
Log (bacteria total 16s/μg DNA)	$r = 0,1273$ $p = 0,5725$	$r = -0,0779$ $p = 0,7302$
Log (<i>Bacteroidetes</i> 16s/μg DNA)	$r = 0,4625$ $p = 0,0290^*$	$r = 0,2096$ $p = 0,3492$
Log (<i>Firmicutes</i> 16s/μg DNA)	$r = 0,0605$ $p = 0,7891$	$r = -0,0259$ $p = 0,9086$
Log (<i>Proteobacteria</i> 16s/μg DNA)	$r = 0,1188$ $p = 0,5986$	$r = -0,4508$ $p = 0,0352^*$
Log (<i>Actinobacteria</i> 16s/μg DNA)	$r = 0,4242$ $p = 0,0490^*$	$r = 0,0124$ $p = 0,9562$
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	$r = -0,4338$ $p = 0,0437^*$	$r = -0,3164$ $p = 0,1514$

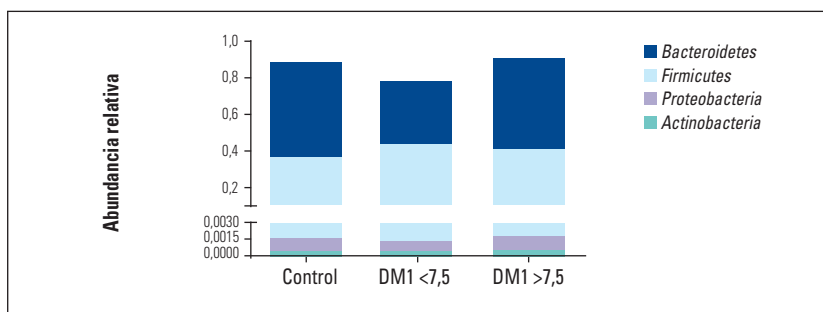
* $p<0,05$

Tabla 3: Resultados del análisis de correlación entre los distintos *phyla*, y la Hba1C y la glucemia.



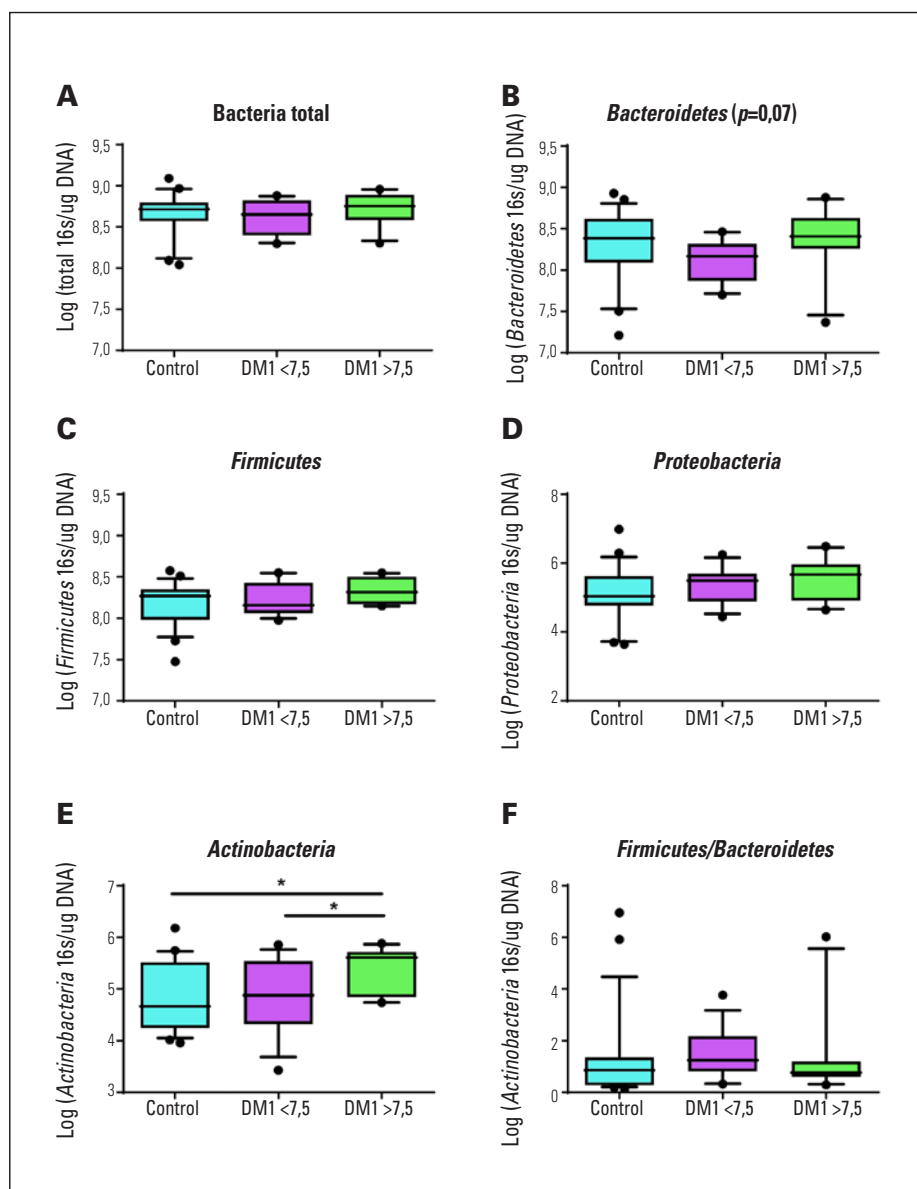
DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Figura 1: Características de la muestra.



DM1: diabetes mellitus tipo 1.

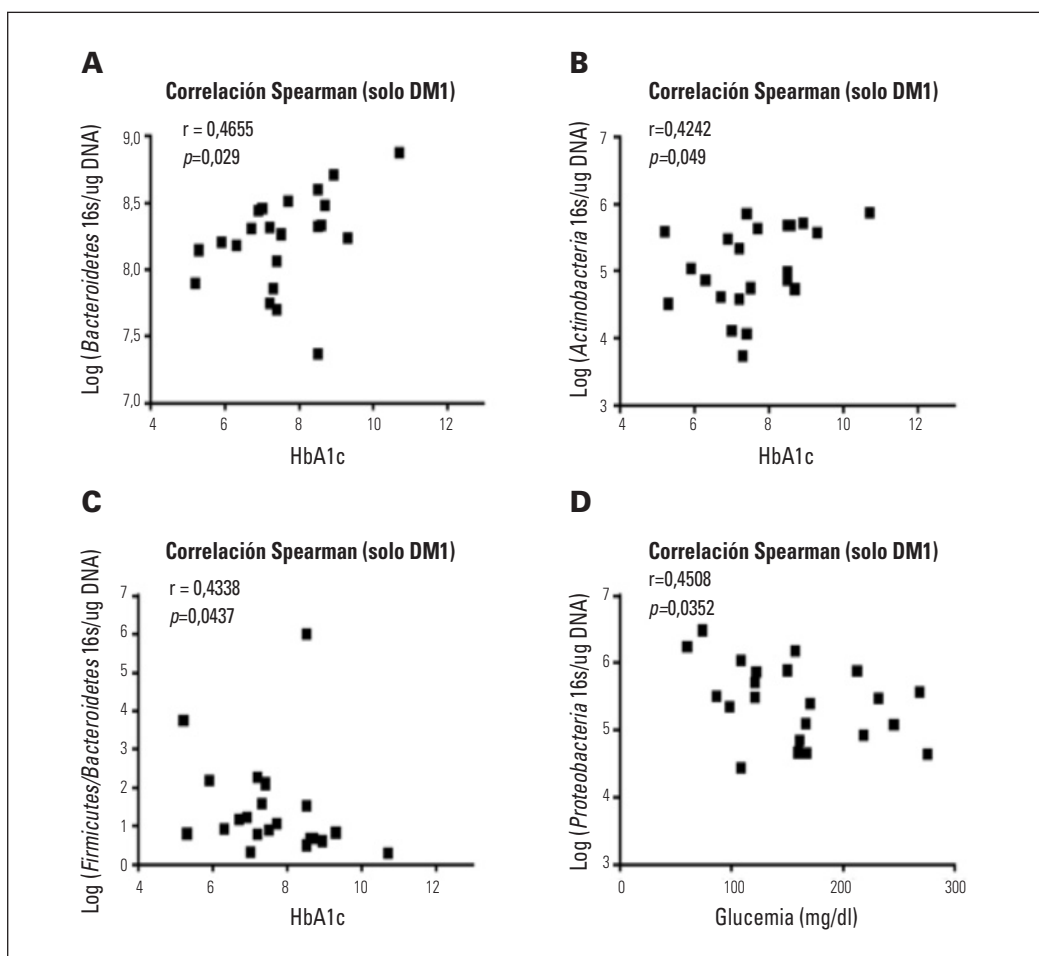
Figura 2: Abundancia relativa para cada *phylum* en cada uno de los grupos estudiados.



* $p < 0,05$. DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Se obtuvieron las muestras de materia fecal y el ADN se purificó. La PCR en tiempo real se realizó con primers específicos para 16S (panel A), 16S Bacteroidetes (panel B), 16S Firmicutes (panel C), 16S y Proteobacteria (panel D) y 16S Actinobacteria (panel E). Se calculó la relación entre Firmicutes y Bacteroidetes (panel F). Las cajas representan los cuartiles, la línea central es la mediana y los bigotes son el percentilo 10 y 90.

Figura 3: Niveles de los principales *phyla* de la microbiota.



DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Correlación entre la HbA1c y los niveles de Bacteroidetes (panel A), correlación entre la HbA1c y los niveles de Actinobacteria (panel B), correlación entre la HbA1c y la relación entre Firmicutes y Bacteroidetes (panel C), correlación entre la glucemia y los niveles de $\gamma\delta$ Proteobacteria (panel D).

Figura 4: Correlación de Spearman entre la HbA1c y los *phyla* más abundantes de la microbiota en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

DISCUSIÓN

En los últimos años tomaron amplia relevancia los estudios sobre la microbiota intestinal asociados a distintas patologías. De esta manera, el objetivo de nuestro trabajo fue caracterizar la composición microbiana a través del estudio de los *phyla* más abundantes en pacientes con DM1 de acuerdo con su control glucémico y en controles no diabéticos, sin obesidad, del área metropolitana de Buenos Aires. Consideramos como valor de corte para buen control glucémico, un valor de HbA1c menor de 7,5%, ya que fue el mejor valor obtenido sin presentar hipoglucemias en nuestros pacientes.

La microbiota intestinal está compuesta por microorganismos comensales, simbióticos y parásitos. Los *phyla* más abundantes son *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (juntos constituyen más del 90% de la microbiota intestinal), seguidos por

Actinobacteria y *Proteobacteria*³⁵. *Bacteroidetes* está representada en su mayoría por bacterias del género *Bacteroides*, *Parabacteroides* y *Prevotella*. En general, se considera que los *Bacteroides* son microbios simbioses beneficiosos que promueven un desarrollo inmune normal, pero a su vez pueden ser patógenos oportunistas^{36,37}. Asimismo, podrían contribuir a la inflamación crónica por un aumento en la permeabilidad intestinal³⁸. En el caso de *Prevotella*, algunas especies han sido capaces de inducir respuestas Th17 y estimular la secreción de citoquinas proinflamatorias, conduciendo a la diseminación sistémica de mediadores inflamatorios, bacterias y productos bacterianos³⁹. En el *phylum* *Firmicutes* se incluyen *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Eubacterium* y *Ruminococcus*, entre otros. Son bacterias que produce butira-

to, un ácido graso de cadena corta utilizado por el epitelio intestinal como sustrato energético para mantener su integridad y función, con efectos antiinflamatorios sobre el epitelio intestinal y regulando la diferenciación de células Tregs⁴⁰. El *phylum Actinobacteria* representa menos del 10% de la microbiota intestinal total, y sus géneros destacados son *Bifidobacterium* y *Collinsella*. Bacterias del género *Bifidobacterium* contribuyen a la homeostasis intestinal a través de la producción de acetato y lactato durante la fermentación de los hidratos de carbono. Estos, a su vez, pueden ser convertidos en butirato por otras bacterias a través de interacciones de alimentación cruzada (transferencia de nutrientes entre microorganismos)^{41,42}. Asimismo, algunas especies de *Bifidobacterium* son consideradas bacterias probióticas que promueven un beneficio al hospedador. Por otro lado, algunas especies del género *Collinsella* contribuyen al desarrollo de un perfil proinflamatorio y su abundancia esta elevada en patologías como DM, obesidad, artritis reumatoide y enfermedad por hígado graso⁴³⁻⁴⁶. En ensayos *in vitro*, aumentó la expresión de IL-17a, ROR α , las quemoquinas CXCL1 y CXCL5, y de NFkB1, sugiriendo la activación de vías inflamatorias⁴⁷. Asimismo, se encontró una reducción en las proteínas de la unión estrecha (ZO-1 y *Occludina*), aumentando la permeabilidad⁴⁷. El *phylum Proteobacteria* constituye menos del 2% de la abundancia total, *Helicobacter* y *Escherichia* son los géneros principales. Muchos de sus miembros son patógenos. Asimismo, son bacterias Gram negativas por lo que presentan en su membrana externa lipopolisacárido, un potente agente inflamatorio. Pueden ser reconocidos por el sistema inmune del hospedador como inmunogénicos, sin embargo algunos miembros pueden inducir tolerancia^{48,49}.

Numerosos trabajos documentaron las modificaciones en la microbiota durante la patogénesis de la DM1^{20,50}. Estos, en su mayoría, se realizaron en individuos recientemente diagnosticados o, como en el caso del estudio *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young* (TEDDY) y el *All Babies In Southeast Sweden* (ABIS), en individuos susceptibles, encontrando alteraciones en la microbiota incluso previo al desarrollo de la enfermedad^{51,52}. Estas alteraciones en general incluían disminución en la diversidad y el aumento de *Bacteroidetes*. Sin embargo, en otros casos, los resultados fueron contradictorios. Asimismo, existen algunos estudios en pacientes adultos, con la

patología ya establecida⁵³, donde encontraron una relación entre la microbiota y el control glucémico. Nuestros resultados mostraron un aumento significativo en los niveles *Actinobacteria* en los pacientes con DM1 con mal control glucémico. Resultados similares encontraron Mrozinska et al. en un estudio de Polonia donde se observó un aumento de *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* en individuos con mal control glucémico²¹. En este sentido, Gu et al., en una cohorte proveniente de China, detectaron una abundancia relativa mayor de *Actinobacteria* en el grupo con mal control glucémico⁵⁴. Asimismo, Higuruchi et al., en un estudio realizado en Brasil, observaron una correlación positiva y significativa entre los niveles de HbA1c y *Bacteroidetes*²², del mismo modo que nuestros resultados y que lo encontrado en una revisión sistemática²⁴. En un trabajo en niños con DM1, los autores hallaron una correlación negativa entre la HbA1c y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*⁵⁵, de forma similar a nuestros resultados. Por otro lado, de Groot et al. no identificaron asociaciones con ninguna taxa⁵⁶. En la gran mayoría de los estudios, encontramos asociaciones similares a las obtenidas en nuestra población, sugiriendo que se podría determinar una firma de la microbiota intestinal que se repite a pesar de tratarse de diferentes poblaciones, permitiendo determinar una "firma" de la microbiota intestinal.

Otros trabajos hallaron asociaciones entre la HbA1c y determinadas familias, géneros o especies, como el caso de *Ruminococcaceae* (*Firmicutes*) o del género *Faecalibacterium* (*Firmicutes* inversamente relacionados)^{57,58}, *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobiota* inversamente relacionados)⁵⁹, las especies SGB592 y SGB1340 de la familia *Prevotellaceae* (*Bacteroidetes* inversamente relacionados)⁶⁰ y *Dorea formicigenerans* (*Firmicutes* inversamente relacionados)⁵⁸. En nuestro caso, no estudiamos en estos niveles de clasificación; para esto sería necesario realizar un análisis metagenómico de la microbiota. Si bien tiene un costo más elevado, permitiría determinar la composición de la microbiota incluyendo niveles más bajos de clasificación (género y especie), favoreciendo un estudio más completo e integral.

A partir de nuestros resultados o de los trabajos publicados no es posible determinar la relación causal entre la HbA1c y/o el control glucémico y la composición microbiana. Se podría especular que el aumento en la glucemia favorece determinados tipos bacterianos ya sea por el metabolismo de las bacterias o por cambios en las vías metabólicas.

Sin embargo, también podría ocurrir que el cambio en la composición microbiana afecte el control metabólico en los pacientes. No obstante, y en términos de relevancia clínica, la identificación de las asociaciones entre el control glucémico y los microorganismos presentes en las distintas poblaciones demuestra el potencial de las terapias basadas en la manipulación de la microbiota o la utilización del estudio de la microbiota como biomarcador para predecir el estado del control glucémico para identificar individuos en riesgo.

Si bien se han publicados numerosos trabajos utilizando probióticos o realizando trasplante de materia fecal, los resultados han sido contradictorios^{25-28,61-63}. Por este motivo, los estudios futuros deberán realizarse con un gran número de participantes y deberán, asimismo, elucidar los mecanismos asociados.

Este estudio presenta limitaciones. Por empezar, nuestro tamaño muestral fue pequeño. Por otro lado, solo medimos los *phyla* más abundantes de la microbiota, lo que no nos permitió evaluar a niveles más bajos de clasificación. A pesar de esto, pudimos detectar diferencias entre los grupos estudiados y evaluar asociaciones. Asimismo, si bien hubo diferencias en la edad, esta fue entre el grupo control frente al grupo con DM con buen control glucémico. En nuestros resultados, las diferencias y las asociaciones encontradas fueron entre los grupos con DM.

Según nuestro conocimiento, este es el primer trabajo realizado en la Argentina que estudió la composición microbiana a nivel de los *phyla* en pacientes con DM1 sin obesidad. La gran mayoría de estos estudios proviene de países industrializados, por lo que es importante completar la brecha de conocimiento con datos propios.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que existen cambios en la microbiota entre individuos controles y pacientes con DM1. Asimismo, se pudieron establecer relaciones entre la microbiota y la HbA1c. Si bien se necesitan más estudios, los presentes resultados podrían sentar las bases para la manipulación de la microbiota como complemento en el control glucémico.

Financiamiento

El presente trabajo contó con el apoyo de la Sociedad Argentina de Diabetes (Subsidio SAD 2022, Área de Investigación Clínica) y de la Beca SALUD INVESTIGA 2022-2023, otorgada por Ministerio de Salud de la Nación a través de la Dirección de Investigación en Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th ed. (Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, et al., eds.). International Diabetes Federation; 2019.
3. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia. *Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S111-S125. doi:10.2337/dc24-S006.
4. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124(4):837-848. doi:10.1016/j.cell.2006.02.017.
5. Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008;6(10):776-788. doi:10.1038/nrmicro1978.
6. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12(1):5-9. doi:10.1038/ni0111-5.
7. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med* 2019;216(1):20-40. doi:10.1084/jem.20180448.
8. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The role of microbiota in infant health: from early life to adulthood. *Front Immunol* 2021;12:708472. doi:10.3389/fimmu.2021.708472.
9. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242-249. doi:10.1038/nature11552.
10. Robles-Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013;109 Suppl 2:S21-6. doi:10.1017/S0007114512005235.
11. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
12. Molinaro F, Paschetta E, Cassader M, Gambino R, Musso G. Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity: mechanistic insights and therapeutic implications. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41(4):843-854. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.009.
13. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(1):20-32. doi:10.1038/nrmicro3552.
14. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(3):154-167. doi:10.1038/nrendo.2015.218.
15. Paun A, Yau C, Danska JS. The influence of the microbiome on type 1 diabetes. *J Immunol* 2017;198(2):590-595. doi:10.4049/jimmunol.1601519.
16. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6(10):e25792. doi:10.1371/journal.pone.0025792.
17. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes* 2013;62(4):1238-1244. doi:10.2337/db12-0526.
18. Jamshidi P, Hasanzadeh S, Tahvildari A, et al. Is there any association between gut microbiota and type 1 diabetes? A systematic review. *Gut Pathog* 2019;11:49. doi:10.1186/s13099-019-0332-7.
19. Ma Q, Li Y, Wang J, et al. Investigation of gut microbiome changes in type 1 diabetic mellitus rats based on high-throughput sequencing. *Biomed Pharmacother* 2020;124:109873. doi:10.1016/j.biopha.2020.109873.

20. Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:125. doi:10.3389/fendo.2020.00125.
21. Mrozinska S, Kapusta P, Gosiewski T, et al. The gut microbiota profile according to glycemic control in type 1 diabetes patients treated with personal insulin pumps. *Microorganisms* 2021;9(1). doi:10.3390/microorganisms9010155.
22. Higuchi BS, Rodrigues N, Gonzaga MI, et al. Intestinal dysbiosis in autoimmune diabetes is correlated with poor glycemic control and increased interleukin-6. A pilot study. *Front Immunol* 2018;9:1689. doi:10.3389/fimmu.2018.01689.
23. Xie Y-C, Jing X-B, Chen X, Chen L-Z, Zhang S-H, Cai X-B. Fecal microbiota transplantation treatment for type 1 diabetes mellitus with malnutrition: a case report. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221117449. doi:10.1177/20406223221117449.
24. Moreira LAA, da Paz Lima L, Aparecida de Oliveira Falcão M, Rosado EL. Profile of gut microbiota of adults with diabetes mellitus type 1. A systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2022. doi:10.2174/1573399818666220328150044.
25. Wang C-H, Yen H-R, Lu W-L, et al. Adjuvant probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 attenuate glycemic levels and inflammatory cytokines in patients with type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:754401. doi:10.3389/fendo.2022.754401.
26. Zare Javid A, Aminzadeh M, Haghighi-Zadeh MH, Jamalvandi M. The effects of synbiotic supplementation on glycemic status, lipid profile, and biomarkers of oxidative stress in type 1 diabetic patients. A placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:607-617. doi:10.2147/DMSO.S238867.
27. Shabani-Mirzaee H, Haghsheenas Z, Malekiantaghi A, Vigh M, Mahdavi F, Eftekhari K. The effect of oral probiotics on glycosylated haemoglobin levels in children with type 1 diabetes mellitus. A randomized clinical trial. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2023;29(3):128-133. doi:10.5114/pedm.2023.132025.
28. Groele L, Szajewska H, Szalecki M, et al. Lack of effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1). doi:10.1136/bmjdr-2020-001523.
29. Abdill RJ, Adamowicz EM, Blekman R. Public human microbiome data are dominated by highly developed countries. *PLoS Biol* 2022;20(2):e3001536. doi:10.1371/journal.pbio.3001536.
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002.
31. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers* 2009;26(5-6):247-263. doi:10.3233/DMA-2009-0634.
32. Gray MA, Pratte ZA, Kellogg CA. Comparison of DNA preservation methods for environmental bacterial community samples. *FEMS Microbiol Ecol* 2013;83(2):468-477. doi:10.1111/1574-6941.12008.
33. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):195-206. doi:10.1016/j.chom.2013.07.012.
34. Gokduman K, Avsaroglu MD, Cakiris A, Ustek D, Gurakan GC. Recombinant plasmid-based quantitative Real-Time PCR analysis of *Salmonella enterica* serotypes and its application to milk samples. *J Microbiol Methods* 2016;122:50-58. doi:10.1016/j.mimet.2016.01.008.
35. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-180. doi:10.1038/nature09944.
36. Bornet E, Westermann AJ. The ambivalent role of *Bacteroides* in enteric infections. *Trends Microbiol* 2022;30(2):104-108. doi:10.1016/j.tim.2021.11.009.
37. Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome. *Nat Microbiol* 2017;2:17026. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.26.
38. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8(2):110-120. doi:10.1038/cmi.2010.67.
39. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017;151(4):363-374. doi:10.1111/imm.12760.
40. Singh V, Lee G, Son H, et al. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol* 2022;13:1103836. doi:10.3389/fmicb.2022.1103836.
41. Rivière A, Selak M, Lantini D, Leroy F, De Vuyst L. *Bifidobacteria* and Butyrate-producing colon bacteria. Importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 2016;7:979. doi:10.3389/fmicb.2016.00979.
42. Binda C, Lopetuso LR, Rizzatti G, Gibiino G, Cennamo V, Gasbarrini A. Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis* 2018;50(5):421-428. doi:10.1016/j.dld.2018.02.012.
43. Astbury S, Atallah E, Vijay A, Aithal GP, Grove JI, Valdes AM. Lower gut microbiome diversity and higher abundance of proinflammatory genus *Collinsella* are associated with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Gut Microbes* 2020;11(3):569-580. doi:10.1080/19490976.2019.1681861.
44. Ruiz-Limón P, Mena-Vázquez N, Moreno-Indias I, et al. *Collinsella* is associated with cumulative inflammatory burden in an established rheumatoid arthritis cohort. *Biomed Pharmacother* 2022;153:113518. doi:10.1016/j.biopha.2022.113518.
45. Frost F, Storck LJ, Kacprowski T, et al. A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of *Collinsella* in obese type 2 diabetics: a pilot study. *PLoS One* 2019;14(7):e0219489. doi:10.1371/journal.pone.0219489.
46. Lambeth SM, Carson T, Lowe J, et al. Composition, diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes. *J Diabetes Obes* 2015;2(3):1-7. doi:10.15436/2376-0949.15.031.
47. Chen J, Wright K, Davis JM, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016;8(1):43. doi:10.1186/s13073-016-0299-7.
48. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. *Proteobacteria*: a common factor in human diseases. *Biomed Res Int* 2017;2017:9351507. doi:10.1155/2017/9351507.
49. Cohen I, RuffWE, Longbrake EE. Influence of immunomodulatory drugs on the gut microbiota. *Immunomodulatory drugs and the gut microbiota*. *Transl Res* 2021. doi:10.1016/j.trsl.2021.01.009.
50. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The role of gut microbiota and environmental factors in type 1 diabetes pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:78. doi:10.3389/fendo.2020.00078.
51. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17(2):260-273. doi:10.1016/j.chom.2015.01.001.
52. B ltek y M, Millettich PL, Ahrens AP, Triplett EW, Ludvigsson J. Infant gut microbiome composition correlated with type 1 diabetes acquisition in the general population: the ABIS study. *Diabetologia* 2023;66(6):1116-1128. doi:10.1007/s00125-023-05895-7.
53. Abuqwidar J, Corrado A, Scid  G, et al. Gut microbiome and blood glucose control in type 1 diabetes: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1265696. doi:10.3389/fendo.2023.1265696.

54. Gu Z, Pan L, Tan H, et al. Gut microbiota, serum metabolites, and lipids related to blood glucose control and type 1 diabetes. *J Diabetes* 2024;16(10):e70021. doi:10.1111/1753-0407.70021.
55. Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects. A case-control study. *Diabetes Care* 2018;41(11):2385-2395. doi:10.2337/dc18-0253.
56. de Groot PF, Belzer C, Aydin Ö, et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS One* 2017;12(12):e0188475. doi:10.1371/journal.pone.0188475.
57. Huang Y, Li S-C, Hu J, et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;141:256-263. doi:10.1016/j.diabres.2018.04.032.
58. van Heck JIP, Gacesa R, Stienstra R, et al. The gut microbiome composition is altered in long-standing type 1 diabetes and associates with glycemic control and disease-related complications. *Diabetes Care* June 2022. doi:10.2337/dc21-2225.
59. Fassatoui M, Lopez-Siles M, Díaz-Rizzolo DA, et al. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep* 2019;39(6). doi:10.1042/BSR20182348.
60. Shilo S, Godneva A, Rachmiel M, et al. The gut microbiome of adults with type 1 diabetes and its association with the host glycemic control. *Diabetes Care* 2022;45(3):555-563. doi:10.2337/dc21-1656.
61. Koneru HM, Sarwar H, Bandi VV, et al. A systematic review of gut microbiota diversity. A key player in the management and prevention of diabetes mellitus. *Cureus* 2024;16(9):e69687. doi:10.7759/cureus.69687.
62. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut* 2021;70(1):92-105. doi:10.1136/gutjnl-2020-322630.
63. Zhang S, Deng F, Chen J, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes. A systematic review. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1075201. doi:10.3389/fcimb.2022.1075201.

TRABAJO ORIGINAL

Asociación entre la hiperglucemia posoperatoria y la morbilidad y mortalidad en adultos mayores con y sin diabetes mellitus sometidos a cirugías de revascularización miocárdica y reemplazo valvular

Association between postoperative hyperglycemia and morbidity and mortality in older adults with and without diabetes undergoing myocardial revascularization and valve replacement surgeries

Julián Eizayaga¹, Falco Vittorio¹, Mariana Iarussi¹, Gabriel Esquivel¹, Marcela Martínez², Carla Musso³, Diego Caruso⁴, Osvaldo Fretes⁵, María Cristina Faingold⁶

RESUMEN

Introducción: la hiperglucemia posoperatoria (POP), definida como glucemia ≥ 140 mg/dL, es un evento frecuente en cirugías cardiovasculares y se asocia con un aumento de las complicaciones y de la mortalidad. En adultos mayores, una población especialmente vulnerable, este problema adquiere mayor relevancia.

Objetivos: evaluar la asociación entre el control glucémico durante las primeras 24 horas POP y su impacto en la morbilidad y mortalidad en pacientes adultos mayores de 65 años sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y CRM combinada con reemplazo valvular (RV); comparar esta asociación entre pacientes con y sin antecedentes de diabetes mellitus (DM).

Materiales y métodos: se realizó un estudio prospectivo entre 2019 y 2024, en el que se incluyeron 310 pacientes mayores de 65 años que fueron sometidos a CRM y CRM+RV. Se implementó un protocolo de bomba de infusión continua (BIC) de insulina adaptado a nuestra población y se clasificó el control glucémico como "óptimo" (media < 180 mg/dL sin hipoglucemias) o "no óptimo" (media ≥ 180 mg/dL) con medición de glucemia de forma horaria durante las primeras 24 horas. Se analizaron las complicaciones POP durante el período de hospitalización, la mortalidad por todas las causas y la variabilidad glucémica mediante el coeficiente de variabilidad glucémica. Se emplearon modelos de regresión logística multivariados ajustados por edad, comorbilidades y otros factores claves.

ABSTRACT

Introduction: postoperative hyperglycemia, defined as blood glucose ≥ 140 mg/dL, is a common occurrence in cardiovascular surgeries and is associated with increased complications and mortality. In older adults, a particularly vulnerable population, this issue is of even greater relevance.

Objectives: to evaluate the association between blood glucose control during the first 24 postoperative hours and its impact on morbidity and mortality in patients over 65 years of age undergoing coronary artery bypass grafting and combined coronary artery bypass grafting with valve replacement. Additionally, to compare this association between patients with and without a prior diagnosis of diabetes mellitus.

Materials and methods: a prospective study was conducted between 2019 and 2024, including 310 patients over 65 years of age who underwent coronary artery bypass grafting or combined coronary artery bypass grafting with valve replacement. A continuous insulin infusion pump protocol was implemented and adapted to our population. Glycemic control was classified as "optimal" (mean glucose < 180 mg/dL without hypoglycemia) or "non-optimal" (mean glucose ≥ 180 mg/dL), based on hourly glucose measurements during the first 24 hours after surgery. Postoperative complications during hospitalization and all-cause mortality were analyzed. Glycemic variability was assessed using the coefficient of variation, and multivariable logistic regression models were applied, adjusted for age, comorbidities, and other key factors.

Resultados: el 37,5% de los pacientes (n=115) tuvo control glucémico no óptimo, y este grupo fue el que presentó una tasa mayor de complicaciones comparado con el que tuvo control óptimo (86,1% versus 73,8%; $p=0,012$), incluyendo accidente cerebrovascular (ACV) (3,5% versus 0%; $p=0,009$), insuficiencia renal aguda (IRA) (29,6% versus 18,3%; $p=0,023$) y mortalidad por todas las causas (10,4% versus 3,7%; $p=0,017$). No se evidenció una diferencia significativa en la tasa de infecciones de la herida quirúrgica en el grupo control no óptimo versus el grupo control óptimo (4,3% versus 1%; $p=0,061$). En los modelos multivariados, aquellos pacientes con diagnóstico previo de DM tuvieron menor riesgo de complicaciones (OR protector de 0,14; IC 95%: 0,02-0,8; $p=0,024$), mientras que la hiperglucemia ≥ 180 mg/dL fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR: 5,5; IC 95%: 1,7-17,6; $p=0,004$). Dentro de este grupo el riesgo relativo de mortalidad fue de 2,29 (IC 95%: 0,72-7,25) para el grupo de pacientes sin antecedentes de DM, sin embargo no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,181$). El coeficiente de variabilidad glucémica no se asoció significativamente con la mortalidad ni con la combinación de complicaciones mayores en los análisis multivariados (mortalidad: $p=0,163$; mortalidad + IAM y ACV: $p=0,775$).

Conclusiones: el control glucémico no óptimo (≥ 180 mg/dL) durante el POP en adultos mayores sometidos a CRM y CRM+RV fue un predictor independiente de complicaciones POP, entre ellas ACV, IRA y mortalidad por todas las causas, con mayor impacto en la población de pacientes sin antecedentes de DM. Estos hallazgos respaldan el empleo de protocolos de monitorización glucémica estricta, adaptados al grupo de adultos mayores.

Palabras clave: hiperglucemia; adultos mayores; cirugía de revascularización miocárdica; diabetes mellitus; mortalidad.

Results: 37.5% of patients (n=115) had suboptimal glycemic control, and this group had a higher rate of complications compared with the group with optimal control (86.1% versus 73.8%; $p=0.012$), including cerebrovascular accident (CVA) (3.5% versus 0%; $p=0.009$), acute kidney injury (AKI) (29.6% versus 18.3%; $p=0.023$), and all-cause mortality (10.4% versus 3.7%; $p=0.017$). There was no significant difference in the rate of surgical site infections in the suboptimal control group versus the optimal control group (4.3% versus 1%; $p=0.061$). In multivariate models, patients with a previous diagnosis of DM had a lower risk of complications (protective OR of 0.14; 95% CI: 0.02-0.8; $p=0.024$), while hyperglycemia ≥ 180 mg/dl was an independent risk factor for mortality (OR: 5.5; 95% CI: 1.7-17.6; $p=0.004$). Within this group, the relative risk of mortality was 2.29 (95% CI: 0.72-7.25) for the group of patients without a history of DM, however, a statistically significant difference was not reached ($p = 0.181$). CV was not significantly associated with mortality or with the combination of major complications in multivariate analyses (mortality: $p=0.163$; mortality + AMI and stroke: $p=0.775$).

Conclusions: non-optimal glycemic control (≥ 180 mg/dL) during the postoperative period in older adults undergoing coronary artery bypass grafting and valve replacement was an independent predictor of complications, including stroke, acute kidney injury, and all-cause mortality, with a greater impact observed in patients without a prior diagnosis of diabetes mellitus. These findings support the use of strict glucose monitoring protocols tailored to older adults.

Key words: hyperglycemia; older adults; coronary artery bypass grafting; diabetes; mortality.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (132-139)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (132-139)

¹ Servicio de Residencia de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica de Planta de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Coordinadora de Diabetes, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Coordinador del Departamento de Investigación, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médico de Planta de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Julián Eizayaga

E-mail: eizayagajulian@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/6/2025

Fecha de trabajo aceptado: 3/8/2025

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

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados (definida como glucemia ≥ 140 mg/dL) constituye un evento frecuente que en el contexto de cirugía cardiovascular se manifiesta en un 60% a un 80% en pacientes con diabetes mellitus (DM)¹. Sin embargo, también afecta de un 12% a un 30% de quienes no tienen diagnóstico previo de DM, asociándose esto al estrés quirúrgico^{2,3}.

Diferentes estudios demostraron el impacto negativo de la hiperglucemia en pacientes con y sin DM en términos de resultados de internación, con evidencias que tanto la duración como la magnitud de la hiperglucemia se asocian con un incremento de la morbilidad^{4,5}. Un hallazgo importante es que en pacientes sin DM, con hiperglucemia asociada al estrés (glucemia ≥ 140 mg/dL), se evidenció una mayor tasa de mortalidad hospitalaria y un aumento significativo de las complicaciones en el posoperatorio inmediato en comparación con aquellos pacientes con DM previamente establecida^{6,7,8,9}.

Entre los eventos adversos asociados al desarrollo de la hiperglucemia perioperatoria se han descrito: mayor tasa de infecciones profundas de la herida quirúrgica, bacteriemia, falla respiratoria, requerimiento de asistencia respiratoria prolongada, falla renal aguda, eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio (IAM) recurrente, insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV), fibrilación auricular, estancia hospitalaria prolongada y mayor tasa de mortalidad^{8,10}.

El debate sobre el control glucémico óptimo en pacientes que se someten a cirugías cardíacas aún es motivo de controversias. La comparación entre estrategias que pretenden un control estricto (glucemia < 140 mg/dL) y aquellas orientadas a un control estándar (por lo general glucemias objetivo menores de 200 mg/dL) han arrojado resultados diversos^{9,11,12-15}.

Diferentes sociedades internacionales recomiendan como objetivo terapéutico glucémico para el paciente críticamente enfermo, valores de glucemia que oscilen entre 140-180 mg/dL, dejando un objetivo menor (100-140 mg/dL) para ciertos pacientes como, por ejemplo, aquellos críticamente enfermos, siempre y cuando esto se pueda lograr sin aumentar el riesgo de hipoglucemias^{13,16-18}. Además del nivel de glucosa, la variabilidad glucémica ha cobrado importancia como un factor crítico en el desarrollo de las complicaciones. En pacientes con DM, las fluctuaciones bruscas se

relacionan con complicaciones a largo plazo mientras que, en no diabéticos con hiperglucemia aguda, estas variaciones también podrían contribuir al daño tisular y a eventos adversos, aunque la evidencia es menos robusta^{19,20}.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación entre el control glucémico no óptimo (≥ 180 mg/dL) durante las primeras 24 horas posoperatorias (POP) y la incidencia de complicaciones en adultos ≥ 65 años sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) o CRM + reemplazo valvular (RV), controlados mediante un protocolo estandarizado con bomba de infusión continua (BIC) de insulina móvil ajustado según los niveles de glucemia. Como objetivos secundarios, se planteó evaluar las diferencias en las complicaciones POP en pacientes con hiperglucemia, según su diagnóstico previo de DM, y analizar el impacto de la variabilidad glucémica en dichas complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio clínico de cohorte prospectiva, no controlado, entre junio de 2019 y junio de 2024. Se incluyeron 310 adultos, con una edad media de 71 años, sometidos a CRM y CRM+RV. Se excluyeron aquellos menores de 65 años para focalizar el análisis en los adultos mayores, población con mayor riesgo de complicaciones POP y comorbilidades asociadas.

Monitoreo glucémico y definiciones operativas

El control glucémico se realizó mediante monitoreo capilar. Se definió el control glucémico según la media de las glucemias en las primeras 24 horas POP, siendo óptimo el promedio glucémico menor de 180 mg/dL y en ausencia de hipoglucemias < 70 mg/dL, mientras que glucemias promedio mayores o iguales a 180 mg/dL se definieron como control no óptimo.

La variabilidad glucémica se clasificó como la amplitud de las oscilaciones glucémicas calculada mediante el coeficiente de variación (CV): $[(\text{desvío estándar}/\text{media}) \times 100]$. Se clasificó como estable con el CV $\leq 36\%$ y lábil con el CV $> 36\%$. El CV se calculó en pacientes en ayunas (solo con infusión endovenosa), lo cual redujo la influencia de excursiones posprandiales.

Complicaciones posoperatorias

Se evaluaron las siguientes complicaciones POP: eventos cardiovasculares mayores (IAM y ACV no fatales), infección del sitio quirúrgico, bacteriemia, sepsis, *shock* séptico, falla respiratoria, insuficiencia renal aguda (IRA) y reagudización de la insuficiencia renal crónica (IRC), arritmias, IC, hipoglucemia y muerte por todas las causas durante la estadía hospitalaria.

Las variables incluidas en el análisis de regresión logística multivariado fueron presencia de DM, hemoglobina glicosilada (HbA1C), edad, índice de masa corporal (IMC), índice de comorbilidad de Charlson y el CV. Las mismas se seleccionaron cuidadosamente debido a su relevancia clínica que las vincula con complicaciones POP y mortalidad.

Recolección de datos

Los datos se recolectaron a partir de las historias clínicas de internación, analizando las evoluciones realizadas por los Servicios de Cardiología (cabecera) y de Endocrinología (a cargo del control glucémico). El monitoreo de glucemia capilar se llevó a cabo mediante digitopunción con reflectómetros calibrados y controlados por personal debidamente entrenado en el sector de internación. Los controles se realizaron de forma horaria durante las primeras 24 horas posquirúrgicas.

Protocolo de bomba de infusión continua de insulina

El control glucémico se llevó a cabo mediante el protocolo de BIC de insulina del Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein, adaptado del protocolo de BIC de insulina FASEN-HIBA 2016²¹. La infusión de insulina endovenosa se realizó a través de accesos venosos centrales o periféricos de mediano calibre. La dilución utilizada fue: 1 ml de solución fisiológica al 0,9% = 1 UI de insulina regular. La velocidad inicial de la infusión de insulina fue de 1 UI/h, ajustada según los valores de glucemia capilar acorde al algoritmo del protocolo BIC de insulina. Como prevención de hipoglucemias, la infusión se suspendió al alcanzar glucemias ≤ 100 mg/dL.

Los valores glucémicos prefijados para dar inicio al protocolo de la BIC de insulina fueron una glucemia capilar de ≥ 140 mg/dL, mientras que para los pacientes sin diagnóstico previo de DM fue una glucemia capilar de ≥ 180 mg/dL. El protocolo se ajustó a las características de la población y al entrenamiento del personal de enfermería.

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron como media y desvío estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución. Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución. Las comparaciones se realizaron mediante prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y T-test o Mann-Whitney para variables continuas. Se realizaron dos modelos multivariados de regresión logística para identificar predictores de mortalidad y de complicaciones mayores (mortalidad + ACV + IAM), reportando razones de probabilidades (*odds ratio*, OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con Stata 18 (Texas, EE. UU.).

Aspectos éticos

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética institucional del Hospital Dr. César Milstein previo a su ejecución siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Luego de informar detalladamente a todos los participantes sobre el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Características basales de los pacientes

Se incluyeron 310 pacientes sometidos a CRM o CRM+RV entre 2019 y 2024. Del total, el 42,6% ($n=132$) tenía diagnóstico de DM, mientras que el 57,4% ($n=178$) no tenía diagnóstico previo de DM. La edad media fue de $71 \pm 5,25$ años y el 80,3% pertenecía al sexo masculino. Entre los antecedentes más frecuentes, se identificaron hipertensión arterial y dislipemia, siendo en el subgrupo de pacientes con antecedentes de DM el 83,3% y 73,5% respectivamente, mientras que en el subgrupo de pacientes sin DM fue del 82% y del 73%. La HbA1c% media (solicitada en el laboratorio de ingreso de la internación) fue de 7,1% en el grupo con diagnóstico previo de DM y de 5,9% en el grupo sin DM (Tabla 1).

Control glucémico y complicaciones posoperatorias

En las primeras 24 horas POP, 115 pacientes (37,5%) tuvieron un control glucémico no óptimo (glucemias promedio ≥ 180 mg/dL), mientras que 191 (62,5%) lograron un control óptimo (< 180 mg/dL). El grupo con control no óptimo presentó una incidencia significativamente mayor de complicaciones

POP en comparación con el grupo óptimo (86,1% versus 73,8%; $p=0,012$). Solo un 0,9% de los pacientes presentó hipoglucemia grado I. Entre las complicaciones más frecuentes en el grupo con control no óptimo se destacaron el mayor uso de inotrópicos (50,4% versus 28,3%; $p<0,001$), IRA (29,6% versus 18,3%; $p=0,023$) y ACV (3,5% versus 0%; $p=0,009$). La mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor en el grupo con control no óptimo (10,4% versus 3,7%; $p=0,017$) (Tabla 2). En cuanto a la mortalidad en los pacientes con control no óptimo se dividió entre los grupos con y sin antecedentes de DM. Los resultados confirmaron lo esperado: el grupo de pacientes con DM tuvo mayor prevalencia de hiperglucemia (60,6% versus 19,7%; $p<0,001$). La mortalidad fue numéricamente mayor en los sujetos no diabéticos (17,1% versus 7,5%), con un riesgo relativo de 2.29 (IC 95%: 0,72-7,25), sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística (prueba exacta de Fisher $p=0,182$) posiblemente debido al limitado tamaño muestral en este subgrupo.

Análisis multivariado

En el análisis de regresión logística multivariado ajustado por edad, índice de comorbilidad de

Charlson, HbA1c ($\geq 8\%$) y CV, el control glucémico no óptimo fue un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas (OR: 5,5; IC 95%: 1,7-17,6; $p=0,004$). La asociación inversa observada con el antecedente de DM (OR: 0,14; IC 95%: 0,02-0,8; $p=0,024$) reflejó el peor pronóstico de los pacientes sin DM que desarrollaron hiperglucemia POP bajo las mismas condiciones (Tabla 3).

Para el combinado de complicaciones mayores (mortalidad, IAM y ACV), el control glucémico no óptimo también expresó una asociación significativa como factor de riesgo independiente (OR: 5,5; IC 95%: 1,3-22; $p<0,001$), mientras que el antecedente de DM presentó resultados similares a los del análisis de mortalidad (OR: 0,3; IC 95%: 0,1-0,8; $p=0,02$) (Tabla 4).

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica ($CV \geq 36\%$) no se asoció significativamente con la mortalidad ni con la combinación de complicaciones mayores en los análisis multivariados (mortalidad: $p=0,163$; mortalidad + IAM y ACV; $p=0,775$). Solo nueve pacientes (2,9%) presentaron $CV \geq 36\%$, de los cuales ocho tenían diagnóstico previo de DM. La mortalidad en este subgrupo fue del 22% ($n=2$).

Factor	Sin diabetes	Con diabetes	p valor
N	178	132	
Edad (años)	71,5	70,4	0,064
Sexo femenino	32 (18,0%)	29 (22,0%)	0,38
Índice de Charlson (IQR)	4 (3, 5)	6 (5, 7)	$<0,001$
Hipertensión arterial (%)	146 (82,0%)	110 (83,3%)	0,76
Arritmia (%)	17 (9,6%)	7 (5,3%)	0,17
Hipercolesterolemia (%)	130 (73,0%)	97 (73,5%)	0,93
Hipertrigliceridemia (%)	36 (20,2%)	28 (21,2%)	0,83
IRC (%)	19 (10,7%)	11 (8,3%)	0,49
IMC	27,4	28,8	0,013
Glucemia prequirúrgica (mg/dL)	100,5	136	$<0,001$
HbA1C %	5,9%	7,1%	$<0,001$
CRM+RV	39 (22,3%)	25 (18,9%)	0,47

IRC: insuficiencia renal crónica; IMC: índice de masa corporal; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; RV: reemplazo valvular.

Tabla 1: Características basales de la población.

Factor	Control glucémico óptimo (<180 mg/dL)	Control glucémico no óptimo (≥180 mg/dL)	p valor
N	191	115	
Complicaciones POP	141 (73,8%)	99 (86,1%)	0,012
Transfusión	81 (42,4%)	63 (54,8%)	0,036
Arritmia	59 (30,9%)	36 (31,3%)	0,94
IC	5 (2,6%)	5 (4,3%)	0,41
IAM	10 (5,2%)	8 (7,0%)	0,54
ACV	0 (0,0%)	4 (3,5%)	0,009
Inotrópicos	54 (28,3%)	58 (50,4%)	<0,001
IRA	35 (18,3%)	34 (29,6%)	0,023
REAG IRC	11 (5,8%)	13 (11,3%)	0,081
Bacteremia	5 (2,6%)	4 (3,5%)	0,67
Infección de herida quirúrgica	2 (1,0%)	5 (4,3%)	0,061
Sepsis	2 (1,1%)	4 (3,5%)	0,14
Shock séptico	2 (1,0%)	4 (3,5%)	0,14
Reintubación	4 (2,1%)	4 (3,5%)	0,46
Neumonía	8 (4,2%)	7 (6,1%)	0,46
Neumotórax	4 (2,1%)	1 (0,9%)	0,41
Muerte	7 (3,7%)	12 (10,4%)	0,017

POP: posoperatorias; IC: insuficiencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; IRA: insuficiencia renal aguda; REAG IRC: reagudización de la insuficiencia renal crónica.

Tabla 2: Complicaciones posoperatorias según el control glucémico.

Factor	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Edad	1,03 (0,93-1,14)	0,64
DM	0,14 (0,02-0,8)	0,024
Índice de Charlson	1,3 (0,97-1,7)	0,09
Control glucémico	5,5 (1,7-17,6)	0,004
HbA1c%≥8	4,18 (0,7-25)	0,116
IMC	0,9 (0,9-1)	0,6
Variabilidad glucémica	0,9 (0,8-1,02)	0,16

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3: Modelo multivariado analizando la mortalidad por todas las causas.

Factor	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Edad	1,01 (0,9-1,1)	0,66
DM	0,3 (0,1-0,8)	0,02
Índice de Charlson	1,1 (0,9-1,4)	0,22
Control glucémico	5,5 (1,3-22)	0,0001
HbA1c >8%	1,3 (0,4-4,4)	0,69
IMC	0,9 (0,8-1)	0,11
Variabilidad glucémica	0,9 (0,9-1,4)	0,77

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 4: Modelo multivariado analizando la mortalidad por todas las causas más accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio.

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte prospectiva, donde se evaluó nuestra experiencia clínica con pacientes sometidos a CRM y CRM+RV, se evidenció que aquellos que durante el POP inmediato presentaron niveles de glucemia ≥180 mg/dL, tuvieron un mayor riesgo de complicaciones. Aunque la mortalidad en pacientes con hiperglucemia fue numéricamente mayor en pacientes sin DM (17,1% versus 7,5%), esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,18$) posiblemente debido al limitado tamaño muestral en este subgrupo. Sin embargo, en consonancia con nuestros hallazgos multivariados, el factor DM se asoció independientemente

con menor riesgo de complicaciones, lo cual refleja el peor pronóstico observado en pacientes sin DM que desarrollaron hiperglucemia POP. A diferencia de otros estudios prospectivos, nuestro trabajo se enfocó exclusivamente en una población adulta mayor, con una edad media de 71 años.

En un estudio observacional realizado por Jones et al. se evaluó la glucemia en el posoperatorio inmediato, y se encontró una correlación entre la hiperglucemia POP (>180 mg/dL) y un mayor tiempo de utilización de ventilación mecánica (OR, 2,66; $p<0,001$), estadía hospitalaria prolongada >14 días (OR, 2,06; $p<0,004$) y mortalidad (OR, 7,71; $p<0,001$)²². Zhao et al. también demostraron que

la hiperglucemia en el POP de cirugías cardíacas percutáneas fue un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares mayores ($p < 0,001$)²³. Otro metaanálisis realizado por Capes et al. evidenció que la hiperglucemia de estrés en pacientes con IAM se asoció con un aumento de la mortalidad independientemente del diagnóstico previo de DM²⁴. En concordancia con nuestro trabajo, diferentes estudios demostraron que los pacientes con hiperglucemia sin DM diagnosticada previamente tienen un mayor riesgo de mortalidad que aquellos con DM conocida^{25,26}. Una revisión reciente propone mantener la concentración de glucosa en sangre en < 180 mg/dL durante los períodos intraoperatorio y posoperatorio para minimizar complicaciones posquirúrgicas, mientras que para pacientes críticos podría considerarse un límite superior de 150 mg/dL²⁷.

Se han enumerado varios mecanismos para explicar por qué la hiperglucemia por estrés ocasiona mayores complicaciones, entre estos mecanismos se proponen: la mayor liberación de hormonas contrarreguladoras, la señalización alterada del receptor de insulina debido a la inflamación sistémica, la inhibición de las células β pancreáticas y las intervenciones como la administración de glucocorticoides²⁸. Aunque en estos pacientes la alta morbilidad y mortalidad se relacionan con la enfermedad que precipita el estrés, la hiperglucemia en sí misma puede contribuir a la morbilidad al crear un entorno celular tóxico, causando deshidratación intracelular y extracelular, induciendo anomalías electrolíticas y deprimiendo la función inmunológica²⁹. En pacientes sin DM previa, la respuesta exacerbada del sistema nervioso autónomo podría explicar la mayor incidencia de complicaciones asociadas a la hiperglucemia en comparación con pacientes con DM, en quienes existiría una menor respuesta hiperglucémica ocasionada por una adaptación crónica a situaciones de estrés²³. Adicionalmente, la hiperglucemia aguda durante el perioperatorio puede eliminar el preconditionamiento isquémico y amplificar el daño por reperusión en el corazón^{30,31}.

Por otro lado, durante la isquemia, la glucosa es el sustrato preferido por el miocardio, pero el aumento de la insulinoresistencia marcada por el estrés agudo lleva a un aumento de los ácidos grasos libres, que son perjudiciales para el miocardio isquémico ya que ocasionan un incremento del consumo de oxígeno³². La hiperglucemia también conduce a un incremento de la liberación de radicales libres y, por lo tanto, al aumento del estrés oxidativo, causando disfunción endotelial, lo que

puede afectar aún más la isquemia miocárdica³³.

La isquemia cerebral relacionada con la hiperglucemia observada en nuestro estudio podría explicarse debido a las reducciones del flujo durante la hiperglucemia secundaria a un aumento en la osmolaridad. La hiperglucemia también aumenta el edema local y causa estrés oxidativo e inflamación^{34,35}. En cuanto a la IRA, la disfunción endotelial provocada por la hiperglucemia contribuye a nivel microvascular, iniciando y posteriormente extendiendo la lesión tubular; además, produce disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular a través de un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular³⁵.

La relevancia de estos mecanismos patológicos subraya la importancia del control glucémico perioperatorio. Con este objetivo, adoptamos un protocolo de BIC de insulina basado en la experiencia de FASEN-HIBA. El mismo resultó ser efectivo para mantener los niveles de glucosa en rango objetivo en el posoperatorio inmediato, presentando un bajo porcentaje de episodios hipoglucémicos (0,9%) gracias a su ajuste incremental y monitoreo frecuente³⁶.

CONCLUSIONES

Los datos de nuestro estudio refuerzan la evidencia de que la hiperglucemia (> 180 mg/dL) en las primeras 24 horas POP en la población de adultos mayores aumenta significativamente la morbimortalidad en pacientes sometidos a CRM y CRM+RV. En cuanto a los resultados del análisis multivariado, los pacientes sin DM con hiperglucemia de estrés POP presentaron peor pronóstico en comparación con aquellos con DM en las mismas condiciones, esto sumado a la mortalidad numéricamente mayor, identifica a una población de alto riesgo.

Nuestros datos ratifican la implementación de protocolos de insulina adaptados a la población hospitalaria (como el de FASEN-HIBA), que prioricen mantener glucemias de < 180 mg/dL sin aumentar el riesgo de hipoglucemias. Con un enfoque intensivo en la monitorización y el control glucémico, es plausible que las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con cirugías cardiovasculares puedan reducirse significativamente. Futuros estudios deberán evaluar si estrategias aún más estrictas en pacientes sin DM mejoran estos desenlaces.

Financiamiento

El presente trabajo recibió financiamiento interno del Hospital Dr. César Milstein.

BIBLIOGRAFÍA

- Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004 Apr;173(2):363-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes data and research [Internet]. Atlanta, GA: CDC; [actualizado 2023 Jun 26]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>. (citado: agosto 2025).
- Azarfarin R, Alizadeh-Asl A. Prevalence and intensity of hyperglycemia in non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Saudi Med J* 2008 Sep;29(9):1294-8.
- Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 7;40(3):418-23.
- McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1518-24.
- Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2008 Jul 8;118(2):113-23.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009 May 23;373(9677):1798-807.
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005 Jul;80(7):862-6.
- Williams JB, Peterson ED, Albrecht AS, Li S, Hirji SA, Ferguson T Jr, et al. Glycemic control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: Clinical features, predictors, and outcomes. *J Crit Care* 2017 Dec;42:328-33.
- Furnart A, WU YX, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;suppl2:21-33. doi: 10.4158/EP.10.S2.21.
- Galindo RJ, Fayman M, Umpierrez G. Perioperative management of hyperglycemia and diabetes in cardiac surgery patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018 Mar;47(1):203-222. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.005.
- Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007 Apr;30(4):823-8.
- Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG. *Trial Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1665-72.
- Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management. A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med* 2016 May;83(5 Suppl 1):S34-43.
- Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative hyperglycemia management: an update. *Anesthesiology* 2017 Mar;126(3):547-60.
- Ahluwalia A, Baliarsingh AK, Gupta SB, Muruganathan A, Das AK; Diabetes Consensus Group. Consensus evidence-based guidelines for management of hyperglycaemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting in patients with diabetes in India. *J Assoc Physicians India* 2014 Jul;62(7 Suppl):42-8.
- Ruiz Saban J. Fisiopatología y manejo de la hiperglucemia intrahospitalaria, Ediciones Díaz de Santos; 2012, 236 p.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S295-306.
- Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Mar;7(3):221-30.
- Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability: do we have to revisit the profusion of definitions to avoid confusion? *Diabetes Metab* 2018 Mar;44(2):97-100.
- Grosembacher LA, Puchulu F, Fretes O, Giunta J, González C, Umpierrez G. Guía de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) 2016;55:34-40.
- Jones KW, Cain AS, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK, et al. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications* 2008 Apr 16;22(6):365-70.
- Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, Ma Y, Xu YK, Yang JQ, et al. Prognostic significance of relative hyperglycemia after percutaneous coronary intervention in patients with and without recognized diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19(1):91-101.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000 Mar 4;355(9206):773-8.
- Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdóttir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007 Apr 4;116(3):315-20.
- Chen Y, Zhang H, Hou X, Li X, Qian X, Feng X, et al. Glycemic control and risk factors for in-hospital mortality and vascular complications after coronary artery bypass grafting in patients with and without preexisting diabetes. *J Diabetes* 2021 Mar;13(3):232-42.
- Thongsuk Y, Hwang NC. Perioperative glycemic management in cardiac surgery. A narrative review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2024;38:248-267.
- Cunningham GR, Daoud D, Baimbridge S, Baimbridge C, Abdelnour S. Effects of glycemia on immediate complications following CABG. *Endocr Pract* 2013 Nov-Dec;19(6):928-36.
- Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016 Sep 27;20(1):301.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Mar;87(3):978-82.
- Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 Apr;278(4):H1218-24.
- Verma S, Maitland A, Weisel RD, Li SH, Fedak PWM, Pomroy NC, et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Jun;123(6):1120-4.
- Liu Q, Docherty JC, Rendell JCT, Clanachan AS, Lopaschuk GD. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am Coll Cardiol* 2002 Feb 20;39(4):718-25.
- Koltai MZ, Hadházy P, Pósa I, Kocsis E, Winkler G, Rösen P, et al. Characteristics of coronary endothelial dysfunction in experimental diabetes. *Cardiovasc Res* 1997 Apr;34(1):157-63.
- Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke* 2006 Jan;37(1):267-73.
- Woods LL, Mizelle HL, Hall JE. Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: possible role of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1987 Jan;252(1 Pt 2):F65-73.

TRABAJO ORIGINAL

SENDAS: experiencia de un programa de educación diabetológica para el automanejo en las escuelas de la Argentina

SENDAS: experience with a diabetes education program for self-management in schools in Argentina

Florencia Grabois¹, Noelia Colángelo¹, Martina Llanaez¹, Micaela Yuffrida¹, Daniela Recalde¹, María José Rebollo¹, Sofía Espinar¹, Karina Vignoni¹, Ricardo Tursarkisian¹, Karina Rosales², Natalia Narváez², Carolina Álvarez Sollazzi³, Matilde Sancho Miñano³, Belén Torossi³, Ángeles Arrigo⁴, Celeste Benedetti⁴, Elizabeth Villavicencio⁴, Claudia Reynoso⁴, Patricia Pasayo⁵, Bernabé Vázquez Agostini⁵, Gabriela Ramos⁵, Andrea Escalante⁶, Verónica Vaccarezza⁷, Marcelo Salaberry⁷, Gabriela Trabucco⁸, Gabriela Ledesma⁸, Marcela Raggio⁸, Laura Strina⁹, Gabriela Pacheco⁹, Mariana Morales⁹, Florencia Siufi⁹, Sandra Hoyos⁹, Belinda Cruz⁹, Adriana Flores¹⁰, Silvia Lapertosa¹¹, Gerónimo Navarro¹¹, Adriana Roussos¹²

RESUMEN

Introducción: la creación de entornos escolares seguros e inclusivos para niños, niñas y adolescentes (NNyA) con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) constituye un desafío complejo que trasciende la educación en el consultorio y requiere de la participación de la comunidad educativa. La escuela es un ámbito central donde pueden presentarse complicaciones agudas que demandan la intervención de adultos responsables^{1,2}.

Objetivos: describir la experiencia del programa "SENDAS: Salud en las Escuelas para Niños con Diabetes y una Alimentación Saludable", una intervención educativa estructurada en escuelas de la Argentina destinada a fortalecer el automanejo de la DM1 y prevenir la DM2.

Materiales y métodos: estudio descriptivo de un programa de educación diabetológica para el automanejo (EDAM), implementado entre 2020 y 2024, en escuelas primarias públicas y privadas con NNyA de 6 a 12 años con DM1. Se aplicaron talleres a docentes, no docentes, cuidadores y estudiantes. La evaluación se realizó mediante encuestas pre y posintervención sobre conocimientos, actitudes y percepciones de la seguridad.

Resultados: el programa alcanzó 128 instituciones de 10 provincias, con más de 5.000 participantes. Se evidenció un incremento en el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia y en su manejo inicial con una variación del 20% y una mayor percepción de la seguridad en el personal docente luego de la intervención. Los participantes valoraron la pertinencia, la claridad y la aplicabilidad del programa.

Conclusiones: el programa SENDAS constituye una estrategia educativa culturalmente adaptada, replicable y de amplio alcance que contribuye a generar entornos escolares más seguros, inclusivos y preparados para acompañar a los NNyA con DM1.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; educación terapéutica; escuela; SENDAS; ISPAD; automanejo; equidad.

ABSTRACT

Introduction: creating safe and inclusive school environments for children and adolescents (CHI) with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a complex challenge that transcends office-based education and requires the participation of the educational community. Schools are a central setting where acute complications can arise that require the intervention of responsible adults^{1,2}.

Objectives: to describe the experience of the "SENDAS: Health in Schools for Children with Diabetes and Healthy Eating" program, a structured educational intervention in schools in Argentina aimed at strengthening self-management of T1DM and preventing T2DM.

Materials and methods: a descriptive study of a diabetes education for self-management program (EDAM), implemented between 2020 and 2024, in public and private primary schools for children and adolescents aged 6 to 12 years with T1DM. Workshops were conducted for teachers, non-teaching staff, caregivers, and students. The evaluation was conducted through pre- and post-intervention surveys on knowledge, attitudes, and perceptions of safety.

Results: the program reached 128 institutions in 10 provinces, with more than 5,000 participants. There was an increase in the recognition of hypoglycemia symptoms and their initial management, with a 20% increase, and a greater perception of safety among teaching staff after the intervention. Participants valued the program's relevance, clarity, and applicability.

Conclusions: the SENDAS program constitutes a culturally adapted, replicable, and broad-based educational strategy that contributes to creating safer, more inclusive, and better-prepared school environments to support children and adolescents with T1DM.

Key words: type 1 diabetes mellitus; therapeutic education; school; SENDAS; ISPAD; self-management; equity.

- ¹ Hospital Bouquet Roldán, Universidad Nacional del Comahue, Hospital Dr. Ramón Carrillo, San Martín de los Andes, Hospital Zonal Cutral Co-Plaza Huinca, Neuquén, Argentina
- ² Hospital Francisco López Lima, Roca, Río Negro, Argentina
- ³ Centro asistencial Ramón Carrillo, Hospital de Clínicas Pte. Dr. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina
- ⁴ Hospital del Niño Prof. Dr. Ramón Exeni, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Hospital Materno Infantil Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy, Jujuy, Argentina
- ⁶ Hospital de Pediatría F. Barreyro, Posadas, Misiones, Argentina
- ⁷ Hospital Larcade, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Hospital Materno Infantil, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- ⁹ Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina
- ¹⁰ Fundación Hospitalaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Hospital José Ramón Vidal, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina
- ¹² Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Florencia Sofía Graboïs

E-mail: florgaboïs@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/4/2025

Fecha de trabajo aceptado: 16/9/2025

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y representa más del 90% de los casos en pediatría en los países occidentalizados¹. Su incidencia global muestra un incremento anual del 3-4%, con un estimado de 20.900 niños, niñas y adolescentes (NNyA) menores de 19 años con DM1 en la Argentina, según la *International Diabetes Federation* (IDF)³. La presentación inicial en América Latina ocurre como cetoacidosis diabética en el 61% de los casos, de los cuales un 36% es grave con un incremento significativo de la morbilidad asociada al debut de la enfermedad⁴.

La infancia y la adolescencia constituyen etapas críticas, en las cuales el automanejo adecuado de la DM resulta indispensable para prevenir complicaciones agudas como la hipoglucemia y la cetoacidosis, así como complicaciones crónicas micro y macrovasculares, y mejorar la calidad de vida futura^{5,6}. Los NNyA con DM1 transcurren una parte significativa de su vida fuera del ámbito familiar, especialmente en instituciones educativas y en espacios recreativos o deportivos, por lo cual la capacitación de cuidadores y docentes se vuelve central para el manejo adecuado de la enfermedad, así como para minimizar el riesgo de discriminación y estigmatización.

La escuela, en particular, representa un espacio clave por el tiempo de permanencia institucional de los NNyA con DM1, por este motivo la capacitación del equipo escolar es esencial para promover acciones oportunas y seguras en relación con el cuidado de la enfermedad^{1,2}. Contar con programas educativos estructurados permite brindar el conocimiento y las herramientas para fortalecer la capacidad de respuesta y favorecer una integración equitativa^{7,8}.

La educación diabetológica para el automanejo (EDAM) se reconoce como un derecho de las personas con DM⁹. Debe ser continua, evaluable y evaluada, así como reformulada en el tiempo, considerando la diversidad y la idiosincrasia cultural de cada comunidad, y la incorporación de nuevos tratamientos, tecnologías y enfoques pedagógicos⁹⁻¹³. La introducción de recursos, como el monitoreo continuo de glucosa o los microinfusores de insulina, requiere de acompañamiento educativo específico para optimizar los resultados clínicos y aliviar la carga terapéutica¹⁴. Los programas de EDAM deben ser implementados por un equipo interdisciplinario que incluya médicos, enfermeros, nutricionistas, psicólogos, trabajadores sociales y educadores certificados en DM. Este equipo necesita un entrenamiento pedagógico específico, que utilice un lenguaje y una comunicación apropiada adaptando el programa a las posibilidades de cada población¹³.

En este marco, la IDF y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) desarrollaron en 2013 el programa "Niños y diabetes en la escuela" (*Kids and diabetes in schools*, KiDS), implementado en más de 16 idiomas y en múltiples países^{1,15,16,17}. Este programa busca mejorar la inclusión y el acompañamiento de los NNyA con DM1 en el ámbito escolar, a la vez que promueve estilos de vida saludables en la comunidad educativa.

En la Argentina, el modelo KiDS fue traducido y adaptado culturalmente por pediatras especializados en diabetes infantojuvenil y educación con el aval de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Así surgió el "Programa SENDAS", dirigido a docentes, personal no docente y familias de las escuelas donde asisten NNyA con DM1. SENDAS busca crear entornos seguros, inclusivos y equita-

tivos a través de talleres estructurados y adaptados al contexto sociocultural.

El propósito de este artículo es describir la experiencia educativa del programa SENDAS en escuelas de la Argentina.

OBJETIVOS

El objetivo general es promover un entorno escolar seguro e inclusivo para los NNyA con DM1 mediante la implementación del programa SENDAS. Los objetivos específicos incluyen: a) desarrollar contenidos relevantes que favorezcan el manejo adecuado ante situaciones como hipoglucemias e hiperglucemias que puedan presentar los NNyA con DM1 en el ámbito escolar; b) brindar información clara y oportuna sobre pautas de alimentación saludable y actividad física para prevenir el sobrepeso, la obesidad y las comorbilidades asociadas como la DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de una intervención educativa realizado entre 2020 y 2024 en 128 instituciones educativas de 10 provincias argentinas.

Criterios de inclusión

Escuelas primarias públicas o privadas donde asistiera al menos un estudiante con diagnóstico confirmado de DM1, de entre 6 y 12 años, cuya institución escolar hubiera solicitado formalmente la participación en el programa y que hayan dado el consentimiento informado.

Método de enrolamiento

Las escuelas interesadas en participar completaron un formulario de solicitud al equipo SENDAS de la SAD y posteriormente se coordinó una fecha para la implementación del programa.

Población objetivo

Comunidad escolar: personal docente y no docente, padres, madres y cuidadores, y NNyA de los establecimientos.

Equipo de educadores

Los talleres fueron impartidos por un equipo interdisciplinario capacitado en la modalidad estructurada del programa, integrado por médicos pediatras especializados en DM, médicos clínicos y de familia, licenciados en nutrición, psicólogos, trabajadores sociales, profesores de actividad física y enfermeros capacitados en EDAM. Se in-

corporaron también estudiantes avanzados de las carreras de Medicina, Nutrición y Enfermería.

Redes de apoyo y alianzas estratégicas

Con el propósito de ampliar el alcance de la implementación, el programa contó con los avales de Ministerios de Salud y Educación provinciales, municipales y de universidades nacionales (Comahue y Nordeste), integrándose en algunos distritos como capacitación curricular docente (Ciudad de Salto, Provincia de Buenos Aires y Provincia de Neuquén). En algunos hospitales, el programa se impartió como prestación de salud brindada por equipos interdisciplinarios a su población (Tabla).

Implementación

El programa SENDAS se implementó a través de la modalidad presencial y virtual, con adaptación a contextos urbanos, rurales y a las restricciones por la COVID-19. Se estructuró en tres módulos:

- Módulo 1: taller educativo para el equipo escolar (docentes y personal no docente).
- Módulo 2: taller educativo para padres, madres y cuidadores.
- Módulo 3: taller recreativo para estudiantes, incluyendo actividades participativas con material didáctico.

Cada taller tuvo una duración aproximada de 2 horas y en las escuelas que lo solicitaron, se realizaron refuerzos anuales.

Los contenidos del programa SENDAS fueron: tipos de DM y formas de presentación en la infancia, hipoglucemia e hiperglucemia (definición, síntomas y manejo en la escuela), recomendaciones de alimentación saludable y actividad física fundamentadas en el material educativo¹⁷.

Material educativo

El equipo de pediatras y educadores de la SAD adaptó el cuadernillo KiDS al castellano de uso corriente en la Argentina con el aval de la IDF¹⁷. Se entregaron cuadernillos impresos y láminas educativas en las escuelas. Además, cada aula recibió un *kit* de hipoglucemia (dos sobres de azúcar de 7 g, un jugo azucarado, una barra de cereal y una guía de actuación) como herramienta de respuesta rápida ante esa situación de emergencia.

Evaluación

Se aplicaron encuestas pre y posintervención al equipo escolar, y a familiares y cuidadores (Anexo). El cuestionario autoadministrado incluyó:

- Doce preguntas al equipo escolar sobre conocimientos y prácticas relacionadas con la DM1, la hipoglucemia, la hiperglucemia y los hábitos.
- Seis preguntas a familiares y cuidadores sobre conocimientos y prácticas relacionadas con la DM1, la hipoglucemia, la hiperglucemia y los hábitos.

- Dos preguntas abiertas sobre percepciones y experiencias vinculadas al programa.
- Se excluyeron encuestas incompletas.

Instituciones	Provincia
Ministerio de Salud de Neuquén	Neuquén
Ministerio de Educación de Neuquén	Neuquén
Municipalidad de Tigre	Buenos Aires
Municipalidad y Distrito Escolar de Salto	Buenos Aires
Municipalidad de Yerbabuena	Tucumán
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue	Neuquén-Río Negro
Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste	Corrientes
Hospital del Niño Prof. Dr. Ramón Exeni San Justo	Buenos Aires
Hospital Zonal Cutral Co Plaza Huinul, Unidad de diabetes, Hospital Bouquet Roldán	Neuquén

Tabla: Instituciones que dieron su aval para el desarrollo del programa SENDAS.

RESULTADOS

El programa SENDAS se implementó entre 2020 y 2024 en 128 instituciones educativas de 10 provincias argentinas (Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Santa Fe, Misiones, Corrientes, Tucumán, Salta, Jujuy, Neuquén y Río Negro). Alcanzó a más de 5.000 personas; aproximadamente 2.000 adultos (docentes, personal no docente y cuidadores) y 3.000 NNyA.

De las instituciones participantes, el 71 % fue privada (n=77) y el resto pública. El 70 % del programa (n=90) se realizó mediante modalidad presencial y el 30 % (n=38) virtual, lo que permitió su continuidad durante la pandemia de COVID-19.

Se analizaron 1.031 encuestas; 582 correspondieron al personal escolar, y 376 a padres, madres y cuidadores. Se excluyeron 73 por estar incompletas. Los resultados de las encuestas antes y después del programa mostraron un incremento en el conocimiento y la comprensión sobre la DM, sus complicaciones agudas y los hábitos saludables, tanto de la población del equipo escolar como de los cuidadores.

Los resultados analizados más relevantes en el equipo escolar arrojaron las siguientes cifras:

- La identificación de la DM1 como la forma más común de DM en la infancia pasó del 82,9% al 98,2% (variación del 15,3%).
- El reconocimiento de los síntomas de la hipoglucemia aumentó del 74 % a un 96 % luego de la intervención (variación del 22 %).
- La medida inicial correcta frente a una hipo-

glucemia (administrar agua con azúcar o jugo azucarado) se incrementó del 80 % al 100 % (variación del 20%).

- El porcentaje de docentes que permitiría a un estudiante con DM1 ir al baño durante clases aumentó del 77,1 % al 98,2 % (variación del 21 %).
- El porcentaje de docentes que le prestaría más atención a un estudiante con DM1 durante el recreo aumentó del 75,2 % al 85,2 % (variación del 10 %).
- El porcentaje de participantes que acordó con la afirmación: “*Si se encuentran al cuidado de un niño con DM y presenta una hipoglucemia, los docentes tienen que saber cómo ayudarlo*”, pasó de un 75 % a un 85,2 % (variación del 10,2 %).

En cuanto a la percepción de la seguridad de los docentes, antes del programa un 80 % declaró no sentirse seguro al cuidar a un NNyA con DM1, en tanto que luego de la intervención el 98 % manifestó sentirse seguro (variación del 18 %).

Respecto de la población de familias y cuidadores, los resultados más destacados fueron:

- La identificación de la DM1 como la forma más común de DM en la infancia pasó del 89,2 % al 98 % (variación del 8,8 %).
- En cuanto al conocimiento del origen de la DM1 como una deficiencia del páncreas para producir insulina se incrementó del 91 % al 100 % (variación del 9 %).
- El reconocimiento de los síntomas de la hipoglucemia aumentó luego de la intervención de un 67 % a un 88 % (variación del 21 %).

- El porcentaje de participantes que acordó con la afirmación: *“Los niños con DM1 deben ser cuidados por adultos entrenados en temas básicos relacionados con la DM como la alimentación y el uso de la insulina”*, pasó de un 82,8% a un 90,6% (variación del 7,8%).

La encuesta posterior evidenció un alto grado de satisfacción, con valoración positiva sobre la pertinencia, claridad y utilidad del programa, tanto por parte de los docentes como de los cuidadores y las familias.

DISCUSIÓN

La construcción de entornos escolares seguros, inclusivos y equitativos para NNyA con DM1 constituye un desafío para toda la comunidad educativa. La EDAM representa una herramienta clave para alcanzar este objetivo. Las recomendaciones internacionales subrayan que la capacitación de docentes, el acceso a materiales educativos y el establecimiento de acuerdos entre los padres y madres de los estudiantes con DM1, profesionales de la salud y el equipo escolar mejoran la calidad de vida, la seguridad y la integración de los NNyA con DM1^{1,2}.

El programa KiDS, implementado en diversos países, demostró beneficios en la comprensión y el manejo de la DM en el ámbito escolar^{15,16}. En Brasil, diversos estudios reportaron un incremento del conocimiento teórico y una mayor confianza para resolver emergencias en los docentes y cuidadores en el ámbito escolar^{16,17}. En Turquía, luego de la implementación del programa, un 75% de más de 55.000 participantes refirió haber adquirido nuevos conocimientos²¹. En India, la adaptación realizada en Goa capacitó a 3.200 docentes, estudiantes y familias lo que evidenció un impacto comunitario positivo²².

La experiencia argentina SENDAS, organizada desde la SAD, constituye una adaptación cultural del programa “KiDS”, reforzando el módulo sobre alimentación saludable y prevención de la DM2 en respuesta a la elevada prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la infancia en la Argentina^{18,19}. También incorporó la entrega de *kits* de hipoglucemia, herramienta práctica, de bajo costo y de rápido acceso ante esta emergencia en el ámbito escolar.

Otro aspecto distintivo fue su implementación flexible, tanto en entornos urbanos como rurales, y el empleo de modalidades virtuales durante la pandemia de COVID-19, lo que demostró la capacidad de adaptación a distintos contextos socio-

culturales y epidemiológicos. Esta flexibilidad permitió sostener la continuidad y ampliar el alcance del programa mediante tecnologías de la información y la comunicación (TICs)²⁰.

En cuanto al análisis de las encuestas recolectadas, se observó un alto porcentaje de respuestas correctas antes de la intervención, probablemente asociado a un sesgo de selección, ya que las instituciones participantes estaban previamente sensibilizadas por la presencia de estudiantes con DM1. Sin embargo, la mejora en los conocimientos luego de la intervención evidenció el aporte del programa.

El principal impacto positivo se reflejó en la percepción de la seguridad de los docentes frente al cuidado de un NNyA con DM1, que pasó de un 20% a un 98% después de la intervención. Este hallazgo coincide con las experiencias internacionales^{15,16} y refuerza la idea de que el programa SENDAS contribuye a entornos escolares más preparados, seguros e inclusivos.

Los factores facilitadores para la implementación incluyeron la demanda genuina de las escuelas con NNyA con DM1, la participación de las familias y cuidadores, y el compromiso de equipos interdisciplinarios. No obstante, se identificaron obstáculos como la resistencia inicial a solicitar el programa en algunos establecimientos educativos, las dificultades logísticas en zonas rurales y la necesidad de incluir contenidos sobre nuevas tecnologías para el tratamiento de la DM1 (como el monitoreo continuo de glucosa y el uso de microinfusores). Estas limitaciones subrayan la necesidad de actualizar los contenidos de la EDAM en función de los avances terapéuticos.

Una de las debilidades en la evaluación fue el bajo número de respuestas recabadas en relación con la población alcanzada por el programa. Esto se debió a que no se respondió la totalidad de las encuestas autoadministradas y solo se obtuvo un 51% del total.

Como principales fortalezas, el programa SENDAS logró consolidar una articulación intersectorial entre los ámbitos de Salud y Educación en distintas localidades del país (p. ej., en la Municipalidad de Salto y en Neuquén) a través de instancias de capacitación docente. Este abordaje favoreció su sostenibilidad en el tiempo y su proyección como política pública. Asimismo, las universidades, a través de proyectos de extensión, promovieron la participación de estudiantes en la implementación del programa, fortaleciendo su carácter formativo y comunitario. Finalmente,

los hospitales involucrados, a través de sus equipos de salud, incorporaron el programa como una prestación destinada a la población pediátrica con DM1, en concordancia con lo establecido por la legislación vigente en la Argentina²³.

CONCLUSIONES

El Programa SENDAS constituye una intervención educativa estructurada, culturalmente adaptada y basada en evidencia internacional, que demostró efectividad para mejorar conocimientos, actitudes y percepciones de seguridad en el ámbito escolar respecto del cuidado de los NNyA con DM1.

Su implementación en escuelas de la Argentina evidenció mejoras en el reconocimiento de síntomas de hipoglucemia, en la adopción de medidas iniciales de acción y en la seguridad percibida por los docentes y cuidadores.

El programa SENDAS refuerza la evidencia internacional sobre la efectividad de las intervenciones educativas en DM en la escuela y lo ubican como un modelo de impacto potencial de replicabilidad en América Latina.

Agradecimientos

A las Dras. Mabel Ferraro, Olga Ramos, Liliana Trifone, Miriam Tonietti y Carmen Mazza que impulsaron la formación de pediatras especializados en diabetes y que brindan educación diabetológica para los NNyA con DM1, sus familias y la comunidad; a la Dra. Silvia Gorbán Lapertosa quien nos impulsó a ampliar el programa SENDAS a todas las provincias del país.

Financiamiento

El programa SENDAS recibió un subsidio de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y fue financiado por el Laboratorio Sanofi. Se garantizó la autonomía del contenido educativo frente a posibles conflictos de interés ya que el apoyo logístico y financiero de la industria farmacéutica se limitó a la impresión de materiales sin participación en la definición de los contenidos, ni en el diseño metodológico ni en la evaluación del programa. El diseño, la adaptación cultural y la validación del material educativo fueron elaborados por pediatras especializados en diabetes y educadores certificados en diabetes de la SAD a partir del programa internacional KiDS (IDF/ISPAD).

BIBLIOGRAFÍA

1. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines: Management of diabetes in schools. *Pediatr Diabetes* 2024;25(Suppl 29):45-56.
2. Goss PW, Bratina N, Calliari LE, Cardona-Hernandez R, Lange K, Lawrence SE, March CA, Forsander G. ISPAD position statement on type 1 diabetes in schools. *Horm Res Paediatr* 2024 Oct 3;1-11. doi: 10.1159/000541802.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Magliano DJ, Boyko EJ, Genitsaridi I, Piemonte L, Riley P, Salpea P, editors. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. ISBN: 978-2-930229-96-6.
4. Hirschler V, González CD, Krochik G, Del Aguila Villar CM, Flores AB; en representación del grupo de estudio CODIAPED. Diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes onset in Latin American children. *J Pediatr Health Care* 2024 Jul-Aug;38(4):544-551. doi: 10.1016/j.pedhc.2024.01.006.
5. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2024;25(Suppl 29):5-23. doi: 10.1111/pedi.13585.
6. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diab* 2024;23(8):1451-1467.
7. Lindholm-Olinder A, DeAbreu M, Greene S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23(Suppl 27):115-133. doi:10.1111/pedi.13327.
8. Castro FG, Barrera M Jr, Holleran-Steiker LK. Issues and challenges in the design of culturally adapted evidence-based interventions. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:213-239.
9. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Manual de educación diabetológica para el automanejo de personas con diabetes mellitus. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2025.
10. International Diabetes Federation (IDF). Guía de práctica clínica de educación en diabetes. Región SACA; 2022. Disponible en: <https://idf.org/news/guia-de-practica-clinica-de-educacion-en-diabetes/>.
11. Sociedad Española de Diabetes (SED). Grupo de Trabajo de Educación Terapéutica. Programas estructurados de educación terapéutica. 2020. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Guia-Programas-Estructurados-Educacion-Terapeutica-2020.pdf>.
12. Edwards D, Noyes J, Lowes L, et al. An ongoing struggle: a mixed-method systematic review of interventions, barriers and facilitators to achieving optimal self-care by children and young people with type 1 diabetes in educational settings. *BMC Pediatr* 2014;14:228. doi:10.1186/1471-2431-14-228.
13. Pansier B, Schulz PJ. School-based diabetes interventions and their outcomes: a systematic literature review. *J Public Health Res* 2015;4(1):467. doi: 10.4081/jphr.2015.467.
14. Serné EH, van den Berg K, Racca C, et al. Improve effectiveness of immediate continuous glucose monitoring in hypoglycemia-prone people with type 1 diabetes compared with hypoglycemia-focused psychoeducation following a previous structured education: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(1).
15. Chinnici D, Middlehurst A, Tandon N, et al. Improving the school experience of children with diabetes: evaluation of the KiDS Project. *J Clin Transl Endocrinol* 2019;15:70-75.
16. Bechara GM, Castelo-Branco F, Rodrigues AL, Chinnici D. KiDS and diabetes in schools project. Experience with an international educational intervention among parents and school professionals. *Pediatr Diab* 2018;19:756-760.
17. International Diabetes Federation. Guía para educar sobre la diabetes en las escuelas. Paquete informativo KiDS. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/KIDS-Guia-para-educar-sobre-diantes-en-las-escuelas.pdf>.

18. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2019. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2019. Disponible en: https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2022-03/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf.
19. Ministerio de Salud de la Nación. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Argentina; 2019. Disponible en: <https://cesni-biblioteca.org/2-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-ennys-2-resumen-ejecutivo/>.
20. Bassi M, Scalas M, Spacco G, Perasso V, et al. Management of type 1 diabetes in a school setting: effectiveness of an online training program for school staff. Front Public Health 2024 Jan 4;11:1228975. doi: 10.3389/fpubh.2023.1228975.
21. Hatun S, Yeşiltepe-Mutlu G, Gökçe T, et al. Care and support of children with type 1 diabetes at school: The Turkish experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2021;13(4):370-374.
22. International Diabetes Federation. KiDS programme educates 1,600 children in India. Disponible en: <https://kids.idf.org/impact/stories/kids-programme-educates-1600-children-in-india/>.
23. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 2820/2022. Normas de provisión de medicamentos e insumos para personas con diabetes. Boletín Oficial de la República Argentina, 2022. Disponible en: 2022.<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-2820-2022-375042>.

ANEXO

Cuestionario dirigido al equipo escolar

- 1) ¿Cuál es la diabetes más común en la infancia?
Respuesta: La diabetes tipo 1 es la más frecuente en la infancia.
- 2) Entre las siguientes afirmaciones relacionadas con la diabetes tipo 1, ¿cuál es la verdadera?
Respuesta: Es una enfermedad que hace que el páncreas no pueda producir insulina.
- 3) Las personas con diabetes tipo 2 deben realizar actividad física y tener una alimentación saludable.
Respuesta: Totalmente de acuerdo.
- 4) Los niños con diabetes tipo 1 deben ser cuidados por adultos entrenados en temas básicos relacionados con la diabetes (alimentación, insulinas, entre otros).
Respuesta: Totalmente de acuerdo.
- 5) Entre los siguientes síntomas, ¿cuáles significan que un niño puede estar desarrollando diabetes?
Respuesta: Pérdida de peso, sed, necesidad de orinar frecuentemente.
- 6) Si un niño presenta hiperglucemia (aumento de azúcar en sangre). Elija la opción correcta.
Respuesta: Puede tener la necesidad de orinar más frecuentemente.
- 7) Si me encuentro al cuidado de un niño con diabetes tipo 1 en general le presto más atención que a otros niños en los recreos.
Respuesta: Totalmente de acuerdo.
- 8) Si me encuentro al cuidado de un niño con diabetes tipo 1 le permito ir al baño más que a otros niños durante las clases.
Respuesta: Totalmente de acuerdo.
- 9) Cuando un niño con diabetes tipo 1 presenta una hipoglucemia (baja de azúcar en sangre) usted debe ofrecer en primera instancia:
Respuesta: Agua con azúcar o jugo azucarado.

- 10) Cuando un niño con diabetes presenta dolor de cabeza, mareos y temblor usted piensa que el niño presenta:

Respuesta: Hipoglucemia (azúcar baja en sangre).

- 11) Si me encuentro al cuidado de un niño con diabetes tipo 1 no le permitiría comer nada dulce.

Respuesta: No acuerdo.

- 12) Si me encuentro al cuidado de un niño con diabetes y tiene una hipoglucemia (le baja el azúcar en sangre) los docentes deben saber cómo ayudarlo.

Respuesta: Muy de acuerdo.

Cuestionario de conocimientos sobre diabetes dirigido a las familias

- 1) ¿Cuál es el tipo de diabetes más común de la infancia?
Respuesta: La diabetes tipo 1 es la más común en la infancia.
- 2) Entre las siguientes afirmaciones relacionadas con la diabetes tipo 1, ¿cuál es la verdadera?
Respuesta: Es una enfermedad que hace que el páncreas no pueda producir insulina.
- 3) Las personas con diabetes tipo 2 deben realizar actividad física y tener una alimentación saludable.
Respuesta: Muy de acuerdo.
- 4) Los niños con diabetes tipo 1 deben ser cuidados por adultos entrenados en temas básicos relacionados con la diabetes (como por ejemplo alimentación y el uso de las insulinas).
Respuesta: Muy de acuerdo.
- 5) Entre los siguientes, ¿cuáles significan que un niño puede estar desarrollando diabetes?
Respuesta: Pérdida de peso, sed, necesidad de orinar frecuentemente.
- 6) Cuando un niño con diabetes presenta dolor de cabeza, mareos y temblor, usted piensa que presenta:
Respuesta: Hipoglucemia (azúcar baja en sangre).

Citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva ultrasensible y riesgo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: impacto del grado de control glucémico

Proinflammatory cytokines, ultrasensitive C-reactive protein and atherogenic risk in patients with type 2 diabetes: impact of the degree of glycemic control

Pablo Aguirre Villegas¹, Diego Tene², Adriana Pedreáñez³

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por un estado proinflamatorio crónico asociado a complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Objetivos: determinar las concentraciones de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) e índice aterogénico plasmático (IAP), y analizar su asociación con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Materiales y métodos: estudio observacional, transversal y correlacional que incluyó 300 participantes (240 con diagnóstico de DM2 y 60 controles sanos). Los pacientes con DM2 se clasificaron en tres grupos según sus niveles de HbA1c: grupo 1 (<7%), grupo 2 (7-9%) y grupo 3 (>9%). Se evaluaron parámetros bioquímicos, inflamatorios y antropométricos. El análisis estadístico incluyó ANOVA, correlación de Pearson y regresión logística multivariada.

Resultados: los pacientes con peor control glucémico (HbA1c >9%) mostraron niveles significativamente más elevados de glucosa, índice de masa corporal, triglicéridos, IAP, IL-6, TNF- α y PCR-us ($p<0,05$). Se identificó una correlación positiva entre los niveles de la HbA1c y los biomarcadores inflamatorios y aterogénicos: IL-6 ($r=0,5539$; $p<0,0001$), TNF- α ($r=0,1769$; $p<0,0001$), PCR-us ($r=0,3535$; $p<0,0001$) e IAP ($r=0,2416$; $p<0,0001$). En el análisis multivariado, la PCR-us y el IAP se comportaron como predictores independientes de mal control glucémico.

Conclusiones: el mal control glucémico en personas con DM2 se asoció con un perfil inmunometabólico adverso. La elevación de citocinas proinflamatorias, la PCR-us y el IAP sugieren un mayor riesgo cardiovascular. Incorporar estos marcadores en la práctica clínica puede fortalecer la evaluación integral del paciente y guiar decisiones terapéuticas más efectivas.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; IL-6; TNF- α ; riesgo cardiovascular; hemoglobina glicosilada.

ABSTRACT

Introduction: type 2 diabetes is characterized by a chronic proinflammatory state associated with metabolic and cardiovascular complications.

Objectives: to determine the concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), ultrasensitive C-reactive protein (hs-CRP) and plasma atherogenic index (PAI), and to analyze their association with glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and methods: an observational, cross-sectional, correlational study was conducted in 300 participants (240 diagnosed with T2DM and 60 healthy controls). Patients with T2DM were classified into three groups according to their HbA1c levels: group 1 (<7%), group 2 (7-9%), and group 3 (>9%). Biochemical, inflammatory, and anthropometric parameters were assessed. Statistical analysis included ANOVA, Pearson classification, and multivariate logistic regression.

Results: Patients with worse glycemic control (HbA1c >9%) showed significantly higher levels of glucose, body mass index, triglycerides, PAI, IL-6, TNF- α and hs-CRP ($p<0.05$). A positive correlation was identified between HbA1c levels and inflammatory and atherogenic biomarkers: IL-6 ($r=0.5539$; $p<0.0001$), TNF- α ($r=0.1769$; $p<0.0001$), hs-CRP ($r=0.3535$; $p<0.0001$) and PAI ($r=0.2416$; $p<0.0001$). In the multivariate analysis, hs-CRP and PAI behaved as independent predictors of poor glycemic control.

Conclusions: poor glycemic control in DM2 is associated with an adverse immunometabolic profile. Elevated proinflammatory cytokines, hs-CRP and plasma atherogenic index suggest increased cardiovascular risk. Incorporating these markers into clinical practice may strengthen the comprehensive assessment of the patient and guide more effective therapeutic decisions.

Key words: type 2 diabetes; IL-6; TNF- α ; cardiovascular risk; glycated hemoglobin.

- ¹ Licenciado en Laboratorio Clínico, especialista en Gerencia en Salud, Hospital Provincial General Docente Riobamba, Riobamba, Ecuador
- ² Magíster en Gerencia en Salud para el desarrollo local, Dr. en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador
- ³ Licenciada en Bioanálisis, PhD en Inmunología, Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Contacto de la autora: Adriana Pedreáñez
E-mail: apedreanez@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 1/6/2025
Fecha de trabajo aceptado: 3/8/2025

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con un impacto significativo en la mortalidad general y, especialmente, en la relacionada con la enfermedad cardiovascular¹. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representa entre el 90 y 95% de los casos diagnosticados, se caracteriza por la resistencia a la insulina y, en la mayoría de los pacientes, por una deficiencia relativa más que absoluta de esta hormona².

En personas con DM, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica representa la principal causa de morbilidad; esta puede manifestarse como enfermedad arterial periférica, cerebrovascular o coronaria, todas con un origen aterosclerótico^{3,4}. La inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel clave en la fisiopatología, tanto de la DM2 como de la enfermedad cardiovascular. Este estado inflamatorio se manifiesta en el aumento de marcadores como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR), lo que indica una activación del sistema inmunológico en la progresión de estas enfermedades^{5,6}.

En este contexto, el índice aterogénico plasmático (IAP), calculado como el logaritmo de la razón entre los niveles de triglicéridos y el colesterol HDL, ha emergido como un marcador clave de riesgo cardiovascular⁷. Un IAP elevado se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en personas con DM2, y podría ser indicativo de una enfermedad más avanzada^{8,9}.

Por su parte, la hemoglobina glicada (HbA1c) se considera el principal biomarcador para evaluar el control glucémico a largo plazo, ya que refleja el promedio de glucemia durante los últimos 2 a 3 meses¹⁰. Niveles elevados de HbA1c se han vinculado a un mayor riesgo de enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares en pacientes con DM2¹¹.

En Ecuador, la DM2 representa una creciente preocupación de salud pública. Según el Minis-

terio de Salud Pública, la prevalencia nacional es del 5,53%, cifra que alcanza el 14% en personas mayores de 75 años. En Riobamba, capital de la provincia de Chimborazo, se ha reportado una prevalencia del 4,8%, una de las más altas del país. Factores como la altitud, las características dietéticas y las desigualdades en el acceso a los servicios de salud podrían incidir en los perfiles metabólicos e inflamatorios de esta población¹².

A pesar de la amplia evidencia que vincula la inflamación crónica de bajo grado y la dislipidemia con las complicaciones cardiovasculares en la DM2, aún no se ha caracterizado con precisión cómo varían los niveles de biomarcadores inflamatorios como IL-6, TNF- α , PCR-us y el IAP en función del grado del control glucémico medido por la HbA1c. Esta relación es particularmente relevante en contextos locales como la región andina ecuatoriana, donde factores geográficos, dietéticos y sociales podrían influir en el perfil inmunometabólico de la población diabética. El abordaje de esta problemática permitiría fortalecer la estratificación del riesgo cardiovascular y mejorar la orientación terapéutica individualizada.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones séricas de IL-6, TNF- α , PCR-us y el IAP, y analizar su asociación con los niveles de HbA1c en pacientes con DM2 de la ciudad de Riobamba, Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal y correlacional, entre noviembre de 2023 y noviembre de 2024.

Población y muestra

La población estuvo conformada por personas de ambos sexos, de entre 35 y 65 años, atendidas en la consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba (Ecuador).

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionando a los participantes

según su disponibilidad y cumplimiento de los criterios del estudio. Se incluyeron 300 personas distribuidas en dos grandes grupos:

- **Grupo con DM2.** Compuesto por 240 personas con diagnóstico confirmado de DM2 con al menos 2 años de evolución², que se clasificaron según sus valores de HbA1c en tres subgrupos: grupo 1: HbA1c <7%; grupo 2: HbA1c 7%-9%; grupo 3: HbA1c >9%.

- **Grupo control.** Conformado por 60 personas aparentemente sanas, sin diagnóstico previo de DM, ni enfermedades inflamatorias, autoinmunes o metabólicas conocidas.

El tamaño de la muestra se estimó utilizando el *software* Epi Info™, versión 7.2.5.0, considerando una confianza del 95%, un poder estadístico del 80%, una proporción esperada del 40% de exposición en el grupo con mal control glucémico y un riesgo relativo mínimo detectable de 1,8. La muestra se amplió para compensar posibles pérdidas durante la recolección de datos y aumentar la efectividad del análisis estadístico.

Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron personas de entre 35 y 65 años, con diagnóstico de DM2 con al menos 2 años de evolución (grupo DM2), y ausencia de enfermedades crónicas o inflamatorias conocidas (grupo control). Por su parte, se excluyeron aquellas con edad <18 o >75 años, con otros tipos de DM, y con patología tiroidea, infección aguda, embarazo, anemia, enfermedades autoinmunes o tratamiento reciente con esteroides.

Procedimientos

Cada participante fue evaluado según una historia clínica estructurada, un examen físico y una medición antropométrica. Se recogieron muestras sanguíneas en ayunas (8 a 12 horas) para el análisis de los parámetros bioquímicos y de inflamación. Las muestras de suero se almacenaron a -80 °C hasta su procesamiento.

Los parámetros bioquímicos se determinaron mediante técnicas enzimáticas automatizadas.

Las concentraciones de IL-6 y TNF- α se midieron mediante ensayos ELISA de alta sensibilidad, utilizando *kits* comerciales (sensibilidad límite: 0,626 pg/mL para IL-6 y 6,23 pg/mL para TNF- α). Los análisis se realizaron por duplicado para asegurar la precisión intraensayo.

La PCR-us se cuantificó mediante un método

inmunoturbidimétrico automatizado, validado para la detección en suero humano, con una sensibilidad analítica de 0,3 mg/L. Todos los procedimientos siguieron las instrucciones del fabricante, y los coeficientes de variación inter e intraensayo se mantuvieron por debajo del 10%.

Determinación de la HbA1c

La determinación de la HbA1c se realizó mediante inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (inmunoensayo certificado, con trazabilidad a estándares internacionales).

Cálculo del índice aterogénico plasmático

El IAP se calculó mediante el logaritmo de la razón entre la concentración de triglicéridos y HDL-c, ambas expresadas en mmol/L⁹, según la fórmula: $IAP = \log (TG/HDL-c)$.

Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (revisión de 2020)¹³. El protocolo fue aprobado por la Dirección de Investigación del Hospital Provincial General Docente Riobamba y por el Comité de Bioética del Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad del Zulia, Venezuela. Se garantizó el anonimato de los participantes, protegiendo la confidencialidad de sus datos mediante codificación alfanumérica. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el *software* GraphPad Prism 8.0. Los datos se expresaron como media $\pm$ desvío estándar (DE). Para evaluar las diferencias entre los grupos se aplicó análisis de varianza de dos vías (ANOVA) seguido de la prueba *post hoc* de Bonferroni. Las correlaciones entre las variables se determinaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión logística multivariada para identificar factores asociados al mal control glucémico (HbA1c >7%), ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico y tiempo de evolución de la DM. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. En la Tabla 1 se detallan las variables estudiadas.

Variable	Definición operativa	Técnica utilizada
Edad	Años cumplidos	Registro clínico
Sexo	Masculino /femenino	Registro clínico
IMC	Peso (kg)/talla ² (m ²)	Medición antropométrica
HbA1c	% de hemoglobina glucosilada	Inmunoensayo de inhibición turbidimétrica
Glucosa, colesterol, TG, HDL, LDL	Concentración sérica (mg/dL o mmol/L)	Método enzimático automatizado
IL-6, TNF- α	Concentración en suero (pg/mL)	ELISA de alta sensibilidad
PCR ultrasensible	Concentración en suero (mg/L)	Inmunoturbidimetría automatizada
Índice aterogénico plasmático	Log (TG/HDL-c), ambas en mmol/L	Cálculo derivado de valores bioquímicos
Control glucémico	Tres categorías según los valores de la HbA1c	Clasificación por punto de corte

IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; PCR: proteína C reactiva; HbA1c: hemoglobina glicada.

Tabla 1: Variables estudiadas.

RESULTADOS

Las características basales y bioquímicas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 2. Los sujetos con DM2 se dividieron en tres grupos de acuerdo a sus niveles de HbA1c: grupo 1 (HbA1c <7%), grupo 2 (HbA1c 7%-9%) y grupo 3 (HbA1c >9%). La tendencia general fue un incremento en la concentración de la glucosa, el IMC y los triglicéridos a medida que incrementaban los niveles de HbA1c en los diferentes grupos estudiados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos estudiados en cuanto a la edad ($p=0,007$), el IMC ($p=0,004$), la concentración sérica de glucosa ($p<0,05$) y los triglicéridos ($p=0,032$).

Concentraciones de marcadores inflamatorios

Los pacientes con DM2 mostraron concentraciones séricas significativamente elevadas de IL-6, TNF- α y PCR-us en comparación con el grupo control ($p<0,001$). También se observaron diferencias intergrupales entre los subgrupos de pacientes con DM como se muestra en las Figuras 1, 2 y 3.

Índice aterogénico plasmático

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IAP cuando se compararon los controles con los sujetos con DM2, así como entre los pacientes diabéticos con diferentes grados de control glucémico (Figura 4). Los controles sanos presentaron un valor promedio de IAP de $0,34\pm0,12$. Los valores promedio para los pacientes con DM2 fueron los siguientes: grupo 1: $0,52\pm0,09$, grupo 2: $0,56\pm0,11$ y grupo 3: $0,57\pm0,09$.

Análisis de correlación

Dado que se observaron diferencias significativas en los marcadores inflamatorios y en el IAP en

pacientes con DM2, se realizaron análisis de correlación para evaluar su asociación con los niveles de HbA1c. Se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre la HbA1c y el IAP, IL-6, TNF- α y PCR-us en la población estudiada (Figura 5).

Análisis de regresión logística multivariada

Para identificar los factores asociados al mal control glucémico (definido como HbA1c >7%), se realizó un análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo, hábito tabáquico, IMC y tiempo de evolución de la DM. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Los resultados del modelo de regresión logística multivariada evidenciaron que el mal control glucémico se asoció significativamente con concentraciones elevadas de varios biomarcadores inflamatorios, en particular, con niveles más altos de IL-6 (OR: 1,45; IC95%: 1,12-1,89; $p=0,004$), TNF- α (OR: 1,31; IC 95%: 1,05-1,63; $p=0,016$) y PCR-us (OR: 1,58; IC 95%: 1,22-2,03; $p=0,001$). Asimismo, se observó una fuerte asociación entre el mal control glucémico y el incremento del IAP (OR: 2,07; IC 95%: 1,35-3,19; $p<0,001$), lo que refuerza su valor como marcador de riesgo cardiometabólico en esta población.

El modelo se ajustó por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y tiempo de evolución de la DM. Entre estas covariables, tanto el IMC (OR: 1,08; IC 95%: 1,02-1,15; $p=0,009$) como el tiempo de evolución de la enfermedad (OR: 1,12; IC 95%: 1,04-1,21; $p=0,002$) mostraron asociaciones significativas con el mal control glucémico. En contraste, la edad, el sexo y el hábito de fumar no se asociaron de manera significativa en el modelo ajustado.

Parámetros	Controles (n=60)	Grupo 1 HbA1c <7% (n=80)	Grupo 2 HbA1c 7-9% (n=80)	Grupo 3 HbA1c >9% (n=80)	p valor
Número	60	80	80	80	–
Edad (años)	41±6	55 ± 10,9*	56 ± 11,3*	56 ± 12,8*	0,007
Hombre/mujer (%)	36/24	44/36	37/43	40/40	0,702
Glucemia (mg/dl)	97,4±3,2	120,3±11,2*	177,9±11,3*	264,4±47* ^{ab}	<0,05
IMC (Kg/m) ²	25,6±3,9	27,2±2,1*	26,2±4,3*	28,2±3,3*	0,004
Hematocrito (%)	41,35 ± 3,8	42,03 ± 4,23	42,86 ± 4,24	42,33 ± 4,54	0,384
Triglicéridos (mg/dl)	109,74±35	141,6±62*	155,8±70*	170±59* ^{ab}	0,032
Colesterol total (mg/dl)	148,1 ± 38	150,8±40	152,4±35	156,9±45	0,679
HDL-c (mg/dl)	44,46 ± 4,8	45,6±6,2	44,9±3,9	43,9±3,2	0,184
LDL-c (mg/dl)	91,8±4,3	92,48 ± 9,5	95,4±2,3	93,1±3,4	0,487

IMC: índice de masa corporal; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; LDL-c: lipoproteína de baja densidad.

* $p < 0,05$ versus control; ^a $p < 0,05$ versus grupo 1; ^b $p < 0,05$ versus grupo 2.

Los resultados se expresan como media±desvío estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando el análisis de varianza (ANOVA) seguido de prueba post hoc.

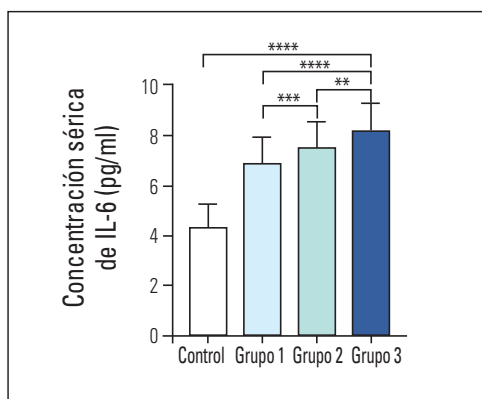
Tabla 2: Características basales y bioquímicas de la población estudiada.

Variable	OR (IC 95%)	p valor
IL-6 (pg/mL)	1,45 (1,12-1,89)	*0,004
TNF- α (pg/mL)	1,31 (1,05-1,63)	*0,016
PCR-us (mg/L)	1,58 (1,22-2,03)	*0,001
Índice aterogénico plasmático	2,07 (1,35-3,19)	*<0,001
IMC (kg/m ²)	1,08 (1,02-1,15)	*0,009
Tiempo de evolución (años)	1,12 (1,04-1,21)	*0,002
Edad (años)	1,01 (0,98-1,04)	0,432
Sexo (masculino)	1,14 (0,73-1,79)	0,565
Hábito tabáquico (sí)	1,26 (0,81-1,95)	0,308

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; IMC: índice de masa corporal.

Análisis ajustado por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y tiempo de evolución de la diabetes.

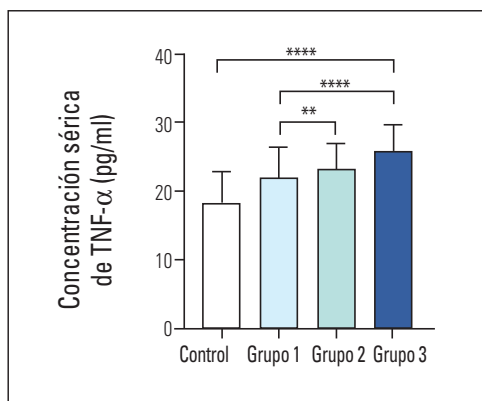
Tabla 3: Análisis de regresión logística multivariada para factores asociados al mal control glucémico (HbA1c >7%) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=240).



**** $p < 0,0001$ control versus grupo 1, 2 y 3; grupo 1 versus grupo 3

** $p = 0,0005$ grupo 2 versus grupo 3

Figura 1: Concentraciones séricas de IL-6 en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).

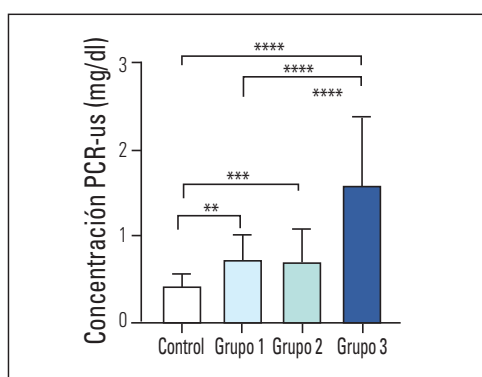


**** $p < 0,0001$ control versus grupo 1, 2 y 3; grupo 1 versus grupo 3

*** $p = 0,001$ grupo 1 versus grupo 2

** $p = 0,0005$ grupo 2 versus grupo 3

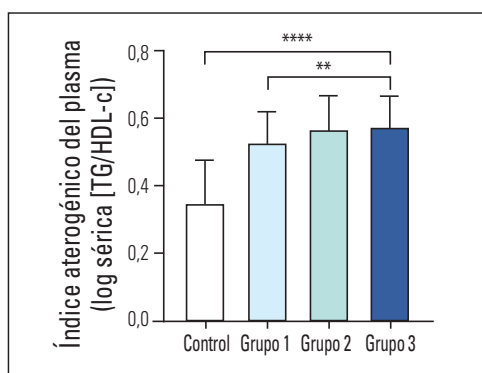
Figura 2: Concentraciones séricas de TNF-α en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).



**** $p < 0,0001$ control versus grupo 1, 2 y 3

** $p = 0,007$ grupo 1 versus grupo 3

Figura 3: Concentraciones séricas de PCR-us en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).

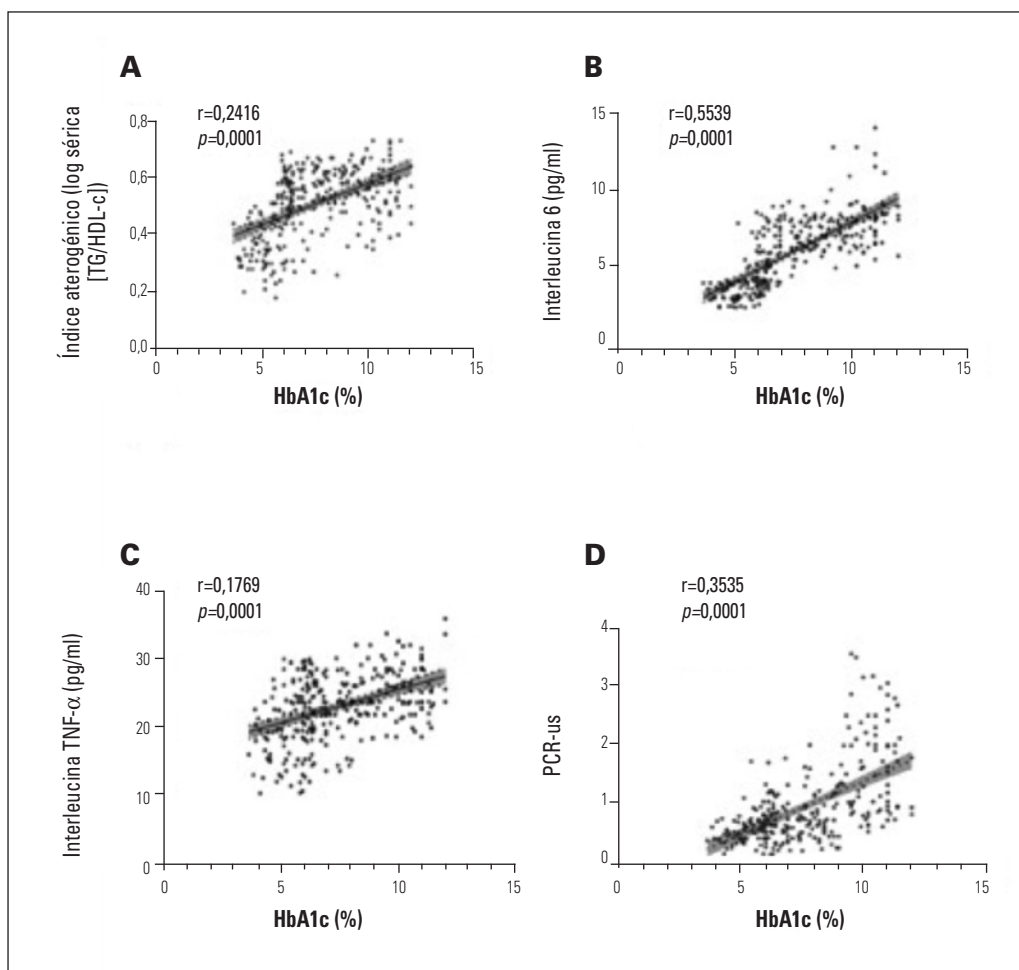


** $p = 0,004$ control versus grupo 1

*** $p = 0,009$ control versus grupo 2

**** $p < 0,0001$ control versus grupo 3; grupo 1 y 2 versus grupo 3

Figura 4: Índice aterogénico plasmático en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 por grupo/controles n=60).



HbA1c: hemoglobina glicada; IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa y PCR-us: proteína C reactiva ultra sensible.

Figura 5: Análisis de correlación entre los niveles de HbA1c y las diferentes variables estudiadas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **A)** HbA1c versus índice aterogénico plasmático; **B)** HbA1c versus IL-6; **C)** HbA1c versus TNF- α ; **D)** HbA1c versus PCR-us.

DISCUSIÓN

En este estudio se determinaron las concentraciones séricas de IL-6, TNF- α , PCR-us e IAP con el objetivo de establecer su posible correlación con los niveles de HbA1c en sujetos con DM2. Para ello, los participantes con DM fueron estratificados en tres grupos según su grado de control glucémico medido por los valores de HbA1c.

Entre las variables evaluadas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC y en la concentración de triglicéridos, siendo estos parámetros más elevados en los sujetos con peor control glucémico. Al respecto, la obesidad, y en particular el aumento de la adiposidad, juegan un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina, un factor clave para el desarrollo de DM2¹⁴. En las personas con sobrepeso, los niveles elevados de ácidos grasos libres modifican las vías

de señalización de la insulina, especialmente a nivel muscular y hepático. Ante la reducción en la sensibilidad a la insulina, las células β del páncreas producen más insulina como mecanismo compensatorio, pero a medida que la resistencia a la insulina se agudiza, el control de la hiperglucemia se vuelve más complicado, resultando en niveles elevados de HbA1c¹⁵.

Los hallazgos de esta investigación coinciden con datos informados previamente en la población ecuatoriana, donde se ha documentado una alta frecuencia de alteraciones metabólicas. Estudios recientes indican que más del 30% de los adultos de entre 18 y 59 años, y que aproximadamente el 85% exhibe al menos un componente de disfunción metabólica, como hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión o adiposidad central¹⁶.

El tejido adiposo visceral se ha caracterizado como un órgano metabólicamente activo con capacidad para secretar citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Estas moléculas interfieren en la señalización del receptor de insulina, promoviendo y perpetuando la resistencia a esta hormona. Esta inflamación crónica de bajo grado constituye un rasgo distintivo de la DM2 y está estrechamente vinculada con la hiperglucemia sostenida¹⁷.

En esta investigación, los pacientes con DM2 presentaron concentraciones significativamente elevadas de IL-6 y TNF- α en comparación con los controles sanos. Además, ambas citocinas reflejaron un patrón ascendente proporcional al aumento de los niveles de la HbA1c, lo que sugiere una relación directa entre el grado de hiperglucemia y la activación inflamatoria. Esta tendencia es coherente con estudios previos que han descrito un entorno inflamatorio crónico de bajo grado como un rasgo distintivo de la DM2¹⁸⁻²⁰. Tanto IL-6 como TNF- α son producidas por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y por adipocitos hipertrofiados, especialmente en la grasa visceral. Estas citocinas interfieren con la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (*insulin receptor substrate 1*, IRS-1), lo que deteriora la señalización de la insulina y contribuye al desarrollo de la resistencia periférica²¹.

El TNF- α , por otro lado, demostró inhibir la captación de glucosa en el músculo esquelético y estimular la lipólisis, generando un exceso de ácidos grasos libres que perpetúan la resistencia a la insulina²². Por su parte, la IL-6 no solo promueve la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda como la PCR, sino que también está implicada en la activación de vías inflamatorias como la JAK/STAT y la vía del factor de transcripción NF- κ B, vinculadas al estrés oxidativo y la disfunción endotelial²³. En conjunto, estos mecanismos refuerzan la noción de un círculo vicioso en el que la hiperglucemia potencia la inflamación y esta, a su vez, agrava el deterioro del control glucémico. La correlación significativa encontrada en este estudio entre la HbA1c y ambas citocinas sustenta esta interacción bidireccional, y respalda su valor potencial como biomarcadores clínicos del estado inflamatorio y del grado de descompensación metabólica en la DM2²⁴.

Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCR-us entre el grupo control y los pacientes con

DM2, siendo más elevadas en aquellos con peor control glucémico. La PCR-us es un reactante de fase aguda sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a estímulos proinflamatorios, especialmente la IL-6, y su producción puede amplificarse por la acción de otras citocinas como la interleucina 1 β (IL-1 β). Se trata de un biomarcador altamente sensible de inflamación sistémica, cuyos niveles aumentan de manera rápida ante infecciones, traumatismos o procesos inflamatorios agudos²⁵. En este estudio, ninguno de los participantes presentaba signos clínicos de infección o inflamación aguda al momento de la recolección de las muestras, por lo que la elevación de la PCR-us observada en los pacientes con DM2 se atribuye probablemente al estado de inflamación crónica de bajo grado característico de esta patología.

La elevación de la PCR-us ha sido ampliamente asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con DM2. Estudios longitudinales y metaanálisis confirmaron su utilidad como predictor de desenlaces cardiovasculares adversos²⁶. En un metaanálisis con más de 22000 pacientes, aquellos con DM2 que presentaban niveles elevados de PCR, mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa (RR: 2,03; IC 95%: 1,49-2,75) y por causas cardiovasculares (RR: 1,76; IC 95%: 1,46-2,13), lo cual respalda su utilidad como indicador precoz de riesgo cardiovascular²⁷.

La PCR-us, como marcador sensible de inflamación sistémica, mostró una correlación positiva y significativa con los niveles de HbA1c en los pacientes con DM2 ($r=0,3955$; $p<0,0001$), lo que indica una posible relación entre el grado de inflamación crónica y el control glucémico. Este hallazgo sugiere que la hiperglucemia sostenida podría estar vinculada a una mayor activación del sistema inmunitario innato. Resultados similares se reportaron en estudios previos, donde se encontró un incremento de la PCR-us en pacientes con DM2 mal controlada, así como una asociación con otros marcadores de inflamación sistémica, como el índice neutrófilo/linfocito. Esta relación refuerza la hipótesis de que la desregulación inmunitaria y la inflamación crónica de bajo grado constituyen componentes clave en la fisiopatología del deterioro metabólico progresivo en la DM2²⁸.

Por otra parte, el IAP, calculado como el logaritmo de la razón triglicéridos/HDL-c, ha emergido como un marcador sensible de dislipidemia aterogénica

y de riesgo cardiovascular residual, especialmente útil en pacientes con DM2. A diferencia de los parámetros lipídicos tradicionales, el IAP permite identificar alteraciones cualitativas en las lipoproteínas, como el predominio de partículas LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas²⁹.

En esta investigación, los pacientes con niveles de HbA1c >9% presentaron valores significativamente más elevados de IAP, lo que refuerza su utilidad como marcador indirecto del riesgo cardiovascular. La correlación positiva entre el IAP y la HbA1c sugiere que el mal control glucémico podría intensificar la dislipidemia aterogénica, exacerbando el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo cual ha sido descrito por otros investigadores^{30,31}.

A pesar de las diferencias encontradas en la concentración de triglicéridos, no se observaron variaciones significativas en el colesterol total, LDLc ni HDLc entre los grupos. Esto resalta el valor del IAP como un marcador más sensible que permite detectar alteraciones funcionales en el metabolismo lipídico que pueden pasar desapercibidas en un perfil lipídico convencional.

La validez de los hallazgos encontrados en esta investigación se confirmó mediante un análisis de regresión logística multivariada ajustado por edad, sexo, tabaquismo, IMC y tiempo de evolución de la DM. En este modelo, niveles elevados de IL-6, TNF- α y PCR-us se asociaron significativamente con mal control glucémico (HbA1c >7%), destacando la PCR-us como uno de los predictores más fuertes. Estos resultados sugieren que la inflamación sistémica no solo es consecuencia del descontrol glucémico, sino también un factor que puede contribuir activamente a su persistencia.

Por otra parte, el IAP se mantuvo como un predictor independiente de mal control glucémico, lo que refuerza su utilidad como marcador de dislipidemia aterogénica. Esto sugiere que, más allá del perfil lipídico convencional, las alteraciones cualitativas en las lipoproteínas juegan un papel relevante en el riesgo cardiometabólico de la DM2.

Entre las variables clínicas, el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad mostraron asociaciones significativas con la hiperglucemia crónica, lo que concuerda con la evidencia previa sobre la relación entre la adiposidad, la resistencia a la insulina y el deterioro progresivo del control metabólico^{14,15}. En cambio, la edad, el sexo y el tabaquismo no presentaron asociaciones significativas

luego del ajuste, lo que sugiere la mediación de otros mecanismos fisiopatológicos.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, estos hallazgos son particularmente relevantes en el contexto local. La ciudad de Riobamba, ubicada a gran altitud, posee características ambientales y sociodemográficas que pueden influir sobre el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. Este contexto refuerza la necesidad de realizar estudios poblacionales ajustados según los factores étnicos, ambientales y de acceso a los servicios de salud.

CONCLUSIONES

Los pacientes con DM2 evaluados en este estudio presentaron alteraciones significativas en los perfiles metabólico e inflamatorio en comparación con sujetos sanos. Se observó un aumento progresivo de la glucemia, el IMC, los triglicéridos séricos y el IAP conforme empeoraba el control glucémico, lo que refleja una estrecha relación entre la desregulación metabólica y la disfunción lipídica. Además, niveles elevados de IL-6, TNF- α , PCR-us y del IAP mostraron correlación significativa con la HbA1c, sugiriendo que el mal control glucémico se asocia con un entorno inflamatorio más adverso. Estos hallazgos destacan la importancia de incorporar parámetros inmunometabólicos en la evaluación integral del riesgo cardiovascular y en la planificación terapéutica de los pacientes con DM2.

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño transversal, que impide establecer relaciones causales entre los niveles de la HbA1c y los biomarcadores evaluados. La muestra se seleccionó por conveniencia, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, no se consideraron variables como dieta, actividad física o adherencia al tratamiento, que podrían influir en los perfiles inflamatorios y metabólicos. Se recomienda realizar estudios longitudinales y multicéntricos, con muestreo probabilístico, que permitan confirmar estas asociaciones y explorar el valor pronóstico de los biomarcadores como herramientas para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.

Agradecimientos

A los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba que participaron en esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol* 2022 May 14;21(1):74.
- American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1):S20-S42.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S103-S123.
- Liu R, Li L, Shao C, Cai H, Wang Z. The impact of diabetes on vascular disease. Progress from the perspective of epidemics and treatments. *Journal of diabetes research*, 2022;1531289.
- Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018 Nov;14(6):491-509.
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55.
- Qin Z, Zhou K, Li Y, Cheng W, Wang Z, Wang J, Gao F, Yang L, Xu Y, Wu Y, He H, Zhou Y. The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Feb 21;19(1):23.
- Ma X, Sun Y, Cheng Y, Shen H, Gao F, Qi J, Yang L, Wang Z, Shi D, Liu Y, Liu X, Zhou Y. Prognostic impact of the atherogenic index of plasma in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis* 2020 Nov 16;19(1):240.
- Li Z, Huang Q, Sun L, Bao T, Dai Z. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications. *Int J Endocrinol* 2018 Nov 29;2018:1765835.
- Aguirre-Villegas P, Pedrañez A. Could glycated hemoglobin be considered a marker of inflammation in patients with diabetes mellitus? *Int J Med Surg Sci* 2024 Aug. 26;11(2):1-13.
- Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018 May 17;7(11):e007858.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Nota informativa. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-recibe-aporte-de-la-sociedad-civil-para-el-abordaje-de-la-diabetes-en-ecuador/>. (consultado mayo de 2025).
- Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seventh revision. *J Nepal Health Res Counc* 2020 Jan 21;17(4):548-552.
- Escalera J, Pérez L, Brito S, Lares M, Flores L, Castro J. Niveles séricos de interleucina-6 en pacientes con diabetes tipo 2 y su correlación con el perfil lipídico. *Rev Digit Postgrado* 2021;10(2):e309.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016 Jan;126(1):12-22.
- Pérez-Galarza J, Baldeón L, Franco OH, Muka T, Drexhage HA, Voortman T, Freire WB. Prevalence of overweight and metabolic syndrome, and associated sociodemographic factors among adult Ecuadorian populations: the ENSANUT-ECU study. *J Endocrinol Invest* 2021 Jan;44(1):63-74.
- Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* 2020 Apr;34:27-42.
- Ungurianu A, Zăfirescu A, Grădinaru D, Ionescu-Tîrgoviște C, Dănculescu Miulescu R, Margină D. Interleukins and redox impairment in type 2 diabetes mellitus: mini-review and pilot study. *Curr Med Res Opin* 2022 Apr;38(4):511-522.
- Weber KS, Nowotny B, Strassburger K, Pacini G, Müssig K, Szendroedi J, Herder C, Roden M; GDS Group. The role of markers of low-grade inflammation for the early time course of glycemic control, glucose disappearance rate, and β -cell function in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1758-67.
- Poreba M, Rostoff P, Siniarski A, Mostowik M, Golebiowska-Wiatrak R, Nessler J, Undas A, Gajos G. Relationship between polyunsaturated fatty acid composition in serum phospholipids, systemic low-grade inflammation, and glycemic control in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Feb 16;17(1):29.
- de Baat A, Trinh B, Ellingsgaard H, Donath MY. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Immunol* 2023 Aug;44(8):613-627.
- Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- α . Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2018 Jan;119(1):105-110.
- Moshapa FT, Riches-Suman K, Palmer TM. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus. *Cardiol Res Pract* 2019 Jan 2;2019:9846312.
- Berbudi A, Khairani S, Tjahjedi AI. Interplay between insulin resistance and immune dysregulation in type 2 diabetes mellitus. Implications for therapeutic interventions. *Immunotargets Ther* 2025 Apr 3;14:359-382.
- Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol* 2024 Jun 14;15:1425168.
- Yang X, Tao S, Peng J, Zhao J, Li S, Wu N, Wen Y, Xue Q, Yang CX, Pan XF. High-sensitivity C-reactive protein and risk of type 2 diabetes. A nationwide cohort study and updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2021 Nov;37(8):e3446.
- Tian R, Tian M, Wang L, Qian H, Zhang S, Pang H, Liu Z, Fang L, Shen Z. C-reactive protein for predicting cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Cytokine* 2019 May;117:59-64.
- Pedrañez A, Mosquera-Sulbarán J, Robalino J, Tene D, Muñoz N. Elevación del índice neutrófilo/linfocito y su relación con la proteína C reactiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Arg Diab* 2021;55(3):77-83.
- Lioy B, Webb RJ, Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: a review. *Healthcare (Basel)* 2023 Mar 28;11(7):966.
- Artha IMJR, Bhargava A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, Yuwono J, Bhargava V, Prabawa IPY, Manuaba IBAP, Rina IK. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2019 Jun 5;15:149-157.
- Bage IJ, Kamalanathan S, Selvarajan S, Sahoo J, Jayanthi M, Naik D. The association of dyslipidemia and atherogenic indices with glycemic control in diabetic dyslipidemia patients: a real-world landscape. *Cureus* 2023 Sep 26;15(9):e45985.

Lípidos en el embarazo

Lipids in pregnancy

María Elena Rodríguez¹, Carolina Gómez Martín², María Inés Argerich³, Paula Fernández⁴, Stella Maris Succani⁵, Celina Bertona⁶, Lina Capurro⁷, Gabriela Rovira⁸, Beatriz Villarroel Parra⁹, Patricio Mendes¹⁰, Verónica Kojdamanian Favetto¹¹, Fabian Tedesco¹², Cristina Faingold¹³, Silvia Gorban Lapertosa¹⁴, María E. Hermida¹⁵, Alicia Jawerbaum¹⁶, Magdalena Rey¹⁷, Susana Salzberg¹⁸

RESUMEN

Los cambios en los niveles de lípidos durante el embarazo buscan aportar sustratos para la formación de membranas, la síntesis de hormonas y la formación de los depósitos de energía necesarios para el desarrollo fetal. Numerosos estudios demuestran el aumento fisiológico progresivo de los lípidos desde el final del primer al tercer trimestre, y que estos cambios se acentúan con la presencia de la obesidad. No existe acuerdo sobre los valores que deberían considerarse normales. En el presente artículo se exponen los cambios fisiológicos y fisiopatológicos de los lípidos durante la gestación, y se analizan las indicaciones y la evidencia del tratamiento, tanto nutricional como farmacológico.

Palabras clave: embarazo; lípidos; colesterol total; C-HDL; C-LDL; triglicéridos; diabetes mellitus; obesidad.

ABSTRACT

The changes in lipid levels during pregnancy aim to provide substrates for membrane formation, hormone synthesis, and the creation of energy stores necessary for fetal development. Numerous studies show a progressive physiological increase in lipid levels from the end of the first trimester to the third, and these changes are more pronounced in the presence of obesity. There is no consensus on the values that should be considered normal. This article discusses the physiological and pathophysiological changes in lipids during pregnancy and analyzes the indications and evidence for both nutritional and pharmacological treatment.

Key words: pregnancy; lipids; total cholesterol; HDL-C; LDL-C; triglycerides; diabetes mellitus; obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (157-171)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (157-171)

¹ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Coordinadora del Comité de Embarazo y Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Secretaria del Comité de Embarazo y Diabetes (SAD), Codirectora de Cendia, Concordia, Entre Ríos, Argentina

³ Médica especialista en Diabetología, Hospital Perrupato San Martín, Mendoza, Argentina

⁴ Médica Internista, especializada en Diabetes, certificada en Obesidad, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica especialista en Medicina Interna y Diabetología, Jefa del Servicio de Clínica Médica de la Nueva Maternidad Provincial de Córdoba "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos", Córdoba, Argentina

⁶ Médica Diabetóloga, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

⁷ Médica especialista en Endocrinología y Metabolismo, Médica de Planta, Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médica Endocrinóloga, Hospital Materno Infantil de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁹ Médica especialista en Nutrición Clínica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital de Agudos Vélez Sarsfield y Sanatorio Santa Isabel, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Médico Endocrinólogo, especialista en Nutrición, CER, Neuquén, Argentina

¹¹ Médica especialista en Nutrición y Diabetología, Coordinadora del Centro de Educación, Prevención y Atención del paciente con diabetes (CEPA), Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹² Médico especialista en Endocrinología y Diabetología, Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos, Argentina

¹³ Médica Endocrinóloga, Jefa del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁴ Médica especialista en Nutrición, Profesora Libre Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

¹⁵ Médica especialista en Clínica Médica, Magister en Diabetes, Médica de Planta, Hospital Interzonal de Agudos Evita Pueblo Berazategui, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁶ Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo (Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁷ Médica Endocrinóloga, Médica de Planta, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁸ Médica especialista en Nutrición y Diabetes, Directora del Departamento de Investigación, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Elena Rodríguez
E-mail: merodri@intramed.net
Fecha de trabajo recibido: 18/11/2024
Fecha de trabajo aceptado: 18/7/2025

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

Evolución fisiológica de los lípidos durante el embarazo y la obesidad

María Elena Rodríguez, Carolina Gómez Martín,
María Inés Argerich, Paula Fernández,
Stella Maris Succani

Los lípidos juegan un papel importante en el desarrollo del embarazo; además de aportar reservas energéticas, son fundamentales ya que forman parte de las membranas y de las estructuras celulares.

En la primera mitad del embarazo se observa un metabolismo anabólico incrementando los depósitos de grasa, mientras que hacia el tercer trimestre aparece un metabolismo catabólico, caracterizado por lipólisis y un aumento de la resistencia a la insulina.

En el embarazo normal ocurre un descenso del nivel de lípidos en las primeras semanas, seguido de un aumento progresivo, especialmente notable a partir de las 12 semanas, de forma lineal, hasta alcanzar su pico máximo unos días antes del parto. Esta elevación se debe al aumento de los niveles de estrógenos que generan un incremento de los triglicéridos (TG), y al incremento de la insulinoresistencia. Estos cambios en el metabolismo materno se consideran necesarios para el desarrollo fetal, ya que un aumento de la tasa de TG menor al 0,01 mg/dL al día se asocia con mayor riesgo de aborto y parto prematuro^{1,2}.

Estas complicaciones materno-fetales tienen en común la coexistencia de la resistencia a la insulina y la dislipidemia a expensas principalmente de los TG elevados y de las concentraciones bajas del colesterol HDL (C-HDL). Se ha propuesto al ratio TG/C-HDL como un predictor de resultados adversos del embarazo, principalmente diabetes gestacional (DMG) y preeclampsia, sobre todo cuando la relación TG/C-HDL ≥ 3 es previa al embarazo³.

Por otro lado, cada aumento de 1 mmol/L (89 mg/dL) en los niveles de C-HDL en el segundo y tercer trimestre en mujeres con DMG se asocia con un menor riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional (OR=0,421; IC 95%: 0,353-0,712; p=0,007; OR=0,525; IC 95%: 0,319-0,832; p=0,017) e ingreso a unidad de cuidados neonatales (OR=0,532; IC 95%: 0,327-0,773; p=0,011;

OR=0,319; IC 95%: 0,193-0,508; p<0,001). Estas asociaciones fueron más fuertes que en las mujeres sin DMG⁴.

Cambios fisiológicos

En las primeras semanas hay almacenamiento de energía, generando hipertrofia adipocitaria y aumento de los receptores insulínicos para sostener la demanda fetal. La lipólisis y la lipogénesis están condicionadas por las diferentes hormonas relacionadas con el embarazo.

La glucosa es cuantitativamente el nutriente más importante que cruza la placenta, seguido de los aminoácidos. Aunque la transferencia placentaria de lípidos es muy limitada, las adaptaciones maternas del metabolismo lipídico que se producen durante la gestación tienen consecuencias muy importantes para el desarrollo fetal. Las dos principales son: la acumulación de lípidos en los tejidos maternos y el desarrollo de la hiperlipidemia materna.

Durante los dos primeros tercios de la gestación, la madre acumula depósitos grasos de la madre como resultado de la hiperfagia y el incremento en la síntesis de los lípidos. En esta etapa, la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo se mantiene estable o incluso aumenta, favoreciendo la captación y el almacenamiento de grasas lo que genera un estado anabólico. Sin embargo, en el tercer trimestre, la resistencia a la insulina y la disminución de la actividad de la LPL reducen la capacidad de almacenamiento de la grasa materna.

Estos cambios podrían estar modulados por los estrógenos que regulan la actividad de la LPL a lo largo del embarazo. A medida que avanza la gestación, la creciente resistencia a la insulina estimula la lipólisis a través de la activación de la lipasa hormonosensible (LH), lo que acelera la movilización de los depósitos grasos maternos. Como consecuencia, aumentan los niveles séricos de TG, mientras que los incrementos en fosfolípidos y colesterol son más moderados.

Por otro lado, el incremento de los estrógenos aumenta la producción de VLDL (*very low density lipoprotein*, lipoproteína de muy baja densidad) contribuyendo aún más a la hipertrigliceridemia.

Los TG maternos que transportan las lipoproteínas en plasma son hidrolizados y captados por la placenta, cuyas células trofoblásticas expresan proteínas relacionadas con receptores VLDL-Apo E y receptores C-LDL, reesterificándose para proporcionar un reservorio de ácidos grasos. Luego de la hidrólisis intracelular de los TG, los ácidos grasos liberados difunden al plasma fetal y son transportados por la alfa-fetoproteína al hígado fetal donde son reesterificados y segregados de nuevo a la circulación en forma de TG³.

La lipoproteína(a) (Lp[a]) es una lipoproteína aterogénica compuesta por una partícula de LDL unida covalentemente a la apolipoproteína(a) (Apo[a]). Su papel en el embarazo no está completamente definido, pero hay algunos hallazgos relevantes. Los niveles de Lp(a) tienden a aumentar en el segundo y tercer trimestre, aunque con gran variabilidad interindividual. Esta variabilidad está condicionada genéticamente, principalmente por el número de repeticiones del dominio tipo kringle IV de la Apo(a), lo que influye en su síntesis hepática y en su vida media en circulación. Su aumento en el embarazo podría estar relacionado con la hiperestrogenemia, ya que los estrógenos pueden modular su producción hepática. En el puerperio, los niveles de Lp(a) suelen regresar a los valores pregestacionales⁵.

Aunque la Lp(a) es un factor de riesgo cardiovascular, su papel en las complicaciones obstétricas como la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal o la trombosis aún no está bien establecido. Algunos estudios han sugerido que niveles elevados de Lp(a) podrían estar asociados con mayor riesgo de preeclampsia y eventos trombóticos dado su papel en la disfunción endotelial y la coagulación. Sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada y no hay recomendaciones específicas para el manejo de la Lp(a) en el embarazo⁶.

En un embarazo normal, los niveles de colesterol total (CT) y de C-LDL aumentan aproximadamente entre un 30 y un 50%; el colesterol C-HDL entre un 20 y un 40% y los TG entre un 50 y un 100%. Estos cambios están influenciados por diversos factores, incluidos los niveles de lípidos previos al embarazo y el índice de masa corporal (IMC), la edad, la dieta y la etnia. En algunas mujeres, por ejemplo, con hipercolesterolemia familiar, se observa un perfil lipídico más aterogénico⁷.

Al comienzo de la gesta disminuyen los TG y las lipoproteínas aumentan en forma constante luego de la semana 8. El aumento de los TG es el

más importante; los mismos caen luego del parto y los valores de 250 mg/dl de TG no se consideran aterogénicos.

El aumento de los estrógenos, de la progesterona y de la insulina generan inhibición de la lipólisis; esto favorece la utilización por la placenta para la síntesis de esteroides y ácidos grasos para la oxidación placentaria y la formación de membranas. Otro aumento relacionado con los estrógenos es la síntesis de VLDL y TG hepáticos y la actividad de la LH que favorece la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres al hígado, y promueve la síntesis de partículas C-LDL más grandes, con mayores concentraciones de TG.

Por la disminución de la LPL y de la lipasa hepática que disminuye su actividad en el embarazo, las VLDL permanecen más tiempo en el plasma. Un estudio demostró que el C-HDL, Apo A1, Apo B, Apo E y las partículas remanentes de colesterol también se elevarían⁸.

Un estudio argentino que evaluó 163 gestas de bajo riesgo con distintos IMC halló un aumento progresivo de los lípidos en los distintos trimestres del embarazo, observando diferencias significativas en el colesterol no-HDL y en el índice TG/C-HDL en las mujeres con sobrepeso y obesidad⁹.

Cambios en el colesterol C-HDL

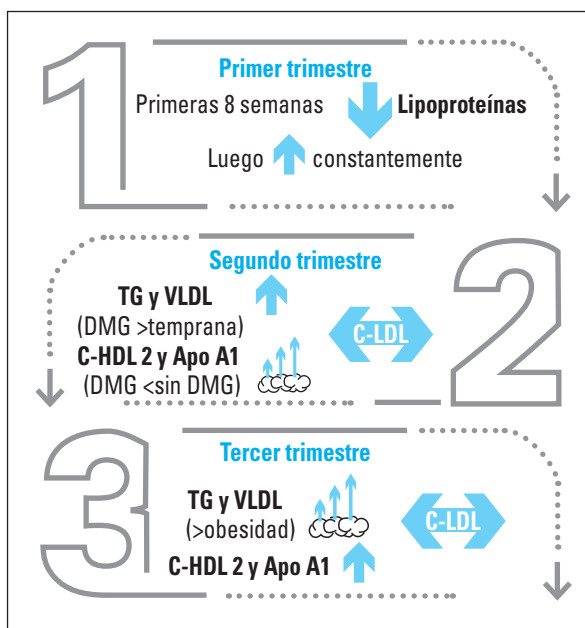
El C-HDL aumenta significativamente, siendo su concentración máxima a mitad de la gestación a predominio del C-HDL 2 relacionado también con el aumento de los estrógenos, que elevan el colesterol C-HDL y estimulan la síntesis de Apo A1 en el hígado. En la segunda mitad del embarazo, las concentraciones de C-HDL son controladas principalmente por la insulina y la progesterona. La progesterona mostró una correlación negativa con el C-HDL y esto sugiere que grandes cantidades de progesterona son responsables de la disminución del C-HDL al final del embarazo. De este modo, la gestación es uno de los pocos escenarios en los cuales coexisten niveles de C-HDL y TG elevados, especialmente en el segundo y tercer trimestre¹⁰.

Cambios en el C-LDL

Además del aumento de los TG, se modifican los valores del C-LDL en sus distintas fracciones, sin conocerse aún la calidad del cambio. Las partículas de C-LDL se elevan en parte porque tienen una depuración disminuida debido a una menor expresión de receptores de LDL en el hígado, un fenómeno influenciado por la regulación transcrip-

cional mediada por factores como SREBP-2 y la degradación del receptor promovida por proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)¹¹. Es importante remarcar que estos cambios son similares a los que ocurren en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Figura).

Estos cambios fisiológicos durante el embarazo están influenciados por múltiples factores, como los niveles de lípidos previos, el IMC, la edad, la dieta y la etnia. Asimismo, son modificaciones transitorias lo que sugiere que su impacto en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, una patología de evolución lenta y progresiva, podría ser mínimo. Sin embargo, aún es necesario investigar más a fondo cómo las variaciones en los niveles de lípidos gestacionales pueden influir en la salud materna y fetal a corto y largo plazo⁷.



TG: triglicéridos; DMG: diabetes mellitus gestacional; VLDL: very low density lipoprotein, lipoproteína de muy baja densidad.

Figura: Cambios en el metabolismo de los lípidos durante el embarazo.

Evolución de los lípidos durante el embarazo en la mujer con obesidad

En un estudio chino realizado entre 2017 y 2021, en 19104 mujeres, las madres con sobrepeso u obesidad presentaron una mayor probabilidad de dar a luz a recién nacidos grandes para la edad gestacional luego de ajustar por posibles facto-

res de confusión (OR: 1,88; IC 95%: 1,60-2,21 y OR: 2,72; IC 95%: 1,93-3,84; respectivamente). El análisis de mediación múltiple en serie mostró que el sobrepeso previo al embarazo no solo tiene un efecto positivo directo sobre el riesgo del recién nacido grande para edad gestacional (efecto=0,043; IC 95%: 0,028-0,058), sino también un efecto indirecto a través de dos vías: el papel mediador independiente de la glucosa plasmática en ayunas (efecto=0,004; IC 95%: 0,002-0,005) y el papel mediador independiente de los TG maternos (efecto=0,003; IC 95%: 0,002-0,005). Asimismo, la obesidad previa al embarazo mostró efectos directos e indirectos sobre el riesgo de grande para edad gestacional con cifras que casi duplican el impacto del sobrepeso¹².

Por otro lado, un estudio noruego que comparó 48 pacientes con obesidad y sobrepeso versus 59 con normo o bajo peso, halló que las mujeres con obesidad presentaron un perfil metabólico más alterado al comienzo del embarazo con menores cambios metabólicos durante la gestación que en las mujeres con bajo peso o normal. Parecían tener niveles reducidos de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido docosahexaenoico (DHA), con posibles efectos en el desarrollo de la descendencia. Presentaban también niveles elevados de un marcador inflamatorio GlycA, además de perfil lipídico aterogénico, con concentraciones más altas de TG y partículas VLDL¹³.

En estudio realizado en Argentina, por Gorban et al., se observó que los hijos de mujeres con DMG presentaron macrosomía en el 12,9% de los casos, siendo predictores tempranos los antecedentes maternos de dislipidemia y macrosomía en embarazos anteriores. La combinación de obesidad materna, glucosa en ayunas e hipertrigliceridemia se volvió significativa durante el último trimestre del embarazo⁹.

Recomendación

En un embarazo normal, los niveles de CT y C-LDL aumentan aproximadamente entre un 30 y un 50%, el C-HDL entre un 20 y un 40%, y los triglicéridos entre un 50 y un 100%. Por lo tanto, se recomienda realizar el estudio de perfil lipídico en la primera consulta y repetirlo cada trimestre en todas las embarazadas.

Riesgos de la hipertrigliceridemia en el embarazo

Celina Bertona, Lina Capurro, Gabriela Rovira, Beatriz Villarroel Parra, Patricio Mendes, Verónica Kojdamanian Favetto, Fabián Tedesco

Se considera hipertrigliceridemia en el embarazo a un nivel de TG en suero materno en ayunas superior al percentil 95 ajustado por edad para la población no embarazada. La hipertrigliceridemia muy grave es una afección poco común en el tercer trimestre del embarazo y se define como un nivel de TG en suero materno de >1000 mg/dl ($11,4$ mmol/l)¹⁴. Se ha propuesto al cociente TG/C-HDL como un predictor de resultados adversos del embarazo, principalmente DMG y preeclampsia, cuando la relación TG/C-HDL antes del embarazo es ≥ 3 ³.

Riesgo de preeclampsia

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que complica aproximadamente entre el 3% y el 8% de los embarazos, y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal¹⁴.

Un estudio que evaluó en más de 9000 mujeres los cambios del perfil lipídico durante la gestación en embarazos con y sin preeclampsia y/o DMG, mostró una disminución en los niveles de TG, CT y C-LDL desde la concepción hasta un nacer en el segundo mes de gestación y desde ahí se cuantificó un aumento progresivo hasta finalizar el embarazo con un pico en el mes del parto. Los niveles de C-HDL alcanzaron su punto máximo en el mes 7 y permanecieron estables hasta el parto. La tasa del criterio de valoración compuesto (preeclampsia y DMG) aumentó con los niveles de TG: del 7,2% en el grupo con TG bajos (percentil 25) al 19,8% en el grupo con TG altos (percentil 75). Los niveles altos de TG se asociaron con un riesgo alto de preeclampsia (riesgo relativo [RR], 1,87; IC 95%, 1,45-2,40) en comparación con el resto. De manera similar, la proporción de recién nacidos grandes para la edad gestacional aumentó con los niveles de TG: del 7,5% en el grupo con TG bajos al 9,9% en niveles intermedios y al 11,7% en el grupo de TG altos ($p < 0,008$). Hubo una asociación entre los niveles altos de TG y los niveles bajos de C-HDL: el 32,6% de las mujeres con TG altos tenía C-HDL bajo en comparación con solo el 24,7% de aquellas con niveles de TG por debajo del percentil 75 ($p = 0,001$)¹⁵.

Se han descrito al menos tres mecanismos hipotéticos para la asociación entre la dislipidemia

y la preeclampsia. Primero, los lípidos plasmáticos elevados pueden inducir disfunción endotelial secundaria al estrés oxidativo. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que la acumulación de TG en las células endoteliales se asocia con una menor liberación de prostaciclina con la consiguiente disfunción endotelial y aumento del estrés oxidativo. El segundo mecanismo posible del proceso patológico de la preeclampsia es a través de la desregulación de la LPL. Se ha demostrado que el suero de mujeres con preeclampsia tiene una mayor relación de ácidos grasos libres/ albúmina y una mayor actividad lipolítica, lo que resulta en una mayor captación endotelial de ácidos grasos libres que se esterifican aún más en TG. Un tercer mecanismo propuesto es a través del síndrome metabólico (SM) o síndrome de resistencia a la insulina ya que se ha observado que la hiperinsulinemia también está presente en la preeclampsia. Existe trombosis fibrinoide arteriolar y disfunción endotelial en las arterias espirales uterinas que irrigan el espacio intervilloso de la placenta, y causan vasoespasmo arterial y alteración de la remodelación positiva normal de los vasos, todo lo cual culmina en una placentación anormal e insuficiencia placentaria. Estos cambios placentarios están directamente asociados con la preeclampsia al liberar micropartículas de sincitiotrofoblasto en la circulación materna que causan cambios vasculares maternos^{14,15,16}.

En relación con las consecuencias a largo plazo de los trastornos hipertensivos del embarazo, Lee et al. realizaron un gran estudio retrospectivo en el Reino Unido. El resultado determinó que aquellas mujeres que habían cursado con algún tipo de trastorno hipertensivo durante la gestación tenían más probabilidades de un ingreso hospitalario por enfermedades cardiovasculares en el futuro¹⁷.

Riesgo de parto prematuro

En estudios de análisis de la relación entre los niveles de lípidos maternos durante el embarazo y el riesgo de parto prematuro (PP) se ha descrito una asociación significativa entre niveles altos de CT y TG en la madre y un mayor riesgo de PP, y determinan como factor causal la inflamación y el estrés oxidativo inducidos por la hiperlipidemia¹⁵.

La relación entre la hiperlipidemia y el PP fue más fuerte en el segundo trimestre, y especialmente con hipertrigliceridemia en ayunas.

Magnussen et al. demostraron que los niveles desfavorables de TG (superiores a $1,6$ mmol/L) an-

tes del embarazo aumentan en un 60% la probabilidad de tener un PP¹⁸.

Es posible que exista diferente impacto según regiones y etnias. En un estudio, ser de raza negra se asoció con un mayor riesgo de PP en comparación con las mujeres blancas (OR=2.0, IC 95%: 1,8-2,2). En el lado opuesto, la hipolipidemia materna puede afectar la acumulación de reservas de grasa materna y la vascularización placentaria¹⁹.

Riesgo de diabetes gestacional

La hipertrigliceridemia podría también estar presente en etapas tempranas de la gestación en pacientes que desarrollaron DMG. En un estudio donde el perfil lipídico se midió en muestras recogidas antes de la semana 13 de gestación, se observó que las mujeres con TG >137 mg/dL tenían un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar DMG comparadas con aquellas con concentraciones <96 mg/dL. Además, se evidenció un aumento lineal del riesgo: por cada aumento de TG en 20 mg/dL, el riesgo de DMG se incrementó un 10%²⁰.

El cociente TG/C-HDL, o índice aterogénico del plasma, es un buen predictor para identificar embarazadas con bajo riesgo de DMG antes de la semana 24. Se propone el uso de la relación TG/C-HDL en la DMG antes de la 24 semana; un logaritmo (TG/C-HDL) <0,099 indica un bajo riesgo de DMG.

Se ha descripto que dietas ricas en grasas de origen animal y colesterol antes de la gestación se asocian a un mayor riesgo de DMG, presentan un RR de 1,88 y 1,45 respectivamente. Se ha observado una mayor asociación entre la DMG y el incremento de partículas C-LDL pequeñas y densas, siendo el riesgo de DM hasta 5 veces superior con niveles elevados de esta partícula²¹.

Riesgo de anomalías en el peso fetal

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para tener recién nacidos grandes para la edad gestacional. Las concentraciones elevadas de TG en el tercer trimestre y previas al parto serían predictores de fetos grandes en madres con DMG y buen control metabólico. En los embarazos con DMG bien controlados, los lípidos maternos son fuertes predictores de crecimiento fetal. Aunque los TG circulantes maternos no atraviesan la placenta, la presencia de receptores de lipoproteínas, proteínas de unión a ácidos grasos y diferentes actividades de la lipasa en la placenta permiten la transferencia de ácidos grasos maternos al feto, impactando sobre el crecimiento fetal

con consecuencias a largo plazo. La utilización de insulina, con el objetivo de disminuir la macrosomía en pacientes con correcto control metabólico, podría estar dada por la acción antilipolítica de la insulina y su capacidad para reducir la trigliceridemia, reduciendo así su potencial efecto sobre la masa grasa fetal²².

Riesgo de pancreatitis

La pancreatitis aguda es una complicación rara del embarazo. Se diagnostica en un rango de 1/1.000 a 1/10.000 embarazos. La hipertrigliceridemia es la tercera causa más frecuente de pancreatitis aguda gestacional después de los cálculos biliares y el alcohol, y ocurre aproximadamente en el 4% de los casos²³. La hipertrigliceridemia severa (1000 a 1999 mg/dL) o muy severa (≥ 2000 mg/dL), sumado a los altos niveles de lipasa (más de 3 veces el límite superior), se asocian con muy altos niveles de ácidos grasos libres y pueden determinar inflamación sistémica por activación de los ácidos grasos libres de receptores *Toll-like 2* (TLR2) y TLR4, y por la lipotoxicidad directa que generan inflamación endotelial con lesión vascular y acinar. La severidad en pacientes con hipertrigliceridemia depende de la respuesta inflamatoria causada por la misma pancreatitis, más el daño directo provocado por la lipotoxicidad de los ácidos grasos generados por la hidrólisis de TG²⁴.

En ciertas circunstancias, la hipertrigliceridemia puede pasar desapercibida como desencadenante de la enfermedad, ya que los niveles de TG disminuyen después de unos días de ayuno²⁵. Se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes cuyo único factor identificable fue la hipertrigliceridemia, incluso con niveles inferiores al umbral mencionado anteriormente. Esto puede estar favorecido por la presencia de VLDL, que durante el embarazo presenta un mayor tamaño y contenido lipídico, lo que incrementa su capacidad para inducir pancreatitis aguda incluso con niveles de TG inferiores a 1000 mg/dL²⁶.

Alteraciones en la composición de la leche materna

Diversos estudios demostraron que las mujeres con sobrepeso tenían 1,8 veces más probabilidades de experimentar lactogénesis retardada y en las obesas subía a 2,2 veces más su frecuencia. Este hecho da lugar al retraso del inicio de la lactancia materna, lo que varias veces dificulta su desarrollo. Por otra parte, se han descripto diferen-

cias en la composición de los lípidos de la leche entre mujeres con sobrepeso u obesidad en relación con mujeres con peso normal. En un estudio realizado en 1797 púerperas se concluyó que las mujeres con peso normal tenían más cantidad

de ácidos grasos esenciales en comparación con aquellas con sobrepeso, que tenían mayores niveles de ácidos grasos saturados en su leche materna. Estas variaciones fueron independientes de la ganancia de peso en el embarazo¹³.

Tratamiento de la dislipemia en el embarazo

Cristina Faingold, Silvia Gorban Lapertosa, María Hermida, Fabian Tedesco, Alicia Jawerbaum, Magdalena Rey, Susana Salzberg

El manejo de los trastornos lipídicos en mujeres en edad fértil, especialmente durante el embarazo y el posparto, plantea desafíos significativos debido a la falta de datos adecuados sobre el uso de terapias hipolipemiantes en estas poblaciones. A pesar de la asociación establecida entre la dislipidemia durante el embarazo y los efectos adversos, las actuales directrices, como las de la *European Society of Cardiology* (ESC), apenas abordan este tema crucial, proporcionando información limitada sobre el uso de estatinas. De manera similar, las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) son escasas en este aspecto²⁷.

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos en el metabolismo de los lípidos para respaldar el desarrollo fetal, resultando en niveles elevados de lípidos maternos, aunque estos aumentos son generalmente transitorios y no se asocian con un riesgo elevado de complicaciones cardiometabólicas maternas. En casos excepcionales, especialmente cuando los TG alcanzan niveles significativamente altos, pueden surgir complicaciones como pancreatitis, preeclampsia y compromiso fetal.

Tratamiento nutricional y de estilo de vida

Pautas generales en el manejo de la dislipidemia

Abordar las modificaciones del estilo de vida es vital en el tratamiento de cualquier trastorno lipídico, independientemente del estado del embarazo. Es esencial asesorar a las pacientes sobre un patrón dietético saludable que incluya verduras, frutas, cereales integrales, legumbres, fuentes de proteínas saludables, y limitar la ingesta de dulces, bebidas endulzadas y carnes no magras, enfatizando el control del peso y el ejercicio²⁸. Las personas

con lípidos elevados necesitan un asesoramiento nutricional enfocado en disminuir el consumo de grasas saturadas y aumentar la fibra dietética a través de una dieta DASH o una dieta mediterránea²⁹.

Las embarazadas no deben realizar dietas restrictivas: el equilibrio en la prescripción nutricional es clave para optimizar la salud materna y garantizar el adecuado crecimiento fetal. Con este fin, es fundamental el abordaje y el seguimiento de un equipo médico-nutricional. Además, se recomienda el ejercicio físico regular como parte central de las modificaciones del estilo de vida, así como la contraindicación del consumo de alcohol y el hábito de fumar.

En la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria de los Estados Unidos, las embarazadas tenían significativamente menos probabilidades de recibir asesoramiento sobre dieta y ejercicio que las no embarazadas (17,9% frente a 22,6%)³⁰. Un metaanálisis con más de 12000 pacientes realizado por Rogozinska et al. demostró que la implementación de una intervención nutricional o de actividad física conducía a una disminución estadísticamente significativa del aumento de peso durante el embarazo, y que el impacto incluso de una pequeña reducción en la ganancia de peso (0,7 kg) es beneficioso^{31,32}.

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia debe considerarse que los valores de TG normales no están definidos para cada trimestre del embarazo, si bien sus rangos han sido estudiados en diferentes poblaciones y que se considera que los mismos no deberían exceder los 250 mg/dl^{33,34,35}. Teniendo en cuenta esta limitación, se recomienda que frente a valores mayores a 250 mg/dl se deben intensificar los cambios en el estilo de vida³⁶.

Al recomendar el control de la ingesta de lípidos dietarios por hipertrigliceridemia materna, debe considerarse que los TG no solo provienen de la dieta, sino también de la producción endógena a partir de lípidos e hidratos de carbono como sustratos. Por lo tanto, es crucial evitar el exceso de ingesta calórica y que la dieta sea reducida en grasas y aporte alimentos con bajo índice glucémico^{33,34}.

Se recomienda una dieta baja en grasas para disminuir el riesgo de pancreatitis, particularmente cuando los niveles de TG son >500 mg/dL. Las intervenciones dietéticas también tienen beneficios más allá de la reducción del C-LDL debido a sus efectos sobre los parámetros placentarios. Una dieta baja en colesterol y grasas saturadas en un ensayo de 290 pacientes embarazadas condujo a una disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, es decir, hubo una disminución de la resistencia vascular; esto es relevante ya que el aumento de la resistencia vascular se asocia con resultados adversos del embarazo, como preeclampsia, parto prematuro y bebés pequeños para la edad gestacional^{37,38}.

En embarazadas con diabetes

Cuando la embarazada con DM tiene dislipemia, se presentan múltiples desafíos ya que deberá sumarse como objetivo el control de la hipertrigliceridemia y/o de la colesterolemia materna al abordaje nutricional vinculado al adecuado control de la glucemia y a los requerimientos nutricionales propios del embarazo, objetivos necesarios para el apropiado desarrollo del feto a fin de reducir las complicaciones perinatales maternas y del neonato, y para prevenir la programación intrauterina de patologías en la vida adulta de la descendencia^{39,40,41}.

La intervención dietaria es un pilar en las pacientes embarazadas con DM y dislipidemia, sin embargo, no existen guías específicas para el abordaje nutricional de este grupo de pacientes, y se brindan recomendaciones basadas en la bibliografía existente en el tema y guías de nutrición de diferentes sociedades nacionales e internacionales para embarazadas, pacientes con DM y pacientes con dislipemias.

En la gestante con DM y en ausencia de hiperlipidemia se recomienda entre 20 y 35% del contenido graso en la dieta, mientras que en presencia de hiperlipidemia se aconseja reducir la ingesta grasa a un 15%-20%, pero no menos del 15% de la ingesta calórica recomendada acorde al IMC^{39,42}. Esta ingesta calórica recomendada varía según el trimestre de embarazo: en el primer trimestre se prescriben por día 35 kilocalorías (kcal) por kilogramo de peso corporal ideal pregestacional, y se agrega un promedio de al menos 300 kcal/día a partir del segundo y tercer trimestre del embarazo^{43,54}.

En cuanto al tipo de grasas, en ausencia de hiperlipidemia, se recomienda incluir hasta un 10% de ácidos grasos saturados, mientras que en caso

de hiperlipidemia se sugiere reducir la ingesta de lípidos saturados, mantener la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids*, MUFAs), y no descuidar el aporte de ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*, PUFAs) recomendado en la gestación: omega 6: 5-9% y de PUFAs omega 3: 0,5-1% alfa linolénico + 200-300 mg ácido eicosapentaenoico (EPA) y DHA, sin cambios establecidos en función del trimestre de embarazo^{9,44}. El aporte de EPA-DHA es necesario ya que la conversión endógena de ácido alfa linolénico a DHA es producto de la acción de las enzimas delta 6 y delta 5 desaturasas (enzimas insulino dependientes). La ingesta recomendada se puede lograr ingiriendo pescado de aguas frías dos veces por semana (atún, salmón, caballa, sardina). Los PUFAs de la serie omega 3 son importantes para el desarrollo del sistema visual, inmune y neurocognitivo durante el desarrollo del feto y en los primeros 1000 días de vida^{45,46}.

Al consumir aceites ricos en PUFAs se recomienda considerar hacerlo sin cocinarlos, ya que los PUFAs son lábiles y altamente susceptibles a la oxidación⁴⁷. Hay opciones sencillas y económicas como el consumo de palta, semillas y frutos secos como maní que permiten aportar PUFAs en alimentos sin cocción.

Si bien aún no hay recomendaciones específicas del consumo de MUFAS (ácido oleico, omega 9) en la gestación, debe considerarse que el mismo es la base de la dieta mediterránea, con comprobados efectos antioxidantes, antiinflamatorios, y beneficios para la salud metabólica y cardiovascular⁴⁸. El ácido oleico es el componente mayoritario del aceite de oliva extra virgen, aceite cuyo consumo, especialmente sin cocinar, es importante para reducir la oxidación de los PUFAs, además de tener efectos antioxidantes y antiinflamatorios a nivel placentario⁴⁹⁻⁵¹.

En forma paralela a la reducción de la ingesta de grasas, se recomienda realizar actividad física moderada (30 minutos por día), y mantener la adecuada ganancia de peso corporal, parámetros vinculados en forma directa con el control de la hipertrigliceridemia y la insulinoresistencia⁴⁵.

Tratamiento farmacológico Suplementos de omega 3

Dado el mayor riesgo de complicaciones y pancreatitis con niveles de TG mayores a 500 mg/dl, con estos valores se recomienda iniciar la suplementación con PUFAS omega 3³⁶.

Los ácidos grasos omega 3 pueden suplementarse en forma segura durante el embarazo⁵². Se aconseja considerar el empleo de cápsulas de PUFAs omega 3, en dosis de 1 g a 2,7 g/día DHA-EPA, a utilizar en el segundo y tercer trimestre del embarazo^{43,45,53}.

Los ácidos grasos omega 3 reducen los TG entre un 20% y un 30%, y disminuyen ligeramente el C-no-HDL y la apolipoproteína B. Su actividad depende de la dosis y de los valores basales de las fracciones lipídicas^{54,55}. Tienen el potencial (con dosis elevadas de al menos 2 a 4 g/día) de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que se demostró en grandes ensayos (VITAL, ASCEND y REDUCE-IT)⁵⁶⁻⁵⁸.

Además de reducir los TG, se verificó que los ácidos grasos omega 3 utilizados durante el embarazo reducen el parto prematuro <37 semanas (13,4 % frente a 11,9%; riesgo relativo (RR) 0,89; IC 95%: 0,81-0,97), nacimiento prematuro <34 semanas (4,6% frente a 2,7%; RR 0,58; IC 95%: 0,44 a 0,77), muerte perinatal (RR 0,75; IC 95%: 0,54 a 1,03), bebés con bajo peso al nacer (15,6% frente a 14%; RR 0,90; IC 95% 0,82-0,99), pero aumentó numéricamente el riesgo de bebés grandes en gestación (RR 1,15; IC 95% 0,97-1,36)⁵⁹.

Secuestradores de ácidos biliares

Los secuestradores de ácidos biliares (*bile acid sequestrants*, BAS), como la colestiramina, colestipol y colesevelam, funcionan al interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares al unirse a ellos en el intestino, lo que provoca su excreción excesiva en las heces. Esto lleva a una mayor síntesis del colesterol en el hígado, seguido de un aumento en los receptores de C-LDL y, finalmente, a una reducción en los niveles de CT y C-LDL.

El efecto de los BAS varía según la dosis. Aunque pueden reducir el C-LDL en un 20-30% cuando se usan como monoterapia, su efecto es aún mayor cuando se combinan con estatinas, con una reducción adicional de aproximadamente el 10%. Sin embargo, su efecto sobre los TG es limitado y pueden elevarlos, por lo que se contraindican en personas con hipertrigliceridemia grave y deben usarse junto con una dieta adecuada.

A pesar de su eficacia en la reducción de la progresión de la aterosclerosis, los BAS pueden estar asociados con efectos adversos como estreñimiento, dolor abdominal y pérdida del apetito, que pueden agravarse durante el embarazo. Además, pueden interferir con la absorción de vitaminas li-

posolubles, como la vitamina K, lo que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral neonatal, por lo que podría ser necesaria una suplementación adecuada. A fin de evitar la reducción de la absorción de otros medicamentos, se recomienda tomar las resinas de intercambio iónico varias horas antes o después de otros medicamentos. Entre los BAS, el colesevelam parece ser el mejor tolerado^{10,27}.

Si bien los BAS parecieran ser fármacos hipolipemiantes seguros durante el embarazo, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) sugiere no utilizar colestiramina en el embarazo ni en el período de lactancia debido a que no existen estudios adecuados y correctamente controlados en esta población⁶⁰. Además, la adherencia al tratamiento puede ser deficiente por los efectos adversos y se requiere una atención especial para garantizar la seguridad tanto de la madre como del feto⁶¹.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico (niacina) inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, reduciendo así la síntesis de ácidos grasos libres (AGL) y su entrada al hígado. Esto conduce a una reducción de la cantidad de ácidos grasos libres suministrada al hígado y, por lo tanto, a la producción de VLDL. La síntesis reducida de VLDL a su vez conduce a una producción reducida de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Además, la niacina inhibe directamente la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 hepática (DGAT2), la enzima clave en la síntesis de TG, y aumenta la síntesis de Apo A1 en el hígado, lo que lleva a un aumento en la concentración de C-HDL. El ácido nicotínico en una dosis de 2 g/día reduce la concentración de C-LDL en aproximadamente un 15-18%, TG en un 20-40% y Lp(a) en un 30%, además de aumentar la concentración de C-HDL en un 25%³³. El ácido nicotínico se ha asociado con malformaciones en estudios en animales y clasificados en la categoría C de la *Food and Drug Administration* (FDA) y de la *Pregnant and Lactation Labeling Rule* (PLLR)¹⁴. No se aconseja su uso durante el embarazo ni en la lactancia².

Fibratos

Según las directrices actuales, no existen datos humanos suficientes que respalden el uso de fibratos. Como resultado, no se recomienda el uso de estos medicamentos durante el embarazo y las pautas de la ESC para 2018 establecen explícitamente que solo deben considerarse cuando los

beneficios superen claramente los riesgos. Los estudios en animales con fenofibrato demostraron varias complicaciones como retraso en el parto, reducción del peso al nacer, aumento de la pérdida posimplantación, anomalías esqueléticas y viscerales, abortos y muertes fetales⁶². La declaración científica de la *American Heart Association* (AHA) sobre aspectos cardiovasculares en el cuidado de pacientes embarazadas propone la consideración del fenofibrato o gemfibrozil en el segundo trimestre si los TG son >500 mg/dl a pesar de las modificaciones del estilo de vida⁶³. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) establece que las pacientes embarazadas con antecedentes de pancreatitis pueden beneficiarse con el uso de fenofibrato cuando los niveles de TG son >1000 mg/dl⁶⁴. El uso de fibratos durante el segundo trimestre se realiza después de que se produce la embriogénesis, lo que reduce el riesgo.

Estatinas

En los últimos años existe un incremento en la prescripción de estatinas en mujeres en edad fértil debido a un aumento de la obesidad, la inactividad física, la DM2, el consumo elevado de alimentos ricos en grasas y un mayor diagnóstico de hiperlipemias familiares. Además, se estima que la mitad de los embarazos no se planifica. Por todo esto, es fácil pensar que algunas mujeres han iniciado su embarazo expuestas al tratamiento con estatinas.

En estudios de series de casos, estudios de cohortes, estudios basados en registros y varias revisiones sistemáticas se pudo comprobar que la prevalencia de anomalías congénitas en madres expuestas a estatinas fue similar a la prevalencia en el resto de población gestante en los grupos control^{65,66}. En contraste con los primeros estudios de casos, la mayoría de estos estudios son estudios controlados para factores de confusión como la DM y la obesidad que por sí mismas se asocian a mayor teratogénesis.

Respecto de otras complicaciones, como el parto prematuro, la muerte fetal o el aborto espontáneo en el primer trimestre de embarazo, el pequeño número de pacientes incluido en los estudios dificulta llegar a alguna conclusión. Pero un amplio estudio británico basado en un registro de datos de medicina de atención primaria mostró una mayor proporción de embarazos que finalizó en aborto⁶⁷.

Las estatinas se consideraban un medicamento de categoría X por la FDA, lo que indica que el riesgo demostrado de que estos fármacos causen defectos

de nacimiento superó sus beneficios. Sin embargo, en julio de 2021, la FDA retiró esta recomendación⁶⁸.

Antes de este cambio, la FDA recomendaba discontinuar las estatinas desde la concepción hasta el final de la lactancia. En los casos en los que la dislipidemia no es grave, la interrupción de su utilización puede no conferir riesgo adicional alguno. Sin embargo, en mujeres con hipercolesterolemia familiar, además del riesgo materno, los elevados niveles de colesterol aumentan el riesgo de trombosis e infarto de las arterias espiraladas uteroplacentarias y, como consecuencia, de insuficiencia placentaria y compromiso fetal. En función de esta recomendación, la duración de la interrupción de la toma de estatinas puede ser sustancial.

En un estudio con más de 100 mujeres con hipercolesterolemia familiar realizado en Noruega y en los Países Bajos, el tiempo medio sin estatinas fue de más de 2 años para cada embarazo⁶⁹. Y considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, y continuar con la lactancia materna junto con la introducción de alimentos complementarios después de este período, el impacto real de la interrupción de las estatinas durante el período de gestación puede ser incluso mayor de 2 años. Además, muchas mujeres que toman estatinas pueden desear tener más de un hijo, lo que puede prolongar el período de tiempo sin estatinas durante más de 5 años a lo largo de su período reproductivo, con el riesgo materno que esa conducta podría acarrear.

En este contexto, el cambio de posición de la FDA puede tener un impacto sustancial en la salud reproductiva. No obstante, la nueva recomendación es bastante vaga, ya que establece que muchas embarazadas deberían suspender las estatinas, y que la toma de decisiones sea compartida entre el médico y la paciente, sopesando los riesgos y los beneficios. La FDA considera que el uso de estatinas en el período de programación del embarazo sería seguro. Este cambio puede tener un impacto importante en el 10-20% de las parejas que se encuentran bajo tratamiento por infertilidad, en las cuales el período preconcepcional puede ser considerablemente largo. También tendría impacto en aquellas mujeres con enfermedad cardiovascular conocida, que estén intentando quedar embarazadas, ya que los datos de la literatura demostraron que el beneficio del uso de estatinas se puede percibir incluso con su uso por períodos inferiores a 4 meses en personas de alto riesgo.

Este cambio de concepto vertido por la FDA podría deberse a que la guía anterior basada en el riesgo fetal relacionado con las estatinas se desarrolló a partir de datos obtenidos de estudios experimentales con animales, con dosis mucho más altas que las habitualmente utilizadas en humanos⁷⁰.

Hay que tener en cuenta que, cuando se habla genéricamente de estatinas, nos referimos a un grupo de fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción, pero características farmacocinéticas diferentes. Esas diferencias podrían determinar distinto comportamiento en cuanto a la capacidad de atravesar la placenta, alcanzar el compartimiento fetal y como consecuencia generar algún riesgo. Al respecto, Edison et al. publicaron un estudio evaluando los reportes de la FDA de 70 exposiciones a estatinas en el primer trimestre que puso de manifiesto patrones que sugieren una posible relación de complicaciones como malformaciones congénitas, retardo de crecimiento intrauterino y muerte intraútero con estatinas lipofílicas, especialmente simvastatina, lovastatina y atorvastatina⁷⁰. Sin embargo, dado que este estudio está constituido por una serie de casos no controlado y de bajo número, no se puede inferir causalidad.

Un estudio observacional más reciente no ha demostrado una asociación de las estatinas con mayor riesgo de malformaciones fetales, pero sí una asociación con bajo peso al nacer y parto prematuro⁷¹. Se encontraron datos similares en un metaanálisis de cinco estudios de cohortes publicados recientemente⁷². Dado que el uso de estatinas se ha asociado con un mayor número de comorbilidades, es posible que estas complicaciones se relacionen con la presencia de las comorbilidades coexistentes, más que a las estatinas en sí mismas. A pesar de ello, las potenciales complicaciones del uso de estatinas hacen que la discusión sobre los riesgos y los beneficios sea la mejor estrategia.

Como efectos beneficiosos, varios estudios evaluaron el uso de estatinas en la prevención de la preeclampsia. La razón principal de estos estudios es que las estatinas podrían revertir el desequilibrio de los factores pro y antiangiogénicos que preceden a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, y también su efecto pleiotrópico de mejorar la función endotelial y favorecer el flujo uteroplacentario, importantes en la prevención y el tratamiento de la preeclampsia. A pesar de esto, el efecto de las estatinas es controversial.

La más estudiada ha sido la pravastatina, con resultados muy discordantes. Si bien pequeños estudios han sugerido efectos beneficiosos, trabajos aleatorios recientes han sugerido lo contrario⁷². Se necesitan, por lo tanto, estudios adicionales para definir mejor a aquellas pacientes que se beneficiarían más con el uso de estatinas, así como el mejor momento para iniciar el tratamiento durante el embarazo, y definir la dosis más adecuada. Hasta entonces, el beneficio de las estatinas en estos escenarios debe considerarse incierto.

La decisión de la FDA puede tener otras consecuencias. La principal consiste en los ensayos clínicos con mujeres en los períodos preconcepcional, gestacional y de lactancia. Estos estudios van más allá de los efectos cardiovasculares conocidos. Un estudio publicado este año evaluó el impacto de las estatinas sobre los resultados de la fertilización *in vitro* en pacientes con dislipidemia e infertilidad. A pesar de importantes limitaciones, el estudio sugiere que la pravastatina mejoró estos resultados en la población estudiada⁷³.

De momento, la flexibilización en el uso de estatinas en el período previo a la concepción y durante el embarazo tendrá un fuerte impacto en la práctica clínica habitual en mujeres en edad fértil, con alto riesgo cardiovascular y aterosclerosis establecida, que busquen quedar embarazadas. Se sugiere que ante la necesidad de utilizarlas, se prefieran estatinas hidrofílicas por su menor capacidad de transferencia placentaria.

Ezetimiba

Existen pocos datos sobre el efecto teratógeno de la ezetimiba. Se ha asociado con malformaciones en estudios animales y clasificada en la categoría C de la FDA y de la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR). No se aconseja su uso durante el embarazo ni en la lactancia.

Inhibidores PCSK9

Alicorunab y evolocumab

Son anticuerpos monoclonales humanizados que se administran por vía inyectable e inhiben la acción de la PCSK9.

La PCSK9 se une a los receptores LDL y promueve su degradación. Al inhibir la acción de esta enzima, aumentan el LDL receptor (LDL-R) en el hígado y favorecen el secuestro de LDL circulante.

Los ensayos clínicos demostraron una disminución del LDL del 35% y 60% mayor que el placebo. Reducen los TG un 10-15%; se postula que

la reducción se produce vía aumento *uptake* de los TG vía receptor de LDL-R, aumentan un 5% a un 10% el C-HDL y reducen la Lp(a) 25-30%^{74,75}.

Su rol en el embarazo no está claro. Existen algunos reportes de casos en pacientes con hipercolesterolemia familiar donde no se han demostrado efectos adversos ni en la madre ni en el feto⁷⁶.

Los anticuerpos monoclonales raramente cruzan la placenta en el primer trimestre, pero sí pueden cruzarla en el segundo y tercer trimestre por lo cual su uso en el embarazo hasta la fecha no está indicado. En estudios de reproducción animal, no se presentaron efectos en el embarazo ni en el desarrollo de recién nacidos cuando se administró evolocumab a monos en forma subcutánea desde organogénesis hasta el parto con niveles de exposición hasta 12 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada. Si se observaron concentraciones séricas de evolocumab medibles en los monos infantes en el nacimiento a niveles comparables al suero materno, indicando que atraviesa la barrera placentaria.

Otros fármacos hipolipemiantes

La evidencia sobre el uso de ácido bempedoico y lomitapida durante el embarazo es limitada y se basa principalmente en estudios preclínicos en animales, ya que no hay datos adecuados y bien controlados en embarazadas.

El ácido bempedoico, por la escasa información disponible, está contraindicado en el embarazo. No hay datos sobre su uso en embarazadas para evaluar el riesgo de resultados adversos maternos o fetales. Y aunque los estudios de reproducción animal no mostraron teratogenicidad, según su mecanismo de acción podría causar daño fetal^{77,78}.

En cuanto a la lomitapida, los estudios en animales demostraron toxicidad materna y malformaciones fetales a exposiciones que van desde menos de la exposición humana en la dosis máxima recomendada. Las malformaciones fetales observadas incluyeron hernia umbilical, extremidades rotadas o cortas, y paladar hendido, entre otras. Debido a estos hallazgos, se recomienda realizar una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con lomitapida dado que está contraindicada durante el embarazo⁷⁷.

Aféresis

Su primera indicación en el embarazo data de 1963 cuando se usaba para la prevención de la anemia hemolítica en el recién nacido. Desde dicha fe-

cha, la aféresis se empleó en diversas patologías durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia sobre su uso en la hipertrigliceridemia y el embarazo se basa en estudios no randomizados, serie de casos, por lo cual la calidad de la evidencia es baja. Se reserva para casos severos y refractarios a otros tratamientos. Su uso está limitado por su alto costo⁷⁹. Además de reducir los TG, la plasmaféresis disminuye las citocinas inflamatorias y podría aportar desde el suero, LPL o apolipoproteínas.

Dentro de esta técnica se puede contar con la doble filtración o filtración en cascada, donde un primer filtro separa el plasma, haciendo pasar posteriormente este plasma por un segundo filtro con menor tamaño de poro. El volumen del plasma removido es alto, por lo que es necesario reponer el volumen eliminado con líquidos de reemplazo (soluciones cristaloides o coloides). Para su utilización se recomienda la colocación de catéter venoso central y anticoagulación con heparina.

Se describe una disminución del 60% al 70% del valor de los TG en cada sesión de aféresis⁸⁰. No obstante, el efecto es transitorio por lo cual es un tratamiento útil en la urgencia⁸¹. Si bien no existe consenso con qué nivel de TG debe indicarse, en general no es efectiva con TG menores de 1000 g/dl⁷⁹.

Sus indicaciones incluyen:

- Pacientes con pancreatitis hipertrigliceridémi- ca. Es una entidad rara, pero con alta mortalidad materna y fetal. Requiere rápido descenso de los TG. La plasmaféresis ha sido eficaz en casos reportados y se ha recomendado en las últimas guías de aféresis para el rápido descenso de los TG^{82,83}.
- Pacientes asintomáticas con hipertrigliceride- mias muy severas cuando la terapia farmacoló- gica no ha logrado disminuir el valor de los TG a valores en rango de seguridad.
- Hipercolesterolemia familiar hetero u homo- cigota. En estos casos el embarazo induce una exacerbación de la hipercolesterolemia que difícil- mente pueda manejarse con fármacos^{6,84}.

Como reacciones adversas, se mencionan hi- potensión materna que puede causar distrés fetal, anemia e infecciones en el sitio de la venopunción.

CONCLUSIONES

El manejo de los lípidos durante el embarazo representa un desafío clínico por los cambios fisi- ológicos propios de la gestación y la falta de valores de referencia claramente establecidos. Si bien es- tos aumentos lipídicos cumplen funciones esen- ciales para el desarrollo fetal, pueden acentuarse

en presencia de obesidad, DM u otras condiciones, incrementando el riesgo materno-fetal. Las opciones terapéuticas, especialmente farmacológicas, son limitadas durante este período, por lo que el manejo debe centrarse principalmente en las intervenciones nutricionales. En este contexto, un enfoque multidisciplinario y personalizado resulta clave para lograr un equilibrio entre el beneficio clínico y la seguridad durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Song X, Chen L, Zhang S, Liu Y, Wei J, Wang T, et al. Gestational diabetes mellitus and high triglyceride levels mediate the association between pre-pregnancy overweight/obesity and macrosomia: A prospective cohort study in central China. *Nutrients* 2022 Aug 16;14(16):3347.
- Kaur G, Gulati M. Considerations for treatment of lipid disorders during pregnancy and breastfeeding. *Prog Cardiovasc Dis* 2022 Nov;75:33-9.
- Arbib N, Pfeffer-Gik T, Sneh-Arbib O, Krispin E, Rosenblat O, Hadar E. The pre-gestational triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with adverse perinatal outcomes. A retrospective cohort analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Mar;148(3):375-80.
- Shi P, Tang J, Yin X. Association between second and third trimester maternal lipid profiles and adverse perinatal outcomes among women with GDM and non-GDM: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023 May 5;23(1):318.
- Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dyslipemias and pregnancy, an update. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33(1):41-52.
- Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. *Clin Investig Arterioscler* 2024 Jul;36(4):243-66.
- Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters van Lennep JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol* 2024 Jun 1;35(3):133-40.
- Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Jun;45(1):27-35.
- Gorban de Lapertosa S, Alvaríñas J, Elgart JF, Salzberg S, Gagliardino JJ, EduGest group. The triad macrosomia, obesity, and hypertriglyceridemia in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Jul;36(5):e3302.
- Bashir M, Navti O, Ahmed B, Konje J. Hyperlipidemia and severe hypertriglyceridaemia in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist* 2023;25:196-209.
- Cantin C, Fuenzalida B, Leiva A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation. *Placenta* 2020 May;94:26-33.
- Wan Y, Chen Y, Wu X, Yin A, Tian F, Zhang H, et al. Mediation effect of maternal triglyceride and fasting glucose level on the relationship between maternal overweight/ obesity and fetal growth: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023 Jun 16;23(1):449.
- Skytte HN, Roland MCP, Christensen JJ, Holven KB, Lekva T, Gunnes N, et al. Maternal metabolic profiling across body mass index groups. An exploratory longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024 Mar;103(3):540-50.
- Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preeclampsia. *J Clin Lipidol* 2022 May;16(3):253-60.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Nov;201(5):482.e1-8.
- Aguilar-Cordero MJ, Baena-García L, Sánchez-López AM, Guisado-Barrilao R, Hermoso-Rodríguez E, Mur-Villar N, et al. Triglyceride levels as a risk factor during pregnancy; Biological modeling; Systematic review. *Nutr Hosp* 2015 Aug 1;32(2):517-27.
- Lee KK, Raja EA, Lee AJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Norman JE, et al. Maternal obesity during pregnancy associates with premature mortality and major cardiovascular events in later life. *Hypertension* 2015 Nov;66(5):938-44.
- Magnussen EB, Vatten LJ, Mykkestad K, Salvesen KÅ, Romundstad PR. Cardiovascular risk factors prior to conception and the length of pregnancy: population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jun;204(6):526.e1-8.
- Jiang S, Jiang J, Xu H, Wang S, Liu Z, Li M, et al. Maternal dyslipidemia during pregnancy may increase the risk of preterm birth: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017 Feb;56(1):9-15.
- Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004 Jul;17(7):574-81.
- Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clin Investig Arterioscler* 2016 Sep;28(5):232-44.
- Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 Sep;31(9):1858-63.
- Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009 Dec 7;15(45):5641-6.
- Mañas-García MD, Marchán-Carranza E, Galiana-Gómez Del Pulgar J, Fernández de Bobadilla Pascual B. *Clin Investig Arterioscler* 2017 Nov;29(6):275-7.
- Cruciat G, Nemeti G, Goidescu I, Anitan S, Florian A. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis* 2020 Jan 4;19(1):2.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15(1):2431.
- Lewek J, Banach M. Dyslipidemia management in pregnancy: Why is it not covered in the guidelines? *Curr Atheroscler Rep* 2022 Jul;24(7):547-56.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS. PCNA guideline on the management of blood cholesterol. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;139(25):e1046-e181.
- Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists. A presidential advisory from the American heart association and the American college of obstetricians and gynecologists. *Circulation* 2018 Jun 12;137(24):e843-52.
- Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. US provider-reported diet and physical activity counseling to pregnant and non-pregnant women of childbearing age during preventive care visits. *Matern Child Health J* 2014 Sep;18(7):1610-8.
- Knight M, Foster C. Diet and exercise in pregnancy. *BMJ* 2017 Jul 19;358:j3283.
- International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 2017 Jul 19;358:j3119.

33. Bashir M, Navti OB, Ahmed B, Konje JC. Hyperlipidaemia and severe hypertriglyceridaemia in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2023 Jul;25(3):196-209.
34. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015 Nov;9(6 Suppl):S1-122.e1.
35. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Safflas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015 Apr;122(5):643-51.
36. Gupta M, Liti B, Barrett C, Thompson PD, Fernandez AB. Prevention and management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: a systematic review. *Am J Med* 2022 Jun;135(6):709-14.
37. Tan SYT, Teh SP, Kaushik M, Yong TT, Durai S, Tien CJC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: case review on the role of therapeutic plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021 May 1;2021.
38. Khoury J, Haugen G, Tonstad S, Frøslie KF, Henriksen T. Effect of a cholesterol-lowering diet during pregnancy on maternal and fetal Doppler velocimetry: the CARRDIP study. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Jun;196(6):549.e1-7.
39. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Aug;97(8):2589-96.
40. Mulder J, Kusters DM, Van Lennep R, Hutten JE. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Current opinion in Lipidology* 2024; 35(3):133-140.
41. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem*. 2013;20(18):2338-50.
42. de Lapertosa SG. Consideraciones nutricionales en diabetes pregestacional, gestacional y lactancia. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2017 May 7;7:96-104.
43. Publicado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Granada. España; 2012.
44. Sioen I, van Lieshout L, Eilander A, Fleith M, Lohner S, Szommer A, et al. Systematic review on N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acid intake in European countries in light of the current recommendations focus on specific population groups. *Ann Nutr Metab* 2017 Feb 11;70(1):39-50.
45. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconceptual, and maternal nutrition: "Think Nutrition First" #. *Int J Gynaecol Obstet* 2015 Oct;131:S213.
46. Jiang Y, Chen Y, Wei L, Zhang H, Zhang J, Zhou X, et al. DHA supplementation and pregnancy complications. *J Transl Med* 2023 Jun 17;21(1):394.
47. Leung KS, Galano JM, Durand T, Lee JCY. Profiling of omega-polyunsaturated fatty acids and their oxidized products in salmon after different cooking methods. *Antioxidants (Basel)* 2018 Jul 24;7(8).
48. Lacatusu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofrescu A, Mihai BM. The Mediterranean diet: from an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Mar 15;16(6):942.
49. Piroddi M, Albini A, Fabiani R, Giovannelli L, Luceri C, Natella F, et al. Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: a review. *Biofactors* 2017 Jan 2;43(1):17-41.
50. Ribot G, Diaz D, Fazio E, Gómez MV, Fornes HL, Macchi D. An extra virgin olive oil-enriched diet improves maternal, placental, and cord blood parameters in GDM pregnancies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(8):e3349.
51. Ribot G, Diaz D, Fazio E, Gómez MV, Careaga HL, Maier V. Metabolic and molecular effects of dietary extra virgin olive oil in blood and placenta of women with GDM. *Frontiers in Endocrinology* 2023;14.
52. Nordgren TM, Lyden E, Berry A, Hanson A. Omega-3 fatty acid intake of pregnant women and women of childbearing age in the United States: potential for deficiency? *Nutrients*. *Nutrients* 2017;9(3).
53. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021 Jan;34(1):124-36.
54. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008 Jun;87(6):1981S-90S.
55. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008 May;9(7):1237-48.
56. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
57. Group A, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes. *N Engl J Med* 2018;379(16):1540-50.
58. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):23-32.
59. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Libr* 2018 Nov 15;2018(11).
60. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clin Investig Arterioscler* 2021 Jan;33(1):41-52.
61. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbus K, et al. PoLA/CFPI/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci* 2021 Nov 8;17(6):1447-547.
62. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis* 2021;336:1-11.
63. Drugs.com. Medicine use during pregnancy or breastfeeding. Disponible en: www.drugs.com/pregnancy/ (consultado noviembre 2024).
64. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2020 Jun 9;141(23):e884-903.
65. Bateman BT, Hernández-Díaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015;350.
66. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Jun;214(6):720.e1-720.e17.
67. McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017 Jul;26(7):843-52.
68. Food and Drug Administration (FDA). Requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy (consultado noviembre 2024).
69. Klevmoen M, Bogsrud MP, Retterstøl K, Svilaas T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, et al. Loss of statin treatment years during pregnancy and breastfeeding periods in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021 Oct;335:8-15.

70. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004 Dec 15;131(3):287-98.
71. Chang J, Chen Y, et al Perinatal outcome after statins exposure during pregnancy. *Jama Network Open* 2021;(4).
72. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022 Sep;88(9):3962-76.
73. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9):670-9.
74. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015 Jun;169(6):906-15.e13.
75. Blom DJ, Hala T, Bolognese M. for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
76. Suzuki T, Tsurane K, Umemoto T, Sasano T, Ushiki E, Fudono A, et al. PCSK9 inhibitor use during pregnancy in a case of familial hypercholesterolemia complicated with coronary artery disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2024 Jan;50(1):128-32.
77. Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Toth PP, Banach M. Dyslipidaemia management in pregnant patients: a 2024 update. *Eur Heart J Open*. 2024 May;4(3):oeae032.
78. Wild R, Feingold KR. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels. In: *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
79. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013 May;287(5):839-43.
80. Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavaría A. Plasmapheresis in the hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a community hospital's experience. *J Clin Apher* 2010;25:229-34.
81. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012 Jun;7(S1):7-14.
82. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013 May;287(5):839-43.
83. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquí NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023 Apr;38(2):77-278.
84. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol* 2021 Dec 1;32(6):370-7.

ACTUALIZACIÓN

Péptido C. Estado actual de su medición

C-peptide. Current status of its measurement

Isabel Cristina Llanos¹, María del Carmen Maselli², Silvina Noemí Valdez³

RESUMEN

El péptido C se forma junto con la insulina en las células β del páncreas por el clivaje enzimático de la proinsulina. Ambos se liberan en cantidades equimolares en la sangre, pero el péptido C tiene una vida media más larga (20-30 minutos), lo que lo convierte en un marcador más confiable que la insulina para la producción endógena de la misma y sirve además para evaluar la función pancreática por su estabilidad. Su medición puede realizarse en sangre o en orina, y es importante considerar factores de variación como la función renal al interpretar los resultados. Aunque el péptido C es una herramienta valiosa en la endocrinología y la investigación clínica, su determinación hasta el momento no es de rutina en la práctica clínica diaria hasta que no se concluya el proceso de estandarización de los métodos utilizados.

Palabras clave: péptido C; diabetes mellitus; diagnóstico; seguimiento.

ABSTRACT

C-peptide is formed together with insulin in the β -cells of the pancreas by enzymatic cleavage of proinsulin. Both are released in equimolar amounts into the blood, but C-peptide has a longer half-life (20-30 minutes), which makes it a more reliable marker than insulin for endogenous insulin production and also to assess pancreatic function because of its stability. Its measurement can be performed in blood or urine, and it is important to consider variation factors such as renal function when interpreting the results. Although C-peptide is a valuable tool in endocrinology and clinical research, its determination is not routine in daily clinical practice until the process of standardization of the methods used is completed.

Key words: C-peptide; diagnosis; diabetes mellitus; follow-up.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (172-175)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (172-175)

¹ Magíster en Investigación en Ciencias de la Salud, Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Hospital A. I. de Llano. Corrientes Capital, Argentina

² Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), exbioquímica e Investigadora del Laboratorio Hospital de Clínicas J. F. de San Martín (UBA), exdocente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora Adjunta, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Investigadora Independiente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Isabel Cristina Llanos

E-mail: babyllanos1296@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 19/5/2025

Fecha de trabajo aceptado: 24/7/2025

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

INTRODUCCIÓN

En las células β del páncreas, la proinsulina se convierte en insulina y péptido C mediante un proceso de clivaje enzimático, y ambos se almacenan en las vesículas secretoras. Cuando estas células son estimuladas por la glucosa u otros agentes secretagogos, liberan insulina y péptido C en cantidades equimolares hacia la circulación sanguínea. Aproximadamente la mitad de la insulina liberada es rápidamente captada por el hígado para su metabolización, mientras que la depuración hepática del péptido C es mínima^{1,2}.

En individuos con función renal normal, la mayor parte del péptido C es metabolizado en los riñones, siendo eliminado en un 5% a 10% sin cambios por la orina. La insulina presenta una tasa de metabolización variable, ya que depende de múltiples procesos metabólicos, lo que resulta en grandes fluctuaciones en su nivel plasmático. Su vida media es de aproximadamente de 3 a 5 minutos. En contraste, la concentración del péptido C en la circulación permanece más estable con una vida media de 20-30 minutos, lo que lo convierte en una medida más constante y confiable de la secreción pancreática de insulina^{3,4}.

El péptido C, al ser liberado junto con la insulina, se ha establecido como una herramienta valiosa en el campo de la endocrinología y el manejo de la diabetes mellitus (DM). La determinación puede realizarse tanto en sangre como en orina, y es importante para el diagnóstico y el manejo de las condiciones relacionadas con la función pancreática y la producción de insulina. Permite diferenciar hipoglucemias no diabéticas y detectar patologías como el insulinoma, un raro tumor neuroendocrino del páncreas que hipersecreta insulina³.

Existen varios métodos de laboratorio para medir el péptido C. Aunque el proceso de estandarización ha progresado más que en la determinación de la insulinemia, todavía existen variaciones significativas en los resultados obtenidos por diferentes laboratorios y métodos, lo que dificulta establecer valores de referencia consensuados para esta determinación.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta actualización son: destacar las ventajas de la medición del péptido C en comparación con la de la insulina; identificar los factores específicos que pueden influir en los

resultados de laboratorio; evaluar la utilidad de la determinación del péptido C en el estudio de terapias inmunomoduladoras; analizar el estado actual de la estandarización de los métodos utilizados para la medición del péptido C. En este sentido, se responderán las preguntas que figuran a continuación.

PREGUNTAS

¿Cuál es la utilidad de la medición del péptido C?

La determinación del péptido C es de utilidad en el diagnóstico de tipos específicos de DM, en el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, y en otras aplicaciones adicionales.

- *Diagnóstico de tipos específicos de DM.* En personas con DM, la medición del péptido C puede distinguir entre DM1 y DM2. En la DM1, enfermedad caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta, los niveles de péptido C son bajos o indetectables, mientras que en la DM2 los niveles pueden estar inicialmente elevados o no.

Aunque la diferenciación entre DM1 y DM2 puede realizarse a partir de la presentación clínica y la evolución posterior del paciente, la medición del péptido C es una herramienta útil para esta distinción. En particular, en individuos que presentan un fenotipo de DM2, pero que desarrollan cetoacidosis, los niveles de péptido C pueden proporcionar información valiosa sobre la producción endógena de insulina. Investigaciones recientes, como el estudio de Ahlqvist et al., han identificado subgrupos de DM de inicio en adultos con características clínicas únicas y patrones de progresión variados, destacando la heterogeneidad más allá de las clasificaciones tradicionales⁵.

- *Tratamiento y seguimiento.* En ensayos clínicos, el péptido C se utiliza como criterio de valoración en terapias inmunomoduladoras para la DM1, prediciendo la respuesta a tratamientos como el teplizumab. Asimismo, en el caso de tumores pancreáticos como los insulinomas, la determinación del péptido C es útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento posoperatorio, facilitando la localización del tumor y la respuesta al tratamiento.

- *Aplicaciones adicionales.* La medición del péptido C puede ser beneficiosa en la evaluación y el manejo de pacientes con hipoglucemia no diabética, contribuyendo al diagnóstico diferencial y a la planificación del tratamiento.

¿Qué ventajas presenta la medición del péptido C en comparación con la de insulina?

El péptido C se libera en la circulación sistémica en cantidades equimolares junto con la insulina, pero presenta la ventaja de evitar prácticamente la eliminación hepática, a diferencia de esta hormona. La mayor parte del péptido C es metabolizada en los riñones, lo que contribuye a su estabilidad en el plasma. Además, su vida media es significativamente más larga que la de la insulina, lo que permite que la concentración plasmática del péptido C sea una medida más confiable para evaluar la secreción pancreática de insulina^{3,7}.

¿Cómo puede verse afectada la interpretación de los niveles de péptido C en pacientes con insuficiencia renal?

El péptido C es filtrado por los riñones, pero a diferencia de muchas otras proteínas, no es reabsorbido en cantidades significativas por los túbulos renales. Esto implica que una parte del péptido C sea excretado sin cambios en la orina. En condiciones normales, aproximadamente entre el 5% y el 10% del péptido C se elimina de esta manera.

La interpretación de los niveles de péptido C en pacientes con insuficiencia renal requiere una comprensión detallada de cómo la función renal impacta en la fisiología y el manejo de este biomarcador. En estos pacientes, la capacidad de los riñones para filtrar y excretar el péptido C se ve comprometida. Esto puede llevar a un aumento del mismo en suero, lo que podría dar lugar a interpretaciones erróneas de los niveles séricos de este péptido. Debido a estas complicaciones, las pruebas del péptido C en orina no son recomendables en pacientes con insuficiencia renal⁴.

¿Qué rol cumple el péptido C en la evaluación de las terapias inmunomoduladoras en la DM1?

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos que evalúan cómo los niveles de péptido C pueden predecir la efectividad de nuevas terapias inmunomoduladoras, así como su posible utilización como biomarcador para identificar a pacientes que podrían beneficiarse con estas intervenciones. Además, se está investigando la relación entre los niveles de péptido C y las complicaciones a largo plazo de la DM1.

El teplizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD3, demostró retrasar la progresión de la DM1 en individuos de alto riesgo. Los estudios evidenciaron que los pacientes tratados con este inmunomodulador mantienen niveles más altos de péptido C en comparación con aquellos que no reciben este tratamiento, lo que sugiere una mayor producción de insulina y, por ende, una mejor respuesta a la terapia^{8,9}.

¿Cuáles son las limitaciones actuales en la estandarización de los métodos para la medición del péptido C?

En estos momentos existe una considerable variación de resultados entre los diferentes métodos de laboratorio para la medición de péptido C, lo que da lugar a discrepancias en los informes¹⁰.

A pesar que el proceso de estandarización ha sido aprobado y los materiales correspondientes están disponibles, los fabricantes de reactivos comerciales aún no han realizado los ajustes necesarios en la calibración de los diferentes métodos^{11,12}. En los estudios multicéntricos, es esencial que las mediciones del péptido C se efectúen en un único laboratorio y con el mismo método de análisis. Asimismo, en la práctica clínica, es importante que los médicos consideren las variaciones entre los diferentes métodos al evaluar y comparar los resultados provenientes de distintos laboratorios^{3,6}.

CONCLUSIONES

Las indicaciones se enfocan actualmente en destacar las ventajas de la medición del péptido C sobre la de insulina, identificar factores que afectan su medición y en evaluar su papel en las terapias inmunomoduladoras.

A pesar de su relevancia clínica, la medición del péptido C no se lleva a cabo de manera rutinaria. Aunque se han realizado avances en el proceso de estandarización, este aún no se ha implementado por completo lo que ha impedido alcanzar la comparabilidad en la medición de este analito a través de los diferentes métodos utilizados.

Con el progreso de la investigación y los esfuerzos hacia una estandarización más precisa, el péptido C tendrá el potencial de desempeñar un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos relacionados con la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 2020;39(107359):107359. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.015.
2. Steiner DF, Park S-Y, Støy J, Philipson LH, Bell GI. A brief perspective on insulin production. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl 4):189-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01106.x.
3. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8(3):475-87. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4.
4. Muzzio ML, Meroño T. Características y utilidad clínica de la medida del péptido C. *Bioquim Patol Clin* 2020;84(1):39-48. doi: 10.62073/bypc.v84i1.36.
5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):361-9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
6. Hörber S, Orth M, Fritsche A, Peter A. Comparability of C-peptide measurements - current status and clinical relevance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023;131(3):173-8. doi: 10.1055/a-1998-6889.
7. Venugopal SK, Mowery ML, Jialal I. *Biochemistry, C peptide*. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szybowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(23):2151-61. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.
9. Bluestone JA, Buckner JH, Herold KC. Immunotherapy: Building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science* 2021;373(6554):510-6. doi: 10.1126/science.abh1654.
10. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(10):1912-26. doi: 10.1111/dom.14785.
11. Little RR, Wielgosz RI, Josephs R, Kinumi T, Takatsu A, Li H, et al. Implementing a reference measurement system for C-peptide. Successes and lessons learned. *Clin Chem* 2017;63(9):1447-56. doi: 10.1373/clinchem.2016.269274.
12. Little RR, Kinumi T, Connolly S, Kabaytaev K. Implementing a reference measurement system for C-peptide: an addendum. *Clin Chem* 2017;63(12):1904-5. doi: 10.1373/clinchem.2017.281170.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones en predicción de diabetes mellitus tipo 1. Detección, estadificación y estrategias para preservar la función de las células beta en niños, niñas y adolescentes con diabetes tipo 1

Recommendations for predicting type 1 diabetes mellitus. Detection, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes

Liliana Trifone¹, Mabel Ferraro², Silvina Valdez³, Gustavo Frechtel⁴, Lidia Caratcoche⁵

RESUMEN

Introducción: la detección de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en etapas preclínicas forma parte del cambio de paradigma mundial en la evolución natural de la enfermedad. En los últimos años la investigación sobre la patogénesis de la DM1 ha generado diferentes modelos predictivos y terapias que pueden retrasar la aparición clínica de la enfermedad y disminuir la pérdida de la función de las células beta después del diagnóstico.

Objetivos: brindar recomendaciones sobre detección, estadificación y preservación de la célula beta de utilidad para el equipo de salud que contribuya al seguimiento de estos pacientes con DM1 en estadios tempranos.

Materiales y métodos: se convocó a un grupo de expertos, miembros del Comité Pediátrico de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y otros miembros de la SAD expertos en el tema, para revisar la evidencia disponible y elaborar las recomendaciones.

Resultados: en el documento se contextualiza la detección oportuna de anticuerpos específicos en la población general o de riesgo genético, y se detalla el seguimiento metabólico en personas con DM1 preclínica. También se elaboran estrategias de prevención primaria y secundaria.

Conclusiones: en concordancia con la evidencia científica en el momento actual, se describen posibles alternativas terapéuticas en estas etapas tempranas de prevención de la enfermedad.

Palabras clave: diabetes tipo mellitus 1; predicción; niños y adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: the detection of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in preclinical stages is part of the global paradigm shift in the natural history of the disease. In recent years, research on the pathogenesis of T1DM has generated different predictive models and therapies that can delay the clinical onset of the disease and reduce the loss of beta cell function after diagnosis.

Objectives: to generate recommendations on detection, staging, and beta cell preservation that is useful for healthcare providers and contributes to the follow-up of these patients with type 1 diabetes in its early stages.

Materials and methods: a group of experts, members of the Pediatric Committee of the Argentine Diabetes Society (ADS) and other members of the ADS who are experts on the subject, was convened to review the available evidence and develop the recommendation.

Results: throughout the document, the timely detection of specific antibodies in the general population or those at genetic risk is contextualized, and metabolic monitoring in people with preclinical type 1 diabetes is detailed. Primary and secondary prevention strategies are developed.

Conclusions: in accordance with current scientific evidence, possible therapeutic alternatives are described in these early stages of disease prevention.

Key words: type 1 diabetes; prediction; children and adolescents.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (176-192)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (176-192)

¹ Médica Pediatra especialista en Nutrición, exdirectora del Posgrado de Médico Pediatra especialista en Nutrición, Universidad de Buenos Aires, Sede Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica Pediatra especialista en Nutrición, Directora del Posgrado de Médico Pediatra especialista en Nutrición, Universidad de Buenos Aires, Sede Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Profesora asociada de la Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Investigadora Independiente del CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Profesor Titular Consulto, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Investigador del CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes Infantil, Sociedad Argentina de Pediatría, Coordinadora del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Liliana Trifone
E-mail: consulta.ltrifone@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 22/6/2025
Fecha de trabajo aceptado: 24/10/2025

Conflictos de interés: la Dra. Liliana Trifone recibe honorarios del Laboratorio Sanofi y Eli Lilly por protocolos de investigación. El Dr. Gustavo Frechtel recibe honorarios del Laboratorio Sanofi por protocolos de investigación. Las demás autoras declaran no tener conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en el páncreas¹. La progresión a la DM1 es un proceso complejo que implica interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales, lo que provoca disfunción inmunológica y anomalías metabólicas². La heterogeneidad en las causas y los procesos desempeñan un papel importante para explicar la variabilidad en el riesgo de desarrollo de DM1^{3,4}.

La investigación sobre la patogénesis de la DM1 ha generado diferentes modelos predictivos⁵ y terapias que pueden retrasar la aparición clínica de la enfermedad y disminuir la pérdida de la función de las células beta después del diagnóstico^{6,7}. Algunos de estos trabajos han identificado subgrupos de personas que, en teoría, podrían obtener mayores beneficios que otros con terapias específicas^{8,9,10}.

Hasta la fecha, se han identificado más de 60 autoantígenos potencialmente implicados en la respuesta autoinmune¹¹. Sin embargo, los autoantígenos con mayor relevancia clínica son: la insulina y su precursor proinsulina (PI), la isoforma de 65 kDa de la glutamato decarboxilasa (GAD65), la proteína tirosina fosfatasa IA-2 y la isoforma 8 de la proteína transportadora de zinc (ZnT8). La detección de autoanticuerpos (Ac) dirigidos contra estos antígenos (IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A, respectivamente) ha sido ampliamente validada como herramienta diagnóstica y pronóstica, y constituye un marcador precoz de la enfermedad. Los autoanticuerpos son predictores bien validados del riesgo y de la progresión de la enfermedad, y se han propuesto como marcadores diagnósticos de las etapas presintomáticas.

Más del 80% de las personas propensas a desarrollar DM1 presenta signos de autoinmunidad reflejados por la presencia de autoanticuerpos circulantes, mucho antes de la aparición de la hiperglucemia. En función de estos hallazgos, se ha propuesto una nueva definición de la DM1 en la que la fase preclínica se considera parte de la enfermedad.

De este modo, el estadio 1 de la DM1 se define por la presencia de múltiples autoanticuerpos de los islotes y una tolerancia normal a la glucosa. Esto progresa al estadio 2 (múltiples autoanticuerpos de los islotes y disglucemia) y, finalmente, al estadio 3 (cumple con los criterios de la *American Diabetes Association* [ADA] para el diagnóstico de DM), con la aparición de síntomas clínicos que normalmente requieren tratamiento con insulina exógena. Comprender la fisiopatología que impulsa la progresión de la DM1 a través de estos estadios sigue siendo fundamental para desarrollar intervenciones para detener o revertir la progresión de la enfermedad. En la actualidad la identificación de múltiples agentes inmunitarios que influyen en la evolución ha permitido el desarrollo y uso clínico de terapias aprobadas o en investigación.

¿Qué hay que tener en cuenta en la DM1 presintomática?

- La nueva clasificación de los estadios 1, 2a, 2b, 3a, 3b y 4 de la DM1 se utiliza en entornos clínicos, de investigación y regulatorios (Figura 1).
- Existe un incremento de los programas de detección de la DM1 en la población general, tanto en entornos de investigación como clínicos, que demostró beneficios significativos en los pacientes y sus familias.
- Los programas de detección y seguimiento incluyen educación individualizada, apoyo psicológico y vigilancia metabólica para las personas con autoanticuerpos positivos.
- El anticuerpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab) ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para retrasar la progresión de la DM1 del estadio 2 al estadio 3.
- Estos hallazgos refuerzan el concepto actual de que los ensayos clínicos, la detección y los tratamientos en la DM1 en etapa temprana deberían ser inclusivos para todos los niños y jóvenes, independientemente de su ubicación geográfica y de los sistemas de salud.

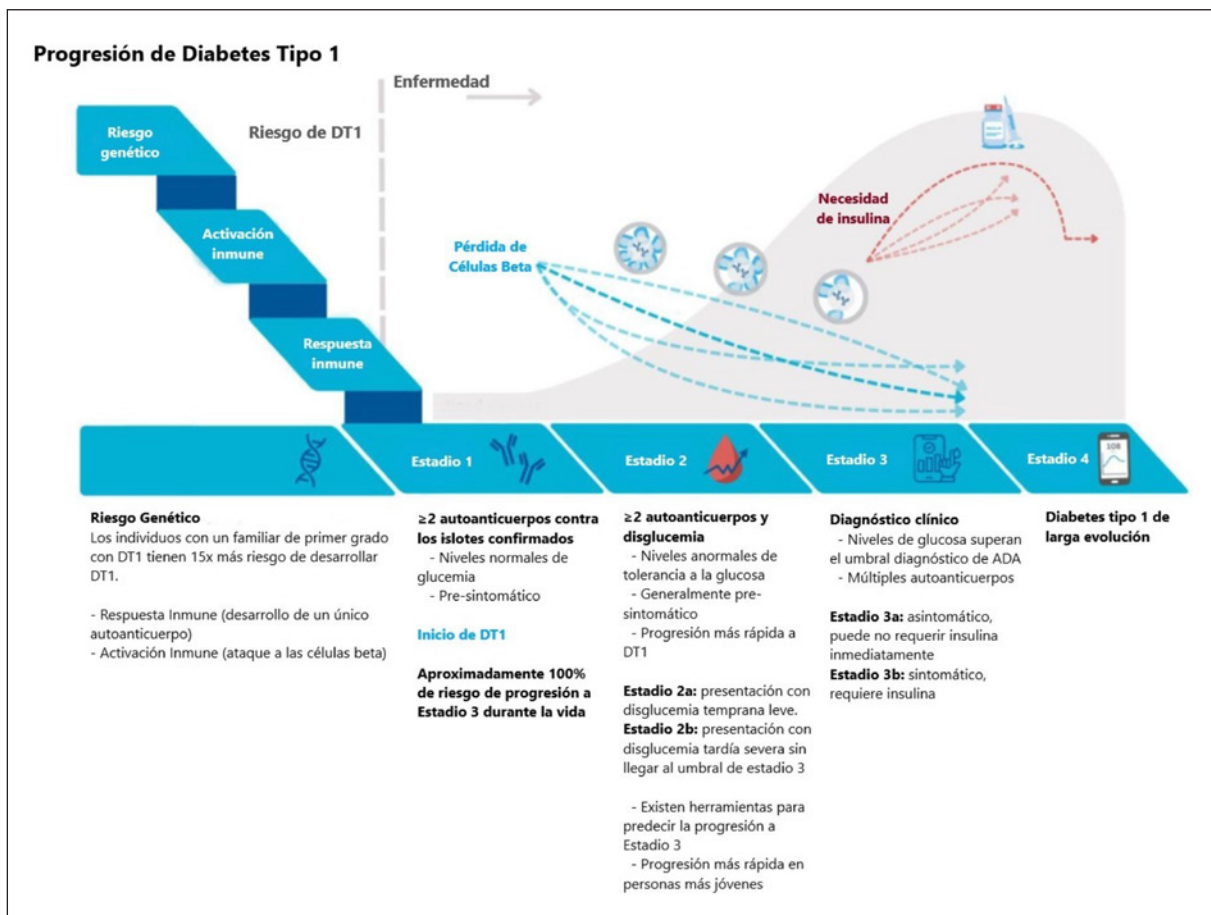


Figura 1: Progresión de la diabetes mellitus tipo 1. Tomada de referencia 12.

Desarrollo y progresión de la DM1

Estadios de DM1

Los estadios de la DM1 se clasifican según la presencia de autoinmunidad y el compromiso de la función de célula beta valorada por la glucemia¹².

- Estadio 1. Dos o más autoanticuerpos de islotes confirmados en al menos dos muestras (mediante ensayos validados), sin síntomas y con normoglucemia.

- Estadio 2. Dos o más autoanticuerpos de islotes confirmados en al menos dos muestras con glucemia elevada en ayunas o intolerancia a la glucosa documentada mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), hemoglobina glicada (HbA1c) del 5,7-6,4% (39-48 mmol/mol) o un cambio $\geq 10\%$ en la HbA1c en un año.

El estadio 2 puede subclasificarse según el nivel de elevación de la glucemia en estadio 2a y estadio 2b. El estadio 2b incluye a quienes presentan niveles de glucosa cercanos a los umbrales del estadio 3 (véase la sección sobre la PTOG para conocer los umbrales glucémicos que definen el estadio)¹³.

- Estadio 3. Hiperglucemia en estadio 3 que cumple con los criterios de diagnóstico glucémico y clínico de la ADA. En este estadio también se considera una subclasificación en estadio 3a y estadio 3b según la presencia o no de síntomas cardinales. En el estadio 3b (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) la necesidad de iniciar insulina es inmediata.

- Estadio 4: DM1 de larga evolución.

Los estadios de la DM1 determinan la progresión de la enfermedad. Entre los niños con DM1 en estadio 1 (normoglucemia), el 44% progresará a DM1 en estadio 3 en 5 años, y entre el 80% y el 90% lo hará en 15 años. Entre los niños con DM1 en estadio 2 (disglucemia), el 75% progresará a estadio 3 en 5 años y casi el 100% a lo largo de su vida^{14,15,16} (Cuadro 1).

Las personas con un solo autoanticuerpo contra los islotes no padecen DM1, pero se consideran "en riesgo" de padecerla. Por el contrario, las personas con dos autoanticuerpos confirmados presentan DM1 en estadio temprano (Figura 1).

Autoanticuerpos en DM1: marcadores de autoinmunidad humoral

Los principales marcadores de autoinmunidad asociados a la DM1 son los autoanticuerpos que reconocen a la GAD65 (denominados GADA), al dominio intracelular de IA-2 (denominados IA-2A), al transportador de zinc 8 (denominados ZnT8A) y a los productos de secreción de la célula beta pancreática: insulina (denominados IAA) y proinsulina (denominados PAA). En la población infantojuvenil, los GADA son los de mayor prevalencia (70-80%), seguidos por ZnT8A (60-80%), IA-2A (50-70%) e IAA/PAA (50-60%). Estos marcadores pueden ser detectados meses o años antes del debut clínico, a partir de los 6 meses de vida, y con un pico máximo cercano a los 2 años, pudiendo persistir en el suero durante décadas. Su aparición en general es secuencial, siendo los IAA/PAA y/o los GADA los primeros en surgir. Por su parte, la detección de IA-2A o ZnT8A como primeros marcadores suele indicar una progresión más rápida hacia la enfermedad, sugiriendo un grado más avanzado del daño tisular¹⁷.

Analizados en conjunto, más del 95% de los pacientes infantojuveniles debutantes con DM1 presenta uno o más de estos marcadores humorales y aproximadamente el 70% posee tres o cuatro autoanticuerpos, mientras que solo un 10% tiene un único marcador. Múltiples trabajos demostraron que existe un nexo entre el número de autoanticuerpos detectados en un individuo y la probabilidad de que este desarrolle la enfermedad. Esto pone en evidencia que el estudio de los autoanticuerpos, además de servir como apoyo diagnóstico para clasificar correctamente la enfermedad, es útil para predecir su desarrollo^{18,19}. Por otro lado, el riesgo de progresión al debut clínico se asocia con la edad de seroconversión del primer marcador, así como con el isotipo, la afinidad y el título de este²⁰.

Hasta la fecha, no se ha comprobado que los autoanticuerpos desempeñen un rol directo en la patogénesis de la DM1. No obstante, su aparición temprana -previa a la manifestación clínica- los convierte en valiosos marcadores predictivos de la enfermedad. En este sentido, su detección precoz podría contribuir a evitar una presentación clínica aguda con potenciales complicaciones graves, permitiendo intervenir antes de se necesite la terapia de reemplazo hormonal²¹. Diversas investigaciones comprobaron que la detección

temprana de autoanticuerpos en niños con predisposición genética permite iniciar el tratamiento en forma oportuna, reduciendo significativamente la incidencia de cetoacidosis (CAD) al momento del diagnóstico²². La Tabla 1 muestra las principales características de los autoanticuerpos vinculados a la DM1.

Técnicas para la detección de autoanticuerpos

La respuesta humoral dirigida contra las células beta pancreáticas y sus componentes en la DM1 es extremadamente baja en términos cuantitativos, lo cual exige que los métodos de detección sean altamente sensibles. Los niveles detectables de autoanticuerpos en DM1 (como los GADA) requieren umbrales de sensibilidad cercanos a los 10^{-12} M. A esto se suma que los autoanticuerpos asociados a la DM1 reconocen epítopes conformacionales, lo cual exige que los antígenos utilizados en los inmunoensayos estén correctamente plegados para conservar su estructura tridimensional^{23,24}.

Durante varias décadas, la evaluación del componente autoinmune estuvo restringida a la detección de anticuerpos anticitoplasma (ANCA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI)²⁵, a pesar de las desventajas intrínsecas de la técnica y a la dificultad de obtener muestras de páncreas humano fresco. Sin embargo, gracias a la identificación y la secuenciación de los principales autoantígenos reconocidos por la respuesta inmune humoral y al avance de la tecnología recombinante, se logró reemplazar a esta metodología por ensayos semicuantitativos que permiten el estudio individual de los marcadores IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A.

El método de referencia para la detección sensible de estos marcadores es el ensayo de unión por radioligando (RBA), que emplea antígenos recombinantes marcados radiactivamente. Si bien ofrece alta sensibilidad y especificidad, presenta importantes limitaciones: el uso de material radiactivo conlleva residuos ambientales que requieren manejo especializado, demanda infraestructura autorizada por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) y personal capacitado, y su implementación rutinaria en laboratorios de mediana o baja complejidad resulta inviable. Además, el alto costo de los reactivos, mayormente importados, restringe aún más su utilización.

Por estas razones, se ha impulsado el desarrollo de métodos alternativos como los enzimoensayos (EIA), en particular el ensayo

por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme linked immuno sorbent assay*, ELISA), ampliamente adoptado por su facilidad de uso, bajo requerimiento instrumental, posibilidad de automatización y menor impacto ambiental. El diseño del ELISA que mejor se adaptó a las características de los autoanticuerpos en DM1 (baja concentración y alta afinidad) se llamó ELISA de doble paratope (ELISAdp), en el cual el antígeno se fija en baja concentración en la fase sólida lo que permite capturar al anticuerpo específico mediante un paratope, dejando libre al segundo que reacciona con el mismo antígeno marcado con biotina en fase fluida. Este revelado antígeno-específico permite alcanzar una alta especificidad gracias a que fuerza al autoanticuerpo a interactuar por sus dos sitios de unión, disminuyendo la posibilidad de obtener señal inespecífica. El uso del sistema avidina-biotina contribuye además a una notable amplificación de la señal. El ELISAdp, con revelado colorimétrico o luminométrico (quimioluminiscencia, QL), mostró un buen desempeño analítico para la detección de GADA, IA-2A y ZnT8A^{26,27,28,29}. En cuanto a los marcadores IAA/PAA, los ensayos tipo ELISA mostraron ser ineficaces, probablemente por la baja concentración del autoanticuerpo y por dificultades técnicas como la desnaturalización del antígeno durante la inmovilización o el ocultamiento de epítopes clave por su bajo peso molecular^{30,31}.

En la última década, los inmunoensayos basados en electroquimioluminiscencia (ECL) han ganado protagonismo. Estos utilizan luminóforos capaces de emitir luz luego de la estimulación eléctrica, lo que permite múltiples ciclos de excitación y una señal altamente amplificada. Liping Yu et al. desarrollaron un inmunoensayo de captura basado en ECL para IAA/PAA, con interacción antígeno-anticuerpo en fase fluida, logrando una sensibilidad comparable al RBA³². Posteriormente,

se publicaron versiones para GADA, IA-2A y ZnT8A bajo el mismo principio³³. A pesar de su excelente rendimiento, su aplicación en la Argentina es extremadamente limitada por la falta de disponibilidad comercial de los *kits* y la necesidad de equipamiento especializado, como el lector “MSD Sector Imager 2400”, no comercializado en el país.

Asimismo, en las últimas décadas, tomaron relevancia las plataformas *multiplex* que permiten evaluar varios autoanticuerpos en un único acto analítico, disminuyendo el volumen de muestra requerido, el número de ensayos necesarios para obtener un perfil serológico completo del paciente y el tiempo operativo. En este contexto, los inmunoensayos basados en ECL mostraron una excelente capacidad de detección de los marcadores de DM1, incluyendo a IAA/PAA^{34,35,36}. Más recientemente, Cortez et al.^{37,38} publicaron un inmunoensayo *multiplex* para la detección combinada de IAA, IA-2A y GADA, basado en la aglutinación de los autoanticuerpos utilizando antígenos recombinantes marcados con secuencias nucleotídicas que luego son amplificadas y detectadas mediante PCR. Este método, además de requerir un volumen muy pequeño de muestra (menos de 5 µL), logró una muy buena sensibilidad y especificidad en el *Islet Autoantibody Standardization Program* (IASP 2018), aunque no incluyó la determinación de ZnT8A. A pesar de que estos ensayos alternativos mostraron cualidades que podrían convertirlos en sustitutos del RBA, todavía no están disponibles de forma comercial en la Argentina y, en particular, los ensayos de ECL implican el uso de equipos especializados, restringiéndose aún más su aplicación.

En la Tabla 2 se resumen las ventajas y limitaciones de las metodologías disponibles para la detección de autoanticuerpos en DM1.

Estadio 1: más de 2 autoanticuerpos con 2 confirmaciones. Normoglucemia.

Glucemia en ayunas ≤ 100 mg/dl o 2 h poscarga ≤ 140 mg/dl. HbA1c $\leq 5,6\%$

a. 44% probabilidad de progresión a estadio 3 en 5 años.

b. 80 a 90% probabilidad de progresión en 15 años.

Estadio 2: más de 2 autoanticuerpos con 2 confirmaciones, con disglucemia.

Glucemia alterada en ayunas (GAA) y/o intolerancia. HbA1c $\geq 5,7\%$ y $\leq 6,4\%$ o un cambio de más del 10% de la HbA1c.

Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y ≤ 125 mg/dl o 2 h poscarga ≥ 140 mg/dl y ≤ 199 mg/dl.

PTOG 30, 60 o 90 minutos ≥ 200 mg/dl.

Estadio 2a: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y ≤ 15 mg/dl

Estadio 2b: glucemia en ayunas ≥ 116 mg/dl y ≤ 125 mg/dl

b. 75% probabilidad de progresión a estadio 3 en 5 años.

c. 100% probabilidad de progresión a lo largo de la vida.

Estadio 3: hiperglucemia que cumple con el criterio glucémico y de diagnóstico de la ADA.

Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o 2 h poscarga ≥ 200 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$. Individuos con síntomas clásicos de hiperglucemia, glucemia al azar ≥ 200 mg/dl.

Estadio 4: diabetes establecida¹³.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; ADA: American Diabetes Association.

Cuadro 1: Estadios de la diabetes mellitus tipo 1. Tomado y adaptado de referencia 13.

Autoanticuerpo	Especificidad del islote	Características típicas
IAA	Insulina	. Común como primer autoanticuerpo detectado en niños pequeños . Su aparición es más común en niños más pequeños . La frecuencia de aparición disminuye con la edad . No es informativo en personas tratadas con insulina, ya que suelen desarrollar anticuerpos en respuesta a la insulina inyectada
GADA	Isoforma de 65 kDa de la Glutamato decarboxilasa	. Común como primer autoanticuerpo detectado en la infancia, hasta los 15 años . Los casos de DM autoinmune en adultos suelen presentar GADA . Se asocia con una progresión más lenta hacia la DM1 . A menudo se encuentra como único autoanticuerpo positivo, especialmente en adultos
IA-2A (también conocido como ICA512)	Tirosina fosfatasa 2 asociada a insulinoma	Su presencia se asocia con autoinmunidad de islotes más avanzada y una progresión más rápida hacia el estadio 3 de la DM1
ZnT8A	Isoforma 8 del transportador de Zinc, proteína transmembrana del gránulo de la célula beta	Su presencia puede mejorar la estratificación del riesgo en personas con única positividad para GADA, IAA o IA-2A
ANCA	Múltiples antígenos, no definidos	Detectado por inmunofluorescencia indirecta en tejido de células de los islotes. Actualmente no se mide con frecuencia salvo en estudios de investigación

ANCA: anticuerpos anticitoplasma; DM: diabetes mellitus.

Tabla 1: Autoanticuerpos contra autoantígenos de los islotes detectados en diabetes mellitus tipo 1 en estadio 1-3.

Metodología	Ventajas	Limitaciones
Radioligand Binding Assay (RBA) método de referencia	Semicuantitativo Automatizable Alta sensibilidad, especificidad, consistencia y validez	Alto costo Restringido a laboratorios y operadores habilitados
Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)	Bajo costo Kits comerciales	Se requiere contar con los Ag recombinantes Alto volumen de muestra Menor sensibilidad que RBA No posee buen desempeño analítico para IAA
Electrochemiluminescence (ECL)	Detección simultánea de cuatro autoanticuerpos Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Buena sensibilidad y especificidad	Se necesita un equipo especializado Consumibles son caros
Luciferase Immunoprecipitation Systems (LIPS)	Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Rápido y sensible Mínimo equipamiento	Sensibilidad variable según la ubicación del tag de luciferasa en el antígeno
Antibody Detection by Agglutination-PCR (ADAP)	Detección simultánea de cuatro autoanticuerpos Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Buena sensibilidad y especificidad	Se requiere mejorar sensibilidad y especificidad Validación

Tabla 2: Ventajas y limitaciones de las metodologías disponibles para la detección de autoanticuerpos en diabetes mellitus tipo 1.

Riesgo genético

Las personas con un familiar de primer grado con DM1 tienen un riesgo relativo de desarrollar DM1 hasta 15 veces mayor que la población general. La prevalencia de DM1 entre las personas con un familiar de primer grado es del 5% a los 20 años, en comparación con el 0,3% en la población general^{39,40}. Sin embargo, más del 90% de los niños diagnosticados con DM1 no tiene antecedentes familiares de esta afección^{41,42}. Aquellos de la población general que desarrollan DM1 generalmente presentan un mayor riesgo genético.

Se han identificado más de 70 variantes genéticas predisponentes mediante estudios de asociación del genoma completo⁴³. Los locus HLA DR y HLA DQ confieren la mitad del riesgo genético^{44,45}. Los haplotipos HLA de mayor riesgo son DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (también expresado como DR3-DQ2) y DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (también expresado como DR4-DQ8). En la población general, los niños con el genotipo HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 tienen un 5% de riesgo de autoinmunidad de los islotes^{46,47}.

Los familiares de primer grado de personas con DM1 portadores del HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 presentan un riesgo adicional que alcanza aproximadamente el 20%⁴⁸. El riesgo adicional que proporcionan los genes no HLA es aproximadamente equivalente al que proporciona el HLA DR-DQ solo. La mayor contribución genética no HLA proviene de los genes INS y PTPN22⁴⁹. Estas y otras

regiones de riesgo se incluyen en las puntuaciones de riesgo (poli)genético (*genetic risk scores*, GRS) que combinan genes HLA y no HLA para mejorar sustancialmente la predicción genética de la autoinmunidad. Las GRS muestran una sensibilidad (70-80%) y una especificidad (85-90%) cada vez mayores, y pueden utilizarse para identificar a las personas con mayor riesgo de DM1^{50,51,52}. El riesgo de desarrollar autoinmunidad contra los islotes disminuye exponencialmente con la edad, y una vez que una persona joven desarrolla múltiples anticuerpos, el HLA y las GRS ofrecen poco valor predictivo adicional para estratificar la tasa de progresión a DM^{53,54}.

Exposición medioambiental

Se ha descrito un aumento sostenido de la incidencia en algunas poblaciones y en grupos etarios^{55,56}. Aunque la susceptibilidad genética es necesaria para el desarrollo de la DM1, su etiología es multifactorial. Es probable que las exposiciones ambientales interactúen con los genes para determinar la autoinmunidad de los islotes y la disglucemia. Se ha observado una reducción en la proporción de personas con los haplotipos HLA de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Esta observación remarca la contribución que tienen dichas exposiciones ambientales en la patogénesis de la DM1.

Los factores ambientales que podrían influir en el desencadenamiento de la DM -como la alimen-

tación, el nivel de vitaminas, el microbioma, los virus y el uso de vacunas⁵⁷- se han analizado en estudios de cohortes de nacimiento en niños de riesgo como los estudios BABYDIAB Study (BABYDIAB) y *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young* (TEDDY)⁵⁸.

El desarrollo de uno u otro anticuerpo contra la insulina (IAA) o glutamato decarboxilasa (GADA) puede reflejar diferentes endotipos de DM1 definidos por mecanismos fisiopatológicos distintos. El estudio TEDDY demostró que la actividad física podría retrasar la progresión a estadio 3. En el estudio *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (DAISY), la ingesta de azúcar simple y de alimentos con alto índice glucémico favoreció la progresión⁵⁹ y en el estudio alemán Fr1da (*Früherkennung von Diabetes bei Kindern*) los niños que progresaron presentaron como factores de riesgo la obesidad, el anticuerpo antitirosina fosfatasa (IA-2A) y en la PTOG un valor a los 60 minutos en el percentilo superior de lo normal⁶⁰.

Detección de estadios tempranos en DM1

La detección de la DM1 en etapas preclínicas forma parte del cambio de paradigma mundial en la evolución natural de la enfermedad, fundamentalmente a partir de los ensayos clínicos con terapias que modifiquen la progresión de la enfermedad.

Se han realizado múltiples programas de detección, los cuales han evolucionado hasta el punto en que un gran número de niños y adultos en riesgo y con DM1 en estadio temprano ha sido seguido de forma intensiva en estudios de cohorte longitudinales centrados en entender la historia natural de la progresión a la enfermedad sintomática (Tabla 3).

- Los programas de detección en la población general, que utilizan solo pruebas de autoanticuerpos o combinaciones de pruebas genéticas y de autoanticuerpos, pueden identificar a niños y adultos jóvenes con o en riesgo de padecer DM1 (A).

- La detección y el seguimiento deben completarse para identificar a las personas con DM1 en los estadios 1, 2 y 3a, reducir la incidencia de la CAD y la hospitalización, y dirigir a los individuos hacia intervenciones o estudios que busquen retrasar o prevenir la pérdida continua de células beta (A).

- La evidencia disponible sugiere que la detección de autoanticuerpos repetida dos veces durante la infancia es la forma más costo-efectiva de identificar a quienes desarrollarán DM1. La edad

óptima para la detección puede depender del riesgo de la población (B).

- La detección debe acompañarse de programas de educación y vigilancia metabólica para las personas con autoanticuerpos positivos (E).

- Con el aumento de los programas de detección a nivel global, las personas con DM1 en estadios 1, 2a, 2b y 3a se identificarán con mayor frecuencia. Es probable que se adopten subclasificaciones o estadios adicionales a medida que los médicos e investigadores busquen describir subpoblaciones específicas (E).

- Se podrá ofrecer acceso a información sobre los estudios de prevención disponibles a las personas con anticuerpos positivos (E).

- Los programas de detección de DM1 dependerán en gran medida de los recursos disponibles en cada país y del sistema de salud (E).

Objetivos de la detección temprana

Las recomendaciones incluyen:

1. Prevenir la CAD y la morbilidad y mortalidad asociadas a corto y largo plazo. Las tasas de CAD al diagnóstico de la DM1 en estadio 3 se sitúan entre el 15% y el 80% a nivel mundial en la población general^{71,72,73,74,75,76}, mientras que los programas de detección temprana combinados con un seguimiento a largo plazo reducen las tasas de CAD a menos del 5%^{77,78,79}. La prevención de la CAD al diagnóstico tiene posibles beneficios a lo largo de la vida, como la prevención de la morbilidad aguda (edema cerebral, *shock*), el deterioro neurocognitivo y la mortalidad^{80,81}. También existe asociación con controles glucémicos subóptimos a largo plazo^{82,83} y el riesgo de futuras complicaciones relacionadas con la DM⁸⁴.

2. Mejorar la calidad de vida y reducir la carga psicológica al momento del diagnóstico de la DM1. La ansiedad y los síntomas depresivos de los cuidadores aumentan en respuesta a los resultados positivos de la prueba de autoanticuerpos múltiples de su hijo. La preparación para la terapia con insulina, la educación y el apoyo psicológico pueden ayudar a reducir la ansiedad de los cuidadores y facilitar la transición a la DM1 en estadio 3 y el inicio de la terapia con insulina⁸⁵.

3. Brindar oportunidades para que las personas participen en estudios de investigación.

4. Ofrecer tratamiento del proceso autoinmune en estadios tempranos de la enfermedad según las terapias aprobadas en cada país.

Algoritmo de la detección temprana

Las herramientas de detección temprana dependen de varios factores, como los objetivos propios de la detección, el riesgo poblacional subyacente, el sistema sanitario local y los recursos disponibles. Las dos estrategias que se utilizan actualmente para la detección de la DM1 son:

- Detección de autoanticuerpos de islotes basado en el riesgo genético/antecedentes familiares.
- Detección de autoanticuerpos de islotes a nivel poblacional.

Hasta hace poco, la mayoría de los programas de detección temprana se realizaba en personas con antecedentes familiares de DM1, lo que aumentaba la probabilidad de identificar a las personas con autoanticuerpos positivos, pero dejaba sin identificar al 90% de quienes desarrollarán DM1. Por lo tanto, actualmente se utiliza la detección temprana en la población general o en población estratificada por riesgo genético. Además, los avances en los ensayos de autoanticuerpos permiten realizar pruebas de bajo volumen sanguíneo (muestras capilares y gotas de sangre seca,) lo que facilita la recolección. Programas como el *Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes* (GPPAD), Fr1da, el *Autoimmunity Screening for Kids* (ASK), el *Population Level Estimate of type 1 Diabetes risk Genes in Children* (PLEDGE), el *Combined Antibody Screening for Celiac Disease and Diabetes Evaluation* (CASCADE), el Piloto Nacional Australiano de screening de DM1 y el estudio *Translating Research Into Action for Diabetes* (TRIAD) siguen demostrando la viabilidad de los programas de detección temprana y seguimiento estratificados para la población general y el riesgo genético^{86,87}. Se necesitan estudios y análisis adicionales para equilibrar la sensibilidad, la especificidad, las prioridades de salud pública y la rentabilidad al desarrollar programas de detección específicos.

Las edades óptimas para realizar la detección temprana de autoanticuerpos en la población general aún son motivo de estudio en cohortes internacionales. En un análisis de varias investigaciones se ha sugerido que una prueba de detección de autoanticuerpos realizada por una sola vez entre los 3 y 5 años de edad tenía solo un 35% de sensibilidad para diagnosticar la DM1 a los 15 años, mientras que la sensibilidad podría mejorarse a ~82% con pruebas a los 2 y 6 años^{88,89,90}. Modelos alternativos derivados de una compilación de estudios de cohorte prospectivos sugirieron que el momento óptimo para identificar la aparición de la DM1 en la adolescencia (de 10 a 18 años) es realizar una evaluación a los 10 años de edad (sensibilidad del 63%) o un *screening* repetido a los 10 y 14 años (sensibilidad del 72%)⁹¹. Cabe destacar que el muestreo después de los 2 años de edad omite el pequeño pero importante subgrupo de niños que desarrolla rápidamente DM1 en los primeros 2 años de vida y tiene las tasas más altas de CAD^{92,93}.

Detección temprana de autoanticuerpos en niños con mayor riesgo genético

La frecuencia óptima de las pruebas de autoanticuerpos de islotes en niños con riesgo genético sigue sin estar clara. Estudios observacionales han utilizado frecuencias variables de *screening* de autoanticuerpos en niños con mayor riesgo genético. En el estudio TEDDY, el *screening* se realizó cada 3 meses durante los 2 años de vida. Sin embargo, otros estudios usaron pruebas anuales de autoanticuerpos, mientras que otros las realizaron solo una vez entre el año y los 5 años de edad^{94,95}. Realizar pruebas de autoanticuerpos con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6 meses) puede ser beneficioso en niños menores de 3 años dada su progresión más rápida a la DM1 en estadio 3 y su mayor riesgo de CAD grave (Figura 2).

Acrónimo	Nombre de estudio/descripción
ASK	<i>Autoimmunity Screening for Kids</i> (Detección de autoinmunidad para niños) ⁶¹
BABYDIAB	<i>Babydiab Study</i> . Parte del proyecto internacional de Inteligencia de Datos DM1 (T1DI) ⁶²
DAISY	<i>Diabetes Autoimmunity Study in the Young</i> (Estudio de la autoinmunidad en la diabetes en jóvenes) ⁶³
DIPP	<i>Type 1 Diabetes Prediction and Prevention</i> (Estudio de la predicción y prevención de la diabetes tipo 1 basado en Finlandia) ⁶⁴
DPT-1	<i>Diabetes Prevention Trial-1</i> (Ensayo de Prevención de la DM1) ⁶⁵
ENDIT	<i>European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial</i> (Ensayo de intervención con nicotinamida en diabetes de Europa) ⁶⁶
Fr1da	<i>Early Diagnosis & Staging of Type 1 Diabetes, and Phenotyping</i> (Estudio de investigación en salud basado en la población en Baviera, Alemania) ⁶⁷
INNODIA	<i>A Private Public Paternship agaisnt Type 1 Diabetes</i> (Asociación global entre instituciones académicas, socios comerciales y organizaciones de paciente) ⁶⁸
PLEDGE	Population Level Estimate of type 1 Diabetes risk Genes in Children (Estimación a nivel poblacional de genes de riesgo de diabetes tipo 1 en niños) ⁵³
TEDDY	<i>The Environmental Determinants of Diabetes in the Young</i> (Estudio de los determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes) ⁶⁹
Diabetes Tipo 1 TrialNet	<i>TrialNetType 1 Risk Screening</i> (Red de investigación internacional centrada en retrasar o prevenir la DM1) ⁷⁰
Screen Tipo 1	Programa de detección y monitoreo australiano abierto a familiares de individuos con DM1 y personas con autoanticuerpos identificadas a través de otros caminos de detección (número de registro ANZCTR ACTRN12620000510943)

Tener en cuenta que las principales redes de investigación están incluidas en la tabla, pero esta no es una lista exhaustiva ANZCTR, Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda

Tabla 3: Estudios poblacionales establecidos de cribado y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1 en estadio temprano.

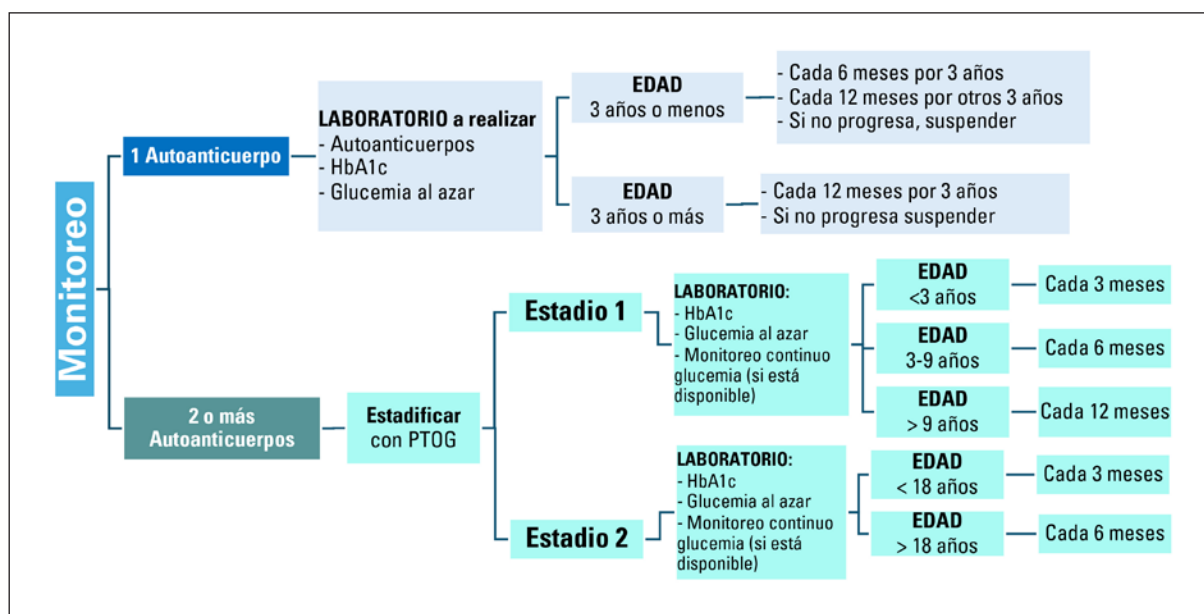


Figura 2: Seguimiento metabólico de la autoinmunidad en diabetes mellitus tipo 1. Tomada de referencia 12.

Seguimiento metabólico

Predecir cuándo una persona con autoanticuerpos positivos puede progresar a DM1 en estadio 3 no es sencillo. Sin embargo, la presencia de dos autoanticuerpos confirmados en dos pruebas de dos muestras diferentes es diagnóstico de DM1 en estadios tempranos y en este contexto el seguimiento de las variables metabólicas es indis-

pensable. En este punto, la velocidad de progresión de la DM es igual en la población general que en las familias de riesgo. Se debe asesorar a todas las familias sobre la progresión esperada a la DM1 del estadio 1 al 3, cómo afrontar el diagnóstico, las opciones para el monitoreo glucémico y cómo identificar los signos y síntomas de la hiperglucemia. Todas las familias deben tener la posibilidad

de contactar a un equipo de seguimiento y acceder a los materiales para el monitoreo glucémico. Deben ser acompañadas en la evolución del proceso, contar con una oportunidad de educación y evitar el debut en CAD.

El seguimiento glucémico también es importante para identificar a las personas que puedan o quieran participar en ensayos de prevención. La participación en programas de prevención generalmente requiere la estadificación precisa⁹⁶.

Metodologías PTOG/HbA1c/MCG/Index 60

- Prueba de tolerancia oral a la glucosa

La PTOG es la prueba patrón oro para determinar la progresión y la estadificación de la DM1. Se realiza luego de la administración oral de 1,75 g/kg (máximo 75 g) de glucosa⁹⁷. Los valores de glucosa en ayunas, intermedios y a las 2 h definen los estadios 1, 2a, 2b y 3 de la DM1 (Cuadro 2). Es importante combinar los datos de glucosa de la PTOG con el valor de otros parámetros como péptido C, la presencia de IA-2A, la HbA1c y el índice de masa corporal (IMC) para valorar el riesgo de progresión.

Glucemia plasmática en ayunas (GPA)

- GPA <5,6 mmol/L (<100 mg/dL) = DM1 en estadio 1
- GPA 5,6-6,4 mmol/L (100-115 mg/dL) = DM1 en estadio 2a
- GPA 6,5-6,9 mmol/L (116-125 mg/dL) = DM1 en estadio 2b
- GPA ≥7,0 mmol/L (≥126 mg/dL) = DM1 en estadio 3*

Puntos intermedios de la PTOG

Puntos de tiempo intermedios de la PTOG (30, 60, 90 minutos):

- Glucosa ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) = DM1 en estadio 2)

Glucemia a las 2 h luego de una carga oral de glucosa (GP):

- GP a las 2 h <7,8 mmol/L (<140 mg/dL) = DM1 en estadio 1 (tolerancia normal a la glucosa)
- GP a las 2 h 7,8-11,1 mmol/L (140-199 mg/dL) = DM1 en estadio 2 (tolerancia alterada a la glucosa)
- GP a las 2 h ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) = DM1 en estadio 3*

*El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en estadio 3 sin síntomas (estadio 3a) requiere pruebas confirmatorias.

Cuadro 2: Métodos alternativos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa para el monitoreo glucémico.

- Hemoglobina glicada

La HbA1c se utiliza ampliamente en la práctica clínica como indicador de la evolución glucémica en personas con DM1 en estadio 3-4 y, por lo general, no se ve afectada por las variaciones a corto plazo en la ingesta de alimentos ni en la actividad física. La HbA1c podría ser también un marcador más práctico para la estadificación de la DM1 que la PTOG⁹⁸. La HbA1c comienza a aumentar aproximadamente 2 años antes del diagnóstico del estadio 3, lo que refleja el deterioro gradual de la secreción endógena de insulina y la creciente fluctuación de los niveles plasmáticos de glucosa. Los datos del estudio de predicción y prevención de la DM1 (DIPP) indicaron que un aumento del 10% en los valores de HbA1c tomados con una diferencia de 3 a 12 meses, un aumento adicional durante los 6 meses posteriores y dos valores consecutivos de ≥5,9% predijeron la progresión a la DM1 en estadio 3 en un año⁹⁹. El estudio TEDDY respaldó estos hallazgos, mostrando que un aumento del

≥10% en la HbA1c desde el inicio predice el paso a estadio 3 en personas jóvenes con riesgo genético y autoanticuerpos de islotes¹⁰⁰.

La ADA en 2024 incluyó una HbA1c del 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) o un aumento ≥10% en la HbA1c como diagnóstico de DM1 en estadio 2¹⁰¹. La HbA1c en niños pequeños, puede no ser confiable ya que pueden progresar rápidamente o detectarse en el contexto de una hemoglobinopatía no diagnosticada.

- Monitoreo continuo de glucosa

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) se utiliza cada vez más como herramienta para predecir la progresión a la DM1 en estadio 3 y para detectar a personas asintomáticas en estadio 2 y estadio 3a. El MCG puede proporcionar datos en tiempo real y es útil para detectar el aumento de la variabilidad. El punto de corte del 10% de tiempo por encima de 140 mg/dl indica un riesgo del 80% de progresión a la DM1 en estadio 3 durante un año (sensibilidad del 88%, especificidad del 91%, valor predictivo posi-

tivo del 67%, valor predictivo negativo del 97%)¹⁰². Si bien el MCG puede ser una alternativa práctica a la PTOG, aún existen controversias en su uso para el monitoreo de la DM1 en etapa temprana y se necesita más evidencia incluyendo su uso en ensayos clínicos. En muchos casos el MCG puede ser una herramienta de educación para guiar cuándo y cómo comenzar la terapia con insulina.

- Glucemia plasmática al azar

En el estudio DIPP, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico clínico después de una glucosa plasmática aleatoria de 140 mg/dl fue de un año en niños con DM1 en estadio 1. La glucosa plasmática aleatoria de 140 mg/dl proporcionó una sensibilidad relativamente baja (21% [IC 95%: 16%-27%]) pero una especificidad alta (94% [IC 95%: 9 %-96%])¹⁰³.

En niños hay poca evidencia de la precisión en el automonitoreo capilar (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) para predecir o monitorear la DM1 en estadio 1 o 2. Los datos de adultos sugieren que la glucosa capilar es un comparador confiable de la glucosa venosa (85->90% de precisión para DM o tolerancia alterada a la glucosa) durante la PTOG¹⁰⁴. Se necesita más evidencia para informar la frecuencia óptima y los valores de glucosa apropiados para utilizar el SMBG en aquellas personas con DM1 en estadio temprano. Según lo recomendado por la guía de la *Juvenile Diabe-*

tes Research Foundation (JDRF)¹⁰⁵ y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), la glucosa venosa o capilar aleatoria debe medirse simultáneamente con la HbA1c en niños y jóvenes con DM1 en etapa temprana.

- Prueba de glucosa en orina

Cuando no se dispone de monitorización de glucosa venosa o capilar, la prueba de glucosa en orina domiciliaria ofrece una forma no invasiva y económica de detectar la hiperglucemia por encima del umbral renal. La prueba de cetonas en orina también puede estar disponible y puede ser útil para descartar cetonuria.

- Índices de riesgo

La medición del péptido C estimulada durante una PTOG se puede utilizar para evaluar el deterioro de la función de las células beta y la predicción de DM1 en estadio 3. Los individuos con DM1 en estadio 3 con función residual de células beta pueden beneficiarse con terapias que pueden optimizar la secreción de insulina. Un péptido C posprandial estimulado con un valor de 0,2 nmol/L y la presencia de autoanticuerpos positivos puede ayudar a clasificar adecuadamente el tipo de DM. Otros índices de riesgo que se utilizan en el ámbito de la investigación incluyen el *Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score* (DPTRS), DPTRS 60, el Index60^{107,108}, entre otros.

Puntos clave: seguimiento metabólico

- La PTOG sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la DM1 en estadio 2 (A).
- Se puede utilizar una prueba de glucosa venosa 2 h después de una comida rica en carbohidratos cuando no sea posible realizar una PTOG (E).
- Monitorizar el metabolismo de la glucosa (HbA1c y glucosa aleatoria) cada 3 meses en niños y adolescentes con DM1 en estadio 2 y cada 6 meses en mayores de 18 años. En adultos, se sugiere combinar HbA1c con MCG a ciegas, PTOG o glucosa al azar(E).
- Considerar la posibilidad de monitorizar la glucosa en casa mediante punción digital o análisis de orina durante la enfermedad o si aparecen síntomas.
- En niños y jóvenes en estadio 1 solicitar la HbA1c y la glucosa capilar/venosa aleatoria cada 3 meses en niños menores de 3 años, cada 6 meses en niños de 3 a 9 años y anualmente en niños mayores de 9 años (E).
- En adultos en estadio 1, el estado glucémico debe ser monitoreado utilizando la HbA1c cada 12 meses, como parte de las visitas rutinarias de atención primaria. Modificar la frecuencia del monitoreo según la evaluación de riesgo individual en función de la edad, el número y tipo de autoanticuerpos de islotes, y métricas glucémicas. Si se mantiene la normoglucemia, monitorear cada 2 años (E).
- En adultos en estadio 2, un cambio en el seguimiento longitudinal de la HbA1c del 10% es indicativo de disglucemia y progresión de la enfermedad y debe realizarse una PTOG para definir estadio y elegibilidad para iniciar un tratamiento (E).
- En adultos con dos o más autoanticuerpos positivos, con disglucemia o hiperglucemia, monitorear péptido C cuando no esté claro el diagnóstico entre DM1 y DM2. Niveles de péptido C de 0,20 nmol/L con autoinmunidad positiva se asocian a DM1, a pesar de que existen adultos con DM1 y valores más elevados de péptido C (B).

Educación en la predicción

En niños, adolescentes y adultos jóvenes con autoanticuerpos positivos se recomienda una educación individualizada, estructurada y continua. El objetivo de la educación es brindar conocimientos prácticos, apoyar a las familias a afrontar el riesgo elevado o el diagnóstico, a menudo inesperado, y evitar el riesgo de aparición de la CAD al llegar al estadio 3¹⁰⁹.

Los factores a tener en cuenta para orientar la intensidad de las intervenciones educativas serán la edad, la tasa de progresión y la dinámica familiar.

Los programas educativos deben incluir estrategias para un afrontamiento saludable, el conocimiento de los síntomas, planes para el control de la glucemia, la consideración de oportunidades de investigación o tratamiento para retrasar la progresión y la introducción de la terapia con insulina.

La educación de la DM debe ser específica, accesible en múltiples entornos, atractiva y centrada en la persona, y debe considerar el marco cultural, lingüístico, emocional, de desarrollo y socioeconómico de cada niño y familia.

Tener en cuenta que los resultados positivos de la detección temprana se han asociado con síntomas parentales de depresión y ansiedad específica de la DM, especialmente en las madres¹¹⁰. Sin embargo, el estudio Fr1da mostró que la gravedad de los síntomas depresivos en los padres de niños diagnosticados con DM1 en estadio 1 o estadio 2 fue significativamente menor que los síntomas depresivos informados por los padres de niños diagnosticados con DM1 en estadio 3 sin participación previa en pruebas de detección¹¹¹. Considerando esta situación, se ha especulado que los programas de detección podrían reducir la carga que experimentan los niños y las familias al momento del diagnóstico clínico. Es necesario considerar también el impacto en los niños que deben realizar seguimiento antes del diagnóstico clínico.

Los miembros de grupos vulnerables pueden responder con mayores síntomas depresivos y de ansiedad ya que suma la incertidumbre en el acceso a los insumos y medicación.

Es necesario que el apoyo psicosocial esté disponible tanto para los niños diagnosticados con DM1 en estadio 1 o estadio 2 como para sus cuidadores.

Prevención primaria y secundaria

Situación actual y desafíos

Hasta el momento no existe cura para la DM1 y la administración crónica de insulina es solo una

terapia de reemplazo que aún se asocia con una disminución de la esperanza de vida debido a complicaciones microvasculares y macrovasculares¹¹². A pesar de los intensos esfuerzos realizados durante los últimos 30 años para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad, ningún ensayo clínico ha logrado hasta ahora inducir la remisión de la DM1 después del inicio clínico.

En los últimos años se ha investigado con inmunoterapias mediante diferentes estrategias, como la depleción de las células beta, la modulación de las células T, la focalización de las citocinas y la inducción de la tolerancia específica a los antígenos. En general, estas estrategias aún no logran beneficios terapéuticos duraderos¹¹³.

Históricamente, los esfuerzos para prevenir el desarrollo de la autoinmunidad se han denominado “prevención primaria”, mientras que los esfuerzos para retrasar la progresión de la DM1 en estadio 1 o estadio 2 a estadio 3 se denominan “prevención secundaria”. Si bien se han estudiado diversas terapias inmunitarias y metabólicas, el teplizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al marcador de superficie de las células T CD3, es la única terapia que, hasta la fecha, ha sido aprobada por una agencia reguladora para su uso en el retraso de la progresión de la DM1 en estadio 2 al estadio 3^{114, 115}. Se están realizando ensayos con otros fármacos dirigidos a: a) las respuestas autoinmunitarias; b) la presentación de antígenos; c) la desregulación glucémica; d) el estrés/disfunción de las células beta.

Deberían considerarse terapias combinadas y personalizadas, teniendo en cuenta la complejidad en la etiopatogenia de las redes inmunitarias involucradas en el desarrollo de la enfermedad. La existencia de varios endotipos de DM1, que presentan características clínicas y biológicas distintivas (edad de aparición, polimorfismos gravedad y composición de los infiltrados inmunitarios, magnitud de la destrucción de las células beta), hacen necesaria la utilización de esta medicina de precisión.

Intervenciones en el estadio 3 de la DM1

Las intervenciones en el estadio 3, o estudios de “nueva aparición”, buscan detener la enfermedad, preservar la función residual de las células beta y, potencialmente, retrasar o prevenir las complicaciones de la DM1 en niños y adultos con diagnóstico reciente (de 6 a 12 semanas). Se han realizado numerosos esfuerzos para intervenir en esta etapa relativamente tardía debido a la facili-

dad para identificar a las personas que aún podrían beneficiarse¹¹⁶. Múltiples agentes mostraron su capacidad para retrasar la disminución del péptido C en la DM1 en estadio 3, a saber: ciclosporina, teplizumab, abatacept, alefacept, rituximab, golimumab, globulina antitimocítica a dosis baja, verapamilo, imantinib y baricitinib¹¹⁷.

Un número creciente de estudios continúa centrándose en el estadio 3 y al respecto un metaanálisis reciente demostró una relación entre el mantenimiento del péptido C residual y resultados clínicos como la reducción de la HbA1c y las dosis de insulina¹¹⁸. Estos estudios no solo tienen la posibilidad de proporcionar un beneficio directo a las personas con DM1 recién diagnosticada, sino que también brindan los datos de seguridad necesarios para respaldar la transición de las terapias a los estadios 1 o 2 de la DM1, especialmente en niños en quienes la disminución del péptido C es más rápida que en adultos. Teplizumab fue el primer tratamiento aprobado por la FDA en personas en estadio 2 para lograr un retraso en la aparición de los síntomas de la DM1 y progresión al estadio 3. A julio de 2025, es el único tratamiento disponible en este estadio de la enfermedad, no estando aún disponible en la Argentina. Adicionalmente, el estudio *Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes* (PROTECT) demostró su eficacia en el estadio 3¹¹⁹, por lo que teplizumab podría convertirse en el primer agente en recibir la aprobación regulatoria para su uso en la DM1 en estadio 3, además de su actual indicación en estadio 2.

En el futuro es probable que el uso de terapias combinadas de inducción y mantenimiento, basadas en el estadio clínico, el riesgo genético y los biomarcadores de respuesta del paciente, proporcione un método más eficaz para preservar la función de las células beta en la DM1¹²⁰. Hasta el momento, ni la eficacia ni los riesgos demostraron diferencias según el origen racial/étnico en los ensayos publicados en el estadio 3.

- Se recomienda a los profesionales de la salud que informen a las personas en todos los estadios de la DM1 acerca de la posibilidad de participar en estudios de investigación (E).

- Los ensayos de intervención en la DM1 en estadio temprano deben ser inclusivos para todos los niños y jóvenes, independientemente de su ubicación geográfica y sistemas de salud (E).

- Es necesario que los registros documenten los resultados a largo plazo en personas que utilizan terapias aprobadas y no aprobadas (E).

CONCLUSIONES

Los esfuerzos de detección están identificando un número cada vez mayor de personas en estadios tempranos de la DM1 que se beneficiarían de la educación y el monitoreo continuo durante la progresión hacia la DM clínica. La detección temprana de la DM1 en estadios tempranos es una herramienta importante para las familias involucradas, los profesionales clínicos y los investigadores.

Como lo demuestra el éxito de los programas dirigidos a la historia familiar y a la población general, la detección temprana y la estadificación ofrecen importantes oportunidades para reducir la CAD, iniciar la educación antes de que se requiera insulina, ofrecer inmunoterapias modificadoras de la enfermedad y fomentar la participación en estudios que buscan retrasar la progresión a la DM1 en estadio 3.

Seguramente en los próximos años, a nivel mundial, se ampliarán los programas de detección temprana para la población general y se identificará una cohorte creciente de personas con DM1 en estadio 1 y 2.

Como se detalla a lo largo de estas recomendaciones, los niños y jóvenes con DM1 en etapa temprana deben recibir tratamiento personalizado para la DM, educación, evaluaciones metabólicas programadas y apoyo psicológico adecuado.

Finalmente, con la aprobación del teplizumab para la DM1 en estadio 2 en los Estados Unidos, la creciente lista de agentes capaces de frenar el deterioro de las células beta y la mejora de las herramientas para la detección y estadificación de la DM1, los programas clínicos y de investigación seguirán evolucionando rápidamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383(9911):60-82.
2. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464 2010; (7293):1293-1300.
3. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020;63(10):2040-2048.
4. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(11):635-650.
5. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022;45:2271-2281.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603-613.

7. Hekkala AM, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes. Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*, 2018;19(2):314-319
8. Smith LB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children. Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes* 2018;19(5):1025-1033.
9. Houben J, et al, The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1707-1716.
10. O'Donnell HK, et al. Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46(12):2155-2161.
11. Wenzlau JM, et al. New antigenic targets in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:315-20.
12. Besser R, Bell K, Couper J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23:1175-1187.
13. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024. Screening, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024;97(6):529:545. doi: 10.1159/000543035.
14. Ziegler AG, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309(23):2473-9.
15. Krischer JP, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58(5):980-987.
16. Anand V, et al. Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes. Joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care* 2021;44(10):2269-76.
17. Atkinson MA, et al. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69-82.
18. Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(5):608-15.
19. Verge DF, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45(7):926-33.
20. Xu P, et al. Prognostic classification factors associated with development of multiple autoantibodies, dysglycemia, and type 1 diabetes. A recursive partitioning analysis. *Diabetes Care* 2016;39(6):1036-44.
21. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015; 38(6):989-96. doi: 10.2337/dc15-0101.
22. Larsson HE, et al. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes* 2014;15(2):118-26.
23. Atkinson MA, et al. Islet cell cytoplasmic autoantibody reactivity to glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1993;91(1):350-6. doi: 10.1172/JCI116192.
24. Tuomi T. Autoantigenic properties of native and denatured glutamic acid decarboxylase: evidence for a conformational epitope. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;71(1):53-9.
25. Bottazzo GF, et al. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2(7892):1279-83.
26. Brooking H, et al. A sensitive non-isotopic assay for GAD65 autoantibodies. *Clin Chim Acta* 2003;331(1-2):55-9.
27. Villalba A, et al. Development of 2 alternative enzyme-linked immunosorbent assays for routine screening of glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Clin Chim Acta.* 2007;376(1-2):82-7
28. Guerra LL, et al. Novel prokaryotic expression of thioredoxin-fused insulinoma associated protein tyrosine phosphatase 2 (IA-2), its characterization and immunodiagnostic application. *BMC Biotechnol.* 2016;16(1):84.
29. Kawasaki E, et al. Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):429-34.
30. Greenbaum CJ, Palmer JP, Kuglin B, Kolb H, Arnaiz-Villena A, Beaufort CDD, et al. Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Results of the Fourth International Workshop on the Standardization of Insulin Autoantibody Measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1040-4.
31. Greenbaum CJ, Wilkin TJ, Palmer JP, Agopian MS, Arnaiz-Villena A, Becker D, et al. Fifth International Serum Exchange Workshop for Insulin Autoantibody (IAA) Standardization. *Diabetologia.* 1992 Aug;35(8):798-800.
32. Yu, L, et al. Distinguishing persistent insulin autoantibodies with differential risk: nonradioactive bivalent proinsulin/insulin autoantibody assay. *Diabetes.* 2012;61(1):179-86.
33. Zhao Z, Yu L. High-throughput screening in general population for type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(11):674-676.
34. Miao D, Guyer KM, Dong F, Jiang L, Steck AK, Rewers M, et al. GAD65 autoantibodies detected by electrochemiluminescence assay identify high risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(12).
35. Steck AK, Fouts A, Miao D, Zhao Z, Dong F, Sosenko J, et al. ECL-IAA and ECL-GADA can identify high-risk single autoantibody-positive relatives in the TrialNet Pathway to Prevention Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(7).
36. Miao D, Steck AK, Zhang L, Guyer KM, Jiang L, Armstrong T, et al. Electrochemiluminescence assays for insulin and glutamic acid decarboxylase autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes risk. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(2).
37. Cortez F de J, Gebhart D, Robinson P V., Seftel D, Pourmandi N, Owyong J, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One.* 2020;15.
38. Cortez F de J, Gebhart D, Tandel D, Robinson PV, Seftel D, Wilson DM, et al. Automation of a multiplex agglutination-PCR (ADAP) type 1 diabetes (T1D) assay for the rapid analysis of islet autoantibodies. *SLAS Technol.* 2022;27(1).
39. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991;40(7):831-6.
40. Dahlquist G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years--a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985;28(11):802-8.
41. Parkkola A, et al. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2013;36(2):348-54.
42. Ziegler AG, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab.* 2016;5(4):255-262.
43. Robertson CC, et al., Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2021;53(7): 962-971.
44. Nguyen C, et al. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62(6):2135-40.
45. Lambert AP, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4037-43.
46. Erlich H, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008;57(4): 1084-92.
47. Hippich M, et al. Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families. *Diabetes* 2019;68(4):847-857.

48. Laine AP, et al. Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: phase and endotype specific effects. *Front Immunol.* 2022;13:909020.
49. Pociot F, et al. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia.* 1993;36(9):870-875.
50. Onengut-Gumuscu S, et al. Type 1 diabetes risk in African-ancestry participants and utility of ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care.* 2019;42(3).
51. Patel KA, et al. Type 1 diabetes genetic risk score. A novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65(7):2094-2099.
52. Perry DJ, et al. Application of a genetic risk score to racially diverse type 1 diabetes populations demonstrates the need for diversity in risk-modeling. *Sci Rep.* 2018;8(1):4529.
53. Redondo MJ, et al. A type 1 diabetes genetic risk score predicts progression of islet autoimmunity and development of type 1 diabetes in individuals at risk. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1887-1894.
54. Bonifacio E, et al. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):403-11.
55. Onen M, Libman I, Laporte R, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. For Diamond Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23.
56. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
57. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1821S-1823S. doi: 10.3945/ajcn.110.000646.
58. Mattilalris Erlund M, et al; for the TEDDY Study Group. Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2019. doi: 10.1007/s00125-019-05028-z
59. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S43-S51. doi: 10.2337/dc24-S003
60. Sims E, Besser R, Colin-Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022;71:610-623. doi: 10.2337/dbi20-0054.
61. McQueen RB, Geno-Rasmussen C, Waugh K, et al. Cost and cost-effectiveness of large-scale screening for type 1 diabetes in Colorado. *Diabetes Care* 2020;43(7):1496-503. doi: 10.2337/dc19-2003.
62. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6 Suppl):S1821-S1823. doi: 10.3945/ajcn.110.000646.
63. Frohnert BI, Ide L, Dong F, et al. Late-onset islet autoimmunity in childhood: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2017;60(6):998-1006. doi: 10.1007/s00125-017-4256-9.
64. Lamichhane S, Ahonen L, Dyrland TS, et al. Dynamics of plasma lipidome in progression to islet autoimmunity and type 1 diabetes. Type 1 Diabetes Prediction and Prevention. Study (DIPP). *Sci Rep.* 2018;8(1):10635. doi: 10.1038/s41598-018-28907-8.
65. Butty V, Campbell C, Mathis D, Benoist C; DPT-1 Study Group. Impact of diabetes susceptibility loci on progression from pre-diabetes to diabetes in at-risk individuals of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). *Diabetes* 2018;57(9):2348-59. doi: 10.2337/db07-1736.
66. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia* 2003;46(3):339-46. doi: 10.1007/s00125-003-1033-8.
67. Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011144. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011144.
68. Dunger DB, Brugggraber SFA, Mander AP, et al. INNODIA Master protocol for the evaluation of investigational medicinal products in children, adolescents and adults with newly diagnosed type 1 diabetes. *Trials* 2023;23(1):414. doi: 10.1186/s13063-022-06259-z15.
69. TEDDY Study Group. The environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150:1-13. doi: 10.1196/annals.1447.062.
70. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, Rafkin LE, Atkinson MA, Greenbaum CJ. Type 1 diabetes TrialNet: a multifaceted approach to bringing disease-modifying therapy to clinical use in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(4):653-61. doi: 10.2337/dc17-0806.
71. Winkler C, et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4): 308-13.
72. Hummel S, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia.* 2023; 66(9):1633-1642.
73. Hummel S, et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al [letter]. *Diabetologia* 2023;66(12): 2389-2390.
74. Schneider J, et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia.* 2023;66(12):2387-2388.
75. Fredheim S, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013;56(5):995-1003.
76. Duca LM, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1249-1255.
77. Barker JM, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1399-404.
78. Ziegler AG, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA.* 2020;323(4):339-351.
79. Hekkala AM, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes-Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(2):314-319.
80. Smith LB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5): 1025-1033.
81. Houben J, et al. The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1707-1716.
82. O'Donnell HK, et al. Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(12): 2155-2161.
83. Rabbone I, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child.* 2020;105(4):363-366.
84. Liberati D, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol.* 2018; 55(3):263-270.
85. Smith LB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children. Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5): 1025-1033.

86. Naredi-Scherman M, et al. Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: the TRIAD study. *Front Pediatr*. 2024;12:1386513.
87. Sims EK, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population. A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623.
88. Bonifacio E, et al. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care*. 2021;24;44(10):2260-2268.
89. Beyerlein A, et al. Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet*. 2019;56(9):602-605.
90. Ghalwash M, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596.
91. Ghalwash M, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(4):261-268.
92. Kao KT, et al. Incidence trends of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173.
93. Dabelea D, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133(4):e938-45.
94. Ziegler AG, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes. *BMJ Open*. 2019;9(6).
95. Ziegler AG, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052449.
96. Johnson SB, Smith LB. General population screening for islet autoantibodies: psychosocial challenges. *Diabetes Care*. 2023;46(12):2123-2125
97. Driscoll KA, Tamura R, Johnson S, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2): 360-368.
98. Vehik K, et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care*. 2022;45(10): 2342-2349.
99. Helminen O, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes* 2015;64(5):1719-27.
100. Salami F, et al. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1586-1593.
101. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-s42.
102. Steck AK, et al. Continuous glucose monitoring predicts progression to diabetes in autoantibody positive children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
103. Bediaga NG, et al., Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11): 2432-2444.
104. Priya M, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-91.
105. Phillip M, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-Stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;1;47(8):1276-1298.
106. Furlanos S, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-9.
107. Sosenko JM, Skyler J, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-84.
108. Maddaloni E Bolli G, Frier B, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1912-1926.
109. Hummel S, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023; 66(9):1633-1642.
110. Melin J, et al. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):878-889.
111. Ziegler AG, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020;323(4):339-351
112. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis* 2017;3. Doi: 10.1038/nrdp.2017.16.
113. Sheehy DF, et al. Targeting type 1 diabetes. Selective approaches for new therapies. *Biochemistry*. 2019;58(4):214-233.
114. Herold KC, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382(6):586.
115. Sims EK, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583).
116. Dayan CM, et al. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet*. 2019;394(10205):1286-1296.
117. Herold KC, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-74.
118. Taylor PN, et al. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(12):915-925.
119. Ramos EL, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023.
120. Warshauer JT, et al. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46-61.