

Revista de la **Sociedad Argentina de Diabetes**

Año 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026 • 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 60 • Vol. 60 • N° 1 (1-69) • Enero-abril de 2026



- EDITORIAL

MASLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Argentina:
la necesidad de evidencia regional para una epidemia metabólica en expansión

- IN MEMORIAM

Silvio Schraier

- TRABAJOS ORIGINALES

Modelo predictor de evolución glucémica en pacientes internados en clínica médica con nueva hiperglucemia
(ambiglucesmia)

Prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en pacientes con diabetes
mellitus tipo 2. Estudio de corte transversal multicéntrico argentino

- REVISIÓN

Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 1: generalidades

Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 2: diagnóstico precoz y tratamiento

Impacto de la microbiota intestinal en la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus

- RECOMENDACIONES

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026 • 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 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026 • 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 Geriátrica (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.

Dra. Miriam Tonietti. Médica Pediatra especialista en Nutrición (UBA), especialista en Nutrición infantil, Magister 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. Adriana Roussos

Secretaria:

Dra. Mabel Graffigna

Tesorera:

Dra. Alejandra Cicchitti

Prosecretaria:

Dra. Lucía Poggio

Protesorera:

Dra. Viviana Cogo

Vocales Titulares:

Dr. Javier Remón

Dr. Claudio Dituto

Dra. María Jimena Soutelo

Dra. Adriana Primerano

Dra. Claudia Issa

Vocales Suplentes:

Dr. Luis Lombardo

Dra. Marcela Martínez

Dra. Juliana Mociulsky

Revisores de Cuentas Titulares

Dra. Cristina Faingold

Dr. Isaac Sinay

Dr. Gustavo Frechtel

Revisor de Cuentas Suplente

Dr. Alejandro Dain

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 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026 • 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



Año 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026

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 60 • Volumen 60 • N° 1 • Enero-abril de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **MASLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Argentina: la necesidad de evidencia regional para una epidemia metabólica en expansión**
Esteban González Ballerga, Fernando Javier Barreyro 1

IN MEMORIAM

- **Silvio Schraier**
Gustavo Frechtel 3

TRABAJOS ORIGINALES

- **Modelo predictor de evolución glucémica en pacientes internados en clínica médica con nueva hiperglucemia (ambiglucesmia)**
Hugo D. Lavandaio, Enrique Antonio Reynals, José Alberto Carena 4
- **Prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudio de corte transversal multicéntrico argentino**
Javier Giunta, Guillermo Alzueta, Cecilia Araya, María Aubone, María Basbus, Santiago Bruzzzone, Ramón Carulla, Alejandra Cicchitti, Patricia Cuat, Guillermo Dieuzeide, Olga Escobar, Karina Fuentes, Susana Fuentes, Teresita García, Joaquín González, Luciana Grilli, Mercedes Gutiérrez, Hugo Ibáñez, Arturo López, Patricia Mascaró, Sebastián Marciano, Carolina Miglianelli, Fernando Morana, José Morando, Marisol Olivares, Cristina Oviedo, Lucas Romero, Martín Rodríguez, Sergio Rueda, Natalia Segura, Amira Sleiman, Olguita Vera, Dong Woo, Adriana Álvarez 16

REVISIÓN

- **Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 1: generalidades**
María Belén Avila, Alcira T. Blanco, Judith Sarli 25
- **Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 2: diagnóstico precoz y tratamiento**
Alcira T. Blanco, Judith Sarli, Guillermo Alzueta, Juan Carlos Bauchi, Laura Soledad Díaz, Olguita Vera, Olga Escobar 31
- **Impacto de la microbiota intestinal en la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus**
Laura Nair Pelayo, Alberto Penas-Steinhardt, Julieta Trinks, Andrea Liliana Millán, Gustavo Frechtel, Marcelo Javier Perone, Luz Andreone 40

RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias**
Coordinadora: Carla Musso
Autores: María Eugenia Andrés, Amanda Benítez, Julieta Cifardo, Solange Houssay, Carla Musso, Fabio Palacios Porta, Gabriela Portunato, Mónica Virga
Compiladora: Andrea Morejón 51

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **MASLD in patients with type 2 diabetes mellitus in Argentina: the need for regional evidence for a growing metabolic epidemic**
Esteban González Ballerga, Fernando Javier Barreyro 1

IN MEMORIAM

- **Silvio Schraier**
Gustavo Frechtel 3

ORIGINAL ARTICLE

- **Predictive model of glycemic evolution in hospitalized patients in general medicine with new hyperglycemia (ambiglycemia)**
Hugo D. Lavandaio, Enrique Antonio Reynals, José Alberto Carena 4
- **Prevalence of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. A multicenter Argentine cross-sectional study**
Javier Giunta, Guillermo Alzueta, Cecilia Araya, María Aubone, María Basbus, Santiago Bruzzzone, Ramón Carulla, Alejandra Cicchitti, Patricia Cuat, Guillermo Dieuzeide, Olga Escobar, Karina Fuentes, Susana Fuentes, Teresita García, Joaquín González, Luciana Grilli, Mercedes Gutiérrez, Hugo Ibáñez, Arturo López, Patricia Mascaró, Sebastián Marciano, Carolina Miglianelli, Fernando Morana, José Morando, Marisol Olivares, Cristina Oviedo, Lucas Romero, Martín Rodríguez, Sergio Rueda, Natalia Segura, Amira Sleiman, Olguita Vera, Dong Woo, Adriana Álvarez 16

REVIEW

- **Eating disorders: a diabetes perspective. Part 1: general overview**
María Belén Avila, Alcira T. Blanco, Judith Sarli 25
- **Eating disorders: a diabetes perspective. Part 2: early diagnosis and treatment**
Alcira T. Blanco, Judith Sarli, Guillermo Alzueta, Juan Carlos Bauchi, Laura Soledad Díaz, Olguita Vera, Olga Escobar 31
- **Impact of the gut microbiota on the pathogenesis and therapeutics of diabetes mellitus**
Laura Nair Pelayo, Alberto Penas-Steinhardt, Julieta Trinks, Andrea Liliana Millán, Gustavo Frechtel, Marcelo Javier Perone, Luz Andreone 40

RECOMMENDATIONS

- **Recommendations for the diagnosis and treatment of lipodystrophies**
Coordinator: Carla Musso
Authors: María Eugenia Andrés, Amanda Benítez, Julieta Cifardo, Solange Houssay, Carla Musso, Fabio Palacios Porta, Gabriela Portunato, Mónica Virga
Compiler: Andrea Morejón 51

Introducción

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es una publicación científica arbitrada, mediante sistema de doble ciego, que edita con frecuencia cuatrimestral la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD, Ciudad de Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre a los que se agregan dos suplementos por ciclo anual. Habitualmente uno de ellos se dedica a congresos y jornadas de la SAD, y el otro a temas de interés particular.

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

La Revista publica artículos originales e inéditos de investigación clínica o experimental, revisiones, actualizaciones, guías, consensos y recomendaciones, entre otros aspectos relacionados con la salud de las personas con diabetes. Está dirigida a médicos especialistas en la patología de referencia en particular, a médicos de todas las disciplinas en general que tengan interés en el área, investigadores y docentes, la publicación se edita en idioma español con resumen en español e inglés.

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

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

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

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

1. Objetivo y contenido

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

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

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

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

Las publicaciones y Revista de la SAD consisten en distintos trabajos y comunicaciones, tanto en soporte digital como papel, destinadas a la difusión de los objetivos de la Sociedad vinculados tanto a la investigación clínica, básica, conductual, epidemiológica y/o social; como a la prevención, control y asistencia de la diabetes.

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

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

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

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

Para revestir la calidad de miembro del Comité debe tratarse de socios activos de la SAD, con una antigüedad no inferior a cinco años, sin antecedentes disciplinarios, con trayectoria acreditada en el campo de la Docencia y/o Investigación, y con ausencia de conflictos de interés potenciales o reales que puedan afectar la libertad de criterio y opinión. Los miembros del Comité Editorial no pueden formar parte de la Comisión Directiva de la SAD.

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

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

2. Principios y pautas de alcance general

2.1 Protección de derechos y datos sensibles

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

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

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

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

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

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

2.2 Conflictos de interés

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

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

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

2.3 Aspectos éticos-regulatorios

Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/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/lisweb.pdf>

- Ejemplo 1 (revista): Relacione los seis primeros autores seguidos por et. al.

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

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

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

- Ejemplo 2 (libro):

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

- Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

- Ejemplo 4 (abstract):

- Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

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

5. Tablas o cuadros e ilustraciones

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

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

Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (a 300 dpi, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior.

Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto.

Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del copyright autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de 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>.

MASLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Argentina: la necesidad de evidencia regional para una epidemia metabólica en expansión

MASLD in patients with type 2 diabetes mellitus in Argentina: the need for regional evidence for a growing metabolic epidemic

La esteatosis hepática metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) se ha consolidado como la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, y constituye uno de los principales determinantes de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad hepática en las próximas décadas^{1,2}. Dentro de este escenario, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) emerge como uno de los determinantes clínicos más fuertemente asociados con la presencia y progresión de MASLD, con prevalencias estimadas de entre el 50% y el 70% en diferentes cohortes internacionales^{6,7,8}.

En este contexto, el estudio multicéntrico argentino *"Prevalencia de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"*¹⁰ aporta información particularmente relevante para la Argentina y América Latina. Estos datos son muy valiosos porque son multicéntricos y fueron generados y financiados por una sociedad científica. Constituyen una herramienta útil para visibilizar el problema, romper la inercia de los colegas y también para argumentar ante las autoridades sanitarias, pagadores y medios de comunicación, que no suelen citar cifras locales.

La aplicación universal de algoritmos globales plantea desafíos importantes cuando se extrapola a poblaciones con características demográficas y metabólicas diferentes. La mayoría de los puntos de corte utilizados para los métodos no invasivos se derivaron de cohortes europeas o norteamericanas, predominantemente caucásicas. En contraste, estudios recientes han demostrado que en poblaciones hispanas y latinoamericanas la precisión diagnóstica de estos métodos puede variar, lo que sugiere la necesidad de validar y, eventualmente, ajustar los puntos de corte en contextos regionales^{3,4}.

En paralelo, estudios multinacionales recientes han evidenciado que la exactitud diagnóstica de los

métodos no invasivos puede modificarse por variables clínicas específicas como la edad, la obesidad o la presencia de DM⁴. En un análisis global que incluyó más de 18.000 pacientes con MASLD, se observó que el rendimiento del FIB-4 disminuye significativamente con la edad y puede requerir puntos de corte ajustados, mientras que la elastografía hepática muestra mayor estabilidad diagnóstica, aunque con variaciones asociadas al índice de masa corporal (IMC)^{4,5}. Esta observación tiene implicancias clínicas relevantes, ya que refuerza la idea de que la DM identifica una población de alto riesgo que debe ser evaluada activamente, pero no necesariamente requiere umbrales diagnósticos específicos diferentes para la elastografía hepática.

En una cohorte multicéntrica argentina de pacientes con MASLD sometida a biopsia hepática, la elastografía hepática mostró una excelente capacidad diagnóstica para detectar fibrosis significativa y avanzada, aunque los puntos de corte óptimos difirieron de los reportados en Europa y Estados Unidos⁵.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de generar evidencia local que permita adaptar las estrategias diagnósticas globales a las características epidemiológicas de cada región. América Latina presenta particularidades demográficas y metabólicas relevantes, incluyendo alta prevalencia de obesidad, DM y variantes genéticas asociadas a MASLD, como PNPLA³, que podrían modificar la historia natural de la enfermedad^{6,7,8}.

En la Argentina, la disponibilidad de estudios epidemiológicos multicéntricos sobre MASLD sigue siendo limitada. Por ello, investigaciones como la publicada en este trabajo tienen un valor estratégico no solo para la comunidad médica, sino también para el diseño de políticas sanitarias.

Desde una perspectiva clínica, los resultados de este estudio respaldan la implementación de estrategias de *screening* sistemático de fibrosis hepática en pacientes con DM2, utilizando algo-

ritmos escalonados que combinan biomarcadores séricos simples con métodos de imagen^{1,2}. Otro dato destacado es la baja utilización de la elastografía hepática en la vida real, lo que interpela la aplicabilidad de las guías validadas ante autoridades y pagadores.

En este sentido, en nuestro medio el aumento de la prevalencia de la obesidad y la DM2 ha generado un incremento de la cirrosis asociada a la disfunción metabólica, con sus complicaciones y el consiguiente deterioro de la sobrevida, lo que la convierte en un problema grave para la salud pública.

En la Argentina el único relevamiento de casos de cirrosis existente a nivel nacional es el realizado por la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE) a través del Observatorio Nacional de Enfermedades Hepáticas (ONEH), mediante el proyecto "Sistematización y recopilación de datos de cirrosis en la República Argentina". En el informe preliminar de este registro, presentado en el XXIII Congreso Argentino de Hepatología 2025 y publicado en la página web de la SAHE, se incluyeron 281 casos de cirrosis diagnosticados entre el 1/01/25 y el 15/10/2025, con la participación de 21 de las 24 jurisdicciones del país. La etiología reportada con mayor frecuencia fue MASLD, con el 37% de los casos, asociada a DM2 en el 63% y a disglucemia sin DM en el 11%. El sobrepeso y la obesidad estuvieron presentes en el 92% de los evaluados, y la asociación entre DM2 y sobrepeso/obesidad se observó en el 60%. La asociación entre disfunción metabólica y consumo moderado de alcohol, denominada MetALD, fue responsable del 9% de las cirrosis, asociada a DM en el 32% y disglucemia sin DM en el 18%. En estos casos, el sobrepeso y la obesidad se asociaron al 95% de los casos⁹.

Finalmente, el estudio publicado en esta edición se alinea con las recomendaciones de las guías argentinas sobre enfermedad hepática grasa publicadas por la SAHE, que enfatizan la necesidad de reconocer a MASLD como una enfermedad metabólica sistémica y promueven el uso de métodos no invasivos para la evaluación de fibrosis hepática en la práctica clínica^{1,2}.

En conclusión, el estudio multicéntrico argentino sobre la prevalencia de MASLD en pacientes con DM2 constituye una contribución relevante e histórica al conocimiento epidemiológico regional. Sus resultados refuerzan la necesidad de desarrollar estrategias de diagnóstico y *screening* adaptadas a las características de las poblaciones

latinoamericanas. En una era marcada por la globalización de la hepatología metabólica, la generación de evidencia local será fundamental para optimizar el manejo clínico de MASLD y reducir la creciente carga de enfermedad hepática en nuestra región. Tan clásico como la importancia de pintar la aldea propia.

Esteban González Ballerga

*Servicio de Gastroenterología, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

Fernando Javier Barreyro

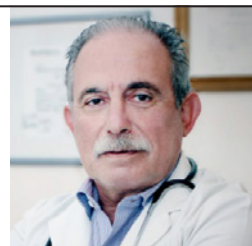
*Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL),
Instituto de Biotecnología Misiones (InbioMis),
Universidad Nacional de Misiones, CONICET*

BIBLIOGRAFÍA

1. Fassio E, Dirschwolf M, Barreyro FJ; Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Medicina (B Aires). 2020;80(4):371-387.
2. Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE). Guía de práctica clínica para MASLD. Buenos Aires: SAHE. Disponible en: <https://www.sahe.org.ar>.
3. Tincopa MA, Díaz LA, Huang D, et al. Disparities in screening and risk stratification for Hispanic adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hepatology. 2025 Jun 1;81(6):1792-1804.
4. Younossi ZM, de Avila L, Petta S, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease across age, type 2 diabetes, and obesity subgroups: a multinational study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2026 Jan 29:S1542-3565
5. Barreyro FJ, Bori M, Balderramo D, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for fibrosis in MASLD in an Argentinian multicenter cohort. Ann Hepatol. 2025;30.
6. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Annu Rev Pathol. 2018 Jan 24;13:321-350.
7. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owringi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Oct;22(10):1999-2010.
8. González-Ballerga E, Curia A, Cusi K. Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa. Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(3):236-252.
9. Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE); Observatorio Nacional de Enfermedades Hepáticas. Sistematización y recopilación de datos de cirrosis en la República Argentina. Buenos Aires: SAHE; Web data. Disponible en: <https://www.sahe.org.ar>.
10. Giunta J, Alzueta G, Araya C, Aubone M, et al. Prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudio de corte transversal multicéntrico argentino. Rev Soc Arg Diab 2025;60(1).

IN MEMORIAM

Silvio Schraier (14/4/1956-26/12/2025)



Conocí al Dr. Silvio Schraier en la Carrera de Médico especialista en Nutrición hace 40 años; desde entonces mantuvimos una entrañable amistad que nos unió hasta su reciente desaparición el pasado 26 de diciembre de 2025.

Siempre me contaba sobre su paso por el Colegio Nacional de Buenos Aires, que ya lo ubicó en el alto nivel alcanzado posteriormente en la carrera de Medicina. Se recibió en 1980 e inmediatamente comenzó sus prácticas en Clínica Médica en el Hospital Argerich, donde se inclinó hacia la especialización en Nutrición y Diabetes.

Se convirtió en un reconocido experto en Nutrición y, específicamente, en el área de lípidos, destacándose la multiplicidad de charlas brindadas en los más diversos ámbitos de nuestro país y de Latinoamérica. Sembró conocimiento basado en la evidencia científica en una enorme cantidad de discípulos y estudiantes de diferentes cursos y carreras, quienes han cosechado lo aprendido y lo han reconocido como su maestro. En realidad, fue un Maestro con mayúsculas de la Medicina en general y de la Nutrición en particular. Ese reconocimiento lo tuvo no solo de sus alumnos, sino también de sus pares, quienes siempre recurrieron a él por casos difíciles y controvertidos.

Silvio tenía el sello de buena persona: transparente, justo en sus juicios, siempre con la palabra

exacta, con la visión optimista ante las dificultades, poseedor de un fino humor y una gran cultura general. Con él se podía conversar de los más diversos temas.

Para mí fue ese hermano de la vida, ese compañero entrañable con el que compartimos tantas vivencias, junto con nuestro otro compañero de ruta, Eduardo Esteban, cardiólogo especialista también en lípidos y en prevención cardiovascular, pero especialmente en la Carrera de Médico especialista en Nutrición de la Fundación Barceló, donde estuvimos al frente desde el año 2010.

Silvio amaba la vida, y especialmente a su familia: a su compañera de siempre Diana; a sus hijas Brenda y Nadia; y por supuesto a su pequeña nieta Sofía. En ellas deja un recuerdo inquebrantable.

Su pronta partida es injusta y nos deja una huella profunda. Silvio, siempre estarás en nuestro recuerdo y en nuestro reconocimiento como la excelente persona que has sido. Por eso no te despedimos: te decimos adiós, hasta siempre hermano querido.

Dr. Gustavo Frechtel

*Médico especialista en Nutrición,
Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición,
Departamento de Medicina (UBA),
Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas*

TRABAJO ORIGINAL

Modelo predictor de evolución glucémica en pacientes internados en clínica médica con nueva hiperglucemia (ambiglucesmia)

Predictive model of glycemic evolution in hospitalized patients in general medicine with new hyperglycemia (ambiglycemia)

Hugo D. Lavandaio¹, Enrique Antonio Reynals², José Alberto Carena³

RESUMEN

Introducción: la hiperglucemia en pacientes internados se asocia con mala evolución, aunque existe controversia sobre la magnitud de este efecto en aquellos con o sin diabetes mellitus (DM).

Objetivos: diferenciar dos poblaciones entre los pacientes internados con nueva hiperglucemia: A) DM previa no conocida o debut y B) hiperglucemia no esperada, y encontrar las asociaciones entre las variables metabólicas de partida y la evolución glucémica. Se propone la denominación de ambiglucesmia (AmbiG) para esta glucemia ambigua (severidad versus estrés) de igual valor, pero diferente significado.

Materiales y métodos: estudio prospectivo de cohorte de 2 años de seguimiento que estudió la evolución de 100 pacientes adultos internados con hiperglucemia nueva >140 mg/dl, comparándolos según la HbA1c de ingreso (A) $\geq 6,5\%$ o (B) <6,5%, y reclasificando con nueva HbA1c al menos a los 3 meses del alta. Análisis estadístico: SPSS v20.

Resultados: 45 casos en el grupo A y 55 casos en el grupo B. Reclasificando los casos, se halló: 47 DM no conocida (DM-noc) con HbA1c $\geq 6,5\%$, 31 prediabetes (preDM) con HbA1c $\geq 5,7\%$ y 22 hiperglucemia de estrés (HGdeS) con HbA1c <5,7%. A través de la prueba de chi-cuadrado (χ^2), el riesgo relativo de evolución a la HbA1c >6,5% fue para: HbA1c >6,5% de ingreso: RR 2,88 (IC 95% 1,77-4,68); la glucemia máxima >250 mg/dl: RR 2,54 (IC 95% 1,61-4,01), y el tiempo fuera de rango TOR >50%: RR 2,63 (IC 95% 1,79-3,86), todas con $p < 0,001$. A través de regresión lineal múltiple y regresión logística, el modelo logró predecir el riesgo % de tener una HbA1c >6,5% a 3 meses. Validación interna: sensibilidad=0,76, especificidad=0,74, VPP=0,72, VPN= 0,78 y Pearson $r=0,52$.

Conclusiones: con estas tres simples variables es posible calcular la probabilidad de tener una HbA1c >6,5% a 3 meses, y también el probable valor de una HbA1c en la evolución posterior y así finalmente develar el significado de esta ambiglucesmia (AmbiG) en el hospital.

Palabras clave: hiperglucemia; hospital; modelo predictor.

ABSTRACT

Introduction: hyperglycemia in hospitalized patients is associated with poor outcomes, although there is controversy about the magnitude of this effect in those with or without diabetes mellitus (DM).

Objectives: to differentiate between two populations among hospitalized patients with new-onset hyperglycemia: A) previously unknown or newly diagnosed diabetes mellitus (DM) and B) unexpected hyperglycemia, and to find the associations between baseline metabolic variables and glycemic evolution. The term ambiglycemia (AmbiG) is proposed for this ambiguous glycemia (severity versus stress), which has equal value but different meanings.

Materials and methods: prospective cohort study of 2 years follow up, to observe evolution of 100 adult inpatients with new hyperglycemia >140mg/dl, comparing admission HbA1c (A) $\geq 6.5\%$ or (B) <6.5%, and reclassifying with new HbA1c at ≥ 3 month from discharge. Statistics: SPSS v20.

Results: 45 cases in group A and 55 cases in group B. Reclassifying the cases, we found: 47 undiagnosed DM (DMnoc) with HbA1c $\geq 6.5\%$, 31 prediabetes (preDM) with HbA1c $\geq 5.7\%$ and 22 stress hyperglycemia (HGdeS) with HbA1c <5.7%. Using the chi-square test, the relative risk of progression to HbA1c >6.5% was as follows: HbA1c >6.5% at admission: RR 2.88 (95% CI 1.77-4.68), peak glucose >250 mg/dL: RR 2.54 (95% CI 1.61-4.01), and time out of TOR range >50%: RR 2.63 (95% CI 1.79-3.86), all with $p < 0.001$. The model, through multiple linear and logistic regression, successfully predicted the percentage risk of having an HbA1c >6.5% at 3 months. Internal validation: sensitivity = 0.76, specificity = 0.74, PPV = 0.72, NPV = 0.78, and Pearson's $r = 0.52$.

Conclusions: with this simple three variables, it's possible to calculate the probability of having a HbA1c >6.5% at 3 months, and also the probable value of HbA1c in the later evolution. Finally, we could reveal the meaning of ambiglycemia (AmbiG) in the hospital.

Key words: hyperglycemia; hospital; predictive model.

¹ Médico, Sección Endocrino Metabólica, Servicio de Clínica Médica, Hospital Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

² Médico, Profesor Doctor en Medicina, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

³ Médico, Profesor, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Hugo D. Lavandaio

E-mail: hugo.lavandaio@yahoo.com.ar

<https://orcid.org/0009-0008-1500-7682>

Fecha de trabajo recibido: 1/6/2025

Fecha de trabajo aceptado: 29/10/2025

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

INTRODUCCIÓN

Toda la evidencia revisada confirma la alta frecuencia de hiperglucemia en pacientes internados severamente enfermos o críticos, paralelamente a la explosión demográfica de la diabetes mellitus (DM) en el mundo. Una gran mayoría de los pacientes con hiperglucemia presenta mala evolución con elevada morbilidad¹, por lo que es un estándar actual de atención médica el tratamiento de la hiperglucemia con insulina en internados^{2,3}. Los resultados de la terapia son controvertidos, comprobando beneficios en algunos estudios y efectos adversos en otros^{4,5}. Aparentemente el mayor punto de conflicto en la corrección de la hiperglucemia se produce en pacientes con alto riesgo de mala perfusión del sistema nervioso central (SNC) o por *shock* distributivo por sepsis.

La relevancia del presente estudio es la posibilidad de diferenciar, a través de la medición de la HbA1c, una situación de adaptación fisiológica a una noxa, de una descompensación metabólica y adecuar los esfuerzos terapéuticos reduciendo el riesgo de eventos adversos.

La hipótesis de este trabajo plantea que es posible diferenciar dos poblaciones entre los pacientes internados con nueva hiperglucemia según su estado metabólico previo, definir la relación entre las variables cuantificables y desarrollar un modelo predictor de su evolución glucémica. Debemos resaltar que la HbA1c no ha sido validada para el diagnóstico de la DM en el contexto hospitalario⁶ y que solo se ha usado como parámetro para decidir el tratamiento al alta de pacientes con DM2 ya diagnosticada⁷. Una limitación muy importante en casi todos los estudios mencionados es que el diagnóstico de DM en pacientes internados se realiza en función de los antecedentes clínicos, pero sin medir la HbA1c.

El problema objeto de este estudio es que la hiperglucemia en la situación de estrés es un marcador de gravedad en un grupo de pacientes y, en cambio, se trata de un mecanismo protector en otro grupo diferente⁸⁻¹¹. Esta situación no se ha estudiado específicamente, y marca diferencias

en el manejo de cada caso y una evolución futura divergente¹². Se propone la denominación de “ambiglucemia” para esta glucemia ambigua de igual valor, pero diferente significado.

El término “ambiglucemia” aquí propuesto tiene relevancia como concepto nuevo que intenta diferenciar la situación ya conocida de disglucemia en internados, de la aparición de una nueva hiperglucemia al ingreso al hospital en pacientes sin antecedentes de DM. Esta instancia es ambigua ya que incluye a la DM no diagnosticada y a la hiperglucemia de estrés en prediabetes y en personas sin DM; no pretende ser una nueva categoría diagnóstica dado que solo describe un momento de incertidumbre. La ambigüedad es notable ya que no puede predecirse aún la evolución que tendrá este estado, ni decidir cuál será el manejo más adecuado en cuanto al riesgo/beneficio para cada caso particular¹³⁻¹⁵. Lo oscuro de la ambiglucemia es lo que ha llevado a la controversia actual sobre lo fisiológico y lo patológico de estas condiciones. Se espera que el modelo resultante de este estudio permita distinguir estos componentes superpuestos y determine metas glucémicas de tratamiento diferentes para cada uno de estos procesos metabólicos.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron: a) diferenciar dos poblaciones de pacientes internados con hiperglucemia A) DM previa no conocida o debut y B) hiperglucemia no esperada; b) encontrar las relaciones entre las variables metabólicas de partida (HbA1c inicial), el logro de las metas glucémicas y la evolución, y las variables inflamatorias o de disfunción orgánica y la evolución; c) crear un modelo predictor que permita guiar en el futuro el manejo adecuado para cada una de ellas.

Hipótesis de trabajo para la modelización

- Entre los pacientes internados con hiperglucemia nueva se encuentren dos poblaciones: A) con DM previa o de nuevo diagnóstico que persistirá a partir de ese momento y B) con hipergluce-

mia no esperada (de estrés) que luego se normaliza definitivamente. La primera (A) con elevación de la glucemia como marcador de su gravedad sin poder aprovecharla eficientemente, con mayores infecciones por disfunción inmunológica, más complicaciones a largo plazo y con menos riesgo de hipoglucemia ante la insulino-terapia, aunque con menos éxito en lograr las metas glucémicas (tiempo en rango, *time in range*, TIR). La segunda (B) que se beneficia de un aprovechamiento diferente de sus nutrientes en situación crítica y con menos infecciones y pocas complicaciones a largo plazo, aunque con riesgo de hipoglucemia ante una corrección exagerada de su glucemia y con mayor logro de las metas glucémicas (TIR).

- Existe una relación definida entre las variables metabólicas e inflamatorias o de disfunción de órganos y la evolución de cada población.
- Estas variables se combinan en un modelo predictor de evolución para pacientes internados con nueva hiperglucemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se propuso un estudio prospectivo de cohorte de 2 años, entre reclutamiento y seguimiento, donde se analizó la evolución de 100 pacientes tratados con insulino-terapia por hiperglucemia nueva (>140 mg/dl confirmada) en adultos internados siguiendo el protocolo de insulino-terapia estandarizado actual, comparándolos según el valor de la HbA1c basal al internarse (A) $\geq 6,5\%$ o (B) $< 6,5\%$ (expuestos versus no expuestos), y buscando como puntos finales el tiempo en rango glucémico % (TIR), la morbimortalidad, y el estado metabólico e inflamatorio en el tiempo: DM, prediabetes, hiperglucemia de estrés, no DM. Los datos se obtuvieron de un protocolo diseñado específicamente, con consentimiento informado, aprobados por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Lagomaggiore, y de las historias clínicas de internación y de consultorio externo para el seguimiento con nueva medición de la HbA1c al menos a los 3 meses del alta. Los datos se presentan de acuerdo a las guías STROBE y TRIPOD.

El tamaño de la muestra se determinó por las fórmulas aconsejadas por el manual de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶ para estudios en salud y conceptos sobre su diseño¹⁷. Para detectar la falla en el logro de la meta glucémica en internación (TIR) en ambos grupos expuestos y no expuestos, las cuales se esperan en tasas del 55% y 25% respectivamente, según Krinsley

et al.²⁰, para un error α de 0,05% y un poder β del 0,10%, se requiere un N de 48 en cada grupo, y para asegurar confiabilidad estadística, el N total se estima en 100. La construcción del modelo predictor siguió las recomendaciones internacionales aplicadas a las ciencias de la salud^{18,19} (Apéndice).

En función de la HbA1c inicial, se calcularon las incidencias, los riesgos absolutos y relativos de mortalidad, las complicaciones, TIR, hipoglucemia, y la evolución a prediabetes o DM de los expuestos versus no expuestos.

Para intentar predecir la evolución, en toda la muestra se midieron parámetros demográficos, morbilidad previa, clínicos de perfusión y función orgánica incluidos en *score* de gravedad APACHE II, SOFA, *score* de comorbilidad de Charlson; metabólicos: glucemia (de ingreso, media, mínima, máxima), HbA1c; de variabilidad: TIR % (tiempo en rango glucémico), *maximum amplitude of glyce-mic excursión* (MAGE, máxima amplitud de la excursión glucémica); índice glucosa-insulina (IGI), de estrés: relación glucemia aguda/crónica (A/C), y el GAP (brecha) o diferencia entre los mismos, requerimiento diario de insulino-terapia, relación Δ glucemia/1 U de insulina corriente; e inflamatorios: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), eritrosedimentación, PCR de ingreso, y a los 3 meses o más con segunda HbA1c de evolución para reclasificar el diagnóstico y adaptar el tratamiento en el seguimiento. Además, se midieron y trataron los criterios del síndrome metabólico según la *International Diabetes Federation* (IDF).

En función de estas variables se construyó un modelo que permitiera predecir la evolución y el manejo adecuado de cada paciente. Para conocer el efecto de cada variable controlando otras confundentes, se realizó un análisis multivariado con el *software* SPSS v-20.

La comparación de variables continuas se realizó con t-test y las variables dicotómicas con chi-cuadrado (χ^2). Para el análisis multivariado se usaron las variables dicotómicas en relación a los puntos finales mediante regresión logística múltiple.

El modelo predictor debe mostrar que una hiperglucemia nueva en internados con (A): una HbA1c $\geq 6,5\%$, menor reserva pancreática, y menor respuesta de estrés, predice mayor fallo orgánico, peor evolución y tiene gran requerimiento en la dosis diaria de insulino-terapia y menor logro de tiempo en rango glucémico (TIR), mientras que una hiperglucemia nueva en internados con (B): una HbA1c $< 6,5\%$, mayor reserva pancreática, y

mayor respuesta de estrés, predice menor fallo orgánico, mejor evolución y tiene menor requerimiento en la dosis diaria de insulino-terapia con mayor logro de tiempo en rango glucémico (TIR).

Como resultado se espera que este modelo sirva para guiar el manejo de los pacientes internados con nueva hiperglucemia para maximizar los beneficios de la insulino-terapia, minimizar el riesgo de hipoglucemia y mejorar el pronóstico de esta frecuente situación metabólica.

En cuanto al manejo glucémico en internación, este protocolo adaptó a nuestro medio las recomendaciones de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y la *American Diabetes Association* (ADA)²¹⁻²⁴.

Sobre un total de ingresos en Clínica Médica de 5.239 en 2017 y 2018, se realizaron determinaciones de la HbA1c por hiperglucemia en 775 pacientes. Esto equivalió a una prevalencia media de hiperglucemia del 15,6% de los ingresos, la cual se mantuvo estable comparada con los 2 años anteriores.

Siguiendo los criterios de clasificación de glucemia en internados de los últimos consensos internacionales, los pacientes con hiperglucemia nueva durante los 2 últimos años y HbA1c $\geq 6,5\%$ en Clínica Médica fueron 528, representando, en teoría, una prevalencia media de DM del 10,5%. En cambio, los pacientes con hiperglucemia nueva y HbA1c $< 6,5\%$ fueron 246, con una prevalencia media de hiperglucemia de estrés del 5,1%.

- Criterios de inclusión: adultos > 18 años internados en Clínica Médica.

- Criterios de exclusión: embarazo, falla renal o hepática severas, anemia, alteración mental que impidiera firmar el consentimiento informado.

Analizando los ingresos de Clínica Médica entre 2017 y 2018 que cumplían con los criterios estrictos de este protocolo, se registraron más de 100 casos con datos suficientes para evaluar su evolución con un seguimiento de al menos de 3 meses. Los pacientes con HbA1c $\geq 6,5\%$ fueron 45 y con HbA1c $< 6,5\%$ 55.

RESULTADOS

El análisis descriptivo de esta cohorte comparando el grupo A con HbA1c $\geq 6,5\%$ y el grupo B con HbA1c $< 6,5\%$, aportó los siguientes datos: el sexo masculino representó el 57% versus el 44%; la edad media 57 (DE 10,8) versus 55 (DE 14,2) años; el peso medio 95,7 (21,0) versus 83,7 (23,4) kg; el índice de masa corporal medio (IMC) 34,1

(8,6) versus 31,1 (9,2) kg/m^2 ; la glucemia media de ingreso 236 (104,8) versus 164 (49,3) mg/dl; la HbA1c media de 8,2% (2,2) versus 5,8% (0,4), estas dos últimas con $p < 0,0001$ por t-test (Tabla 1).

El índice de comorbilidad de Charlson para los grupos A y B fue de 2,91 (1,9) versus 2,47 (1,6). Las principales comórbidas y los motivos de internación se describen en las Tablas 1 y 2. Solo como dato informativo, mediante t-test, el grupo A logró mejor TIR media (DE) versus el grupo B: 49,3% (28,4) versus 82,5% (21,6); $p < 0,001$.

La presencia de infección en los grupos A y B se constató en 71% versus 60%, y sepsis en 26% y 27% en forma comparable (Tabla 3).

El análisis prospectivo tendiente a la construcción del modelo predictor reveló en un seguimiento medio de 8 meses (3-12 m), que 47 casos derivaron en el punto final de la HbA1c $\geq 6,5\%$, lo que equivale a un índice de incidencia en 2 años de 23,5 casos por 100 personas/año. No hubo pérdidas en el seguimiento ya que cada caso fue monitorizado en forma personalizada.

Los parámetros metabólicos asociados por t-test en forma significativa con el grupo A versus B fueron HbA1c% de ingreso (DE): 8,2 (2,2) versus 5,8 (0,4); glucemia de ingreso mg/dl (DE): 236 (104,8) versus 164 (49,3); glucemia máxima mg/dl (DE): 291 (92,3) versus 215 (58,4); tiempo en rango glucémico TIR% (DS): 49 (29,4) versus 82 (21,6); el requerimiento de insulina U/d (DE): 14,5 (10,7) versus 7,0 (6,0), todos $p < 0,0001$, y la variación de glucemia/unidad de insulina (DE): 9,4 (9,3) versus 15,1 (11,7), con $p = 0,009$. No presentaron diferencias significativas la variabilidad glucémica por MAGE, o la glucemia relativa por A/C o GAP glucémico.

La nueva hiperglucemia prolongó la estadía hospitalaria en ambos grupos a 10 días, superando la media histórica del Servicio de 7 días. Debemos resaltar que no se registró la ocurrencia de hipoglucemias en ninguno de los dos grupos (Anexo).

Factores de riesgo clásicos para DM2, como edad, historia familiar, peso e IMC, no presentaron diferencias entre ambos grupos. Tampoco tuvieron significación las diferencias en fallos orgánicos o complicaciones, y solo existió una leve tendencia de mayor puntaje de SIRS y PCR en la evolución a la HbA1c $\geq 6,5\%$.

Las variables asociadas a la evolución posterior a DM por t-test fueron: HbA1c% de ingreso (DE): 7,81 (2,3) versus 6,10 (0,8), $p < 0,0001$, como signo de hiperglucemia crónica, la glucemia máxima

mg/dl (DE): 290,0 (87,9) versus 215,4 (63,9), $p=0,0001$, como evidencia de hiperglucemia de aguda, el tiempo fuera de rango (*time out of range*) TOR% (DE): 45,5 (31,1) versus 20,0 (23,4), $P<0,0001$, y el requerimiento de insulina U/d (DE): 14,1 (10,7) versus 7,2 (6,2), $p<0,0001$, relacionadas a menor insulinosensibilidad (Tabla 4).

A través del test de χ^2 fue posible analizar estos parámetros prospectivamente y calcular el riesgo relativo de evolución a DM. La HbA1c $>6,5\%$ de ingreso mostró un índice de χ^2 de 22,7, con RR 2,88 (IC 95% 1,77-4,68), la glucemia máxima >250 mg/dl, un índice de 18,2, RR 2,54 (IC 95% 1,61-4,01), y el tiempo fuera de rango TOR $>50\%$, un índice de 21,7, un RR 2,63 (IC 95% 1,79-3,86), todas con $p<0,001$ (Anexo).

El análisis de correlación de Pearson para evolución a DM mostró en forma directa: HbA1c% de ingreso $\bar{x}$ (DE): 7,8 (2,3) versus 6,1 (0,8), $r=0,45$; glucemia máxima mg/dl $\bar{x}$ (DE): 290 (87,9) versus 215 (63,9), $r=0,45$, ambas $p<0,001$; el requerimiento de insulina U/dx $\bar{x}$ (DE): 14,1 (10,7) versus 7,22 (6,26) $r=0,33$, $p=0,001$, y en forma inversa el TIR% $\bar{x}$ (DE): 52 (31,2) versus 80 (23,1) $r=-0,41$, $P<0,001$; y el Δ gluc/U ins $\bar{x}$ (DE): 10,3 (8,5) versus 14,4 (12,5) $r=-0,40$, $p<0,05$ (Tabla 5). Todo esto implicó que, a mayor TOR, mayor requerimiento de insulina con menor respuesta a la misma, en otras palabras, mayor insulinoresistencia.

En la construcción del modelo predictor, se analizaron las variables de alta correlación con la evolución posterior a DM. Mediante regresión lineal múltiple, se modelaron las variables continuas: HbA1c% de ingreso, la glucemia máxima mg/dl y la negativa del tiempo en rango, es decir, el TOR%, obteniendo una fórmula para el cálculo de la HbA1c en la evolución a 3 meses o más tiempo (Anexo).

Analizando estas variables con las curvas de ROC y el área bajo la curva, se obtuvo para la HbA1c un área de 0,74, punto de corte 6,5%, para glucemia máxima, un área de 0,74, punto de corte 250 mg/dl, y para TOR, un área de 0,73, con punto de corte en 50%, las tres con $p<0,0001$ (Anexo).

A través de la regresión logística múltiple, se modelaron las mismas variables dicotómicas según puntos de corte: HbA1c% de ingreso $>6,5\%$, la glucemia máxima mg/dl >250 mg/dl y TOR% $>50\%$, obteniendo el riesgo % a 3 meses de tener una HbA1c $>6,5\%$, según la presencia de cada variable con su valor pronóstico relativo (Anexo).

Reclasificando los casos mediante nueva HbA1c, la evolución de los 100 pacientes reveló: 47 DM no conocida (DMnoc) con HbA1c $\geq 6,5\%$, 31 prediabetes (preDM) con HbA1c $\geq 5,7-7\%$ y 22 hiperglucemia se estrés (HGdeS) con HbA1c $<5,7\%$. (Anexo). Es muy interesante resaltar que el 25% del grupo A evolucionó a DM, mientras que el 26,6% del grupo B cambió a no DM. Es poco probable que el tratamiento modificara el curso al alta, ya que los 12 pacientes con HbA1c ingreso $\geq 6,5\%$ que en la evolución pasaron a HbA1c evolución $<6,5\%$, tenían una media de HbA1c de ingreso = 7,15%, 10 de ellos con un rango de 6,5-6,9%, por lo cual al alta recibieron indicación de dieta para DM y control en el seguimiento.

La validación interna del modelo predictor sobre los 100 pacientes de la muestra demostró una sensibilidad de 0,76, una especificidad de 0,74, con un valor predictivo positivo (VPP) de 0,72 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,78, con χ^2 de 26,2, RR 3,38 (IC 95% 1,94-5,86) $p<0,001$; y una correlación de Pearson de $r=0,52$, (IC 95% 0,382-0,675), $p<0,01$. La certeza, o separación de pronóstico PSEP, fue $0,72 + 0,78 - 1 = 0,50$ (Anexo).

La validación externa inicial del modelo predictor sobre otros 30 casos históricos internados con hiperglucemia nueva mostró buenas tendencias, con una sensibilidad de 1,0, una especificidad de 0,37, un VPP de 0,81, un VPN de 1,0, y una correlación de Pearson de $r=0,43$, y una separación de pronóstico PSEP = $0,81 + 1,00 - 1 = 0,81$ (Anexo). El efecto de posible colinealidad entre las variables del modelo fue evaluado por r de Pearson: HbA1c de ingreso versus HbA1c evolución, $r=0,45$, glucemia máxima versus HbA1c evolución, $r=0,45$, TOR% versus HbA1c evolución, $r=0,40$, modelo completo, $r=0,52$. La posibilidad de colinealidad es mayor con $r > 0,7$. Factor de inflación de la varianza (FIV) y tolerancia: HbA1c de ingreso: FIV=1,50 tolerancia 0,66, glucemia máxima: FIV = 1,97 y tolerancia 0,50, TOR%: FIV = 2,28 y tolerancia 0,43, la posibilidad de colinealidad es mayor con FIV >10 y tolerancia $<0,1$. Por lo tanto, no existe colinealidad evidente. Tampoco hay errores por multiplicidad, ya que este es un estudio de cohorte y no un estudio randomizado controlado intervencionista con múltiples subanálisis.

En síntesis, con estas tres sencillas variables es posible calcular la probabilidad de tener una HbA1c $\geq 6,5\%$ a 3 meses y también el probable valor numérico de la HbA1c en la evolución posterior.

Parámetro	1° HbA1c ≥6,5%	1° HbA1c <6,5%	Total
N pacientes	45	55	100
Edad (DE)	56,47 (10,8)	54,85 (14,2)	55 (12,8)
Sexo masculino n (%)	26 (57%)	24 (44%)	50 (50%)
Historia familiar n (%)	13 (28%)	16 (29%)	29 (29%)
Estadía días (DE)	10,4 (9,7)	10,1 (6,7)	10,2 (8,2)
Charlson (DE)	2,93 (1,9)	2,47 (1,6)	2,68 (1,8)
APACHE II (DE)	11,4 (6,8)	12,2 (6,1)	11,9 (6,4)
SOFA (DE)	1,60 (1,6)	1,78 (1,5)	1,70 (1,6)
SIRS (DE)	1,71 (1,2)	1,60 (1,1)	1,65 (1,2)
Comórbidas			
Obesidad nn (%)	34 (75)	28 (51)	62 (62)
Hipertensión n (%)	26 (58)	31 (56)	57 (57)
Dislipidemia	3 (6,6)	5 (9)	8 (8)
Síndrome metabólico	22 (48)	22 (40)	44 (44)
Cardiovascular n (%)	22 (48)	29 (53)	51 (51)
Respiratorias N (%)	25 (55)	29 (53)	54 (54)
Antropometría			
N pacientes	45	55	100
Peso kg (DE)	95,7 (21,0)	83,7 (23,4)	89,3 (23,0)
IMC kg/m ² (DE)	34,4 (8,6)	31,1 (9,2)	32,6 (9,0)
Parámetro metabólico			
HbA1c% ingreso (DE)	8,26 (2,2)	5,80 (0,4)	6,90 (1,9)
Glucemia ingreso (DE)	236,6 (104,8)	164,2 (49,3)	196,8 (86,7)
Glucemia media mg/dl (DE)	212,4 (160,9)	143,2 (27,8)	174,7 (115,0)
Glucemia mínima mg/dl (DE)	117,3 (22,7)	99,3 (20,2)	107,5 (23,1)
Glucemia máxima mg/dl (DE)	291,5 (92,3)	215,5 (58,4)	250,0 (84,4)
HbA1c% evolución (DE)	7,46 (1,73)	6,2 (1,72)	6,77 (1,83)
MAGE (DE)	35,9 (46,4)	25,7 (22,3)	30,3 (35,4)
IGI (DE)	10,9 (15,1)	2,5 (4,6)	6,34 (11,5)
TIR % (DE)	49,3 (29,4)	82,5 (21,6)	67,4 (30,3)
TOR % (DE)	49,2 (29,6)	17,4 (21,7)	31,9 (30,0)
A/C (DE)	1,27 (0,5)	1,33 (0,4)	1,30 (0,49)
GAP (DE)	68,1 (64,7)	50,7 (43,0)	58,6 (54,3)
ADAG (DE)	191,3 (60,6)	119,8 (12,0)	152,3 (54,9)
Requerimiento insulina (DE)	14,5 (10,7)	7,0 (6,0)	10,4 (9,27)
Δ glucucemia/U insulina	9,4 (9,3)	15,1 (11,7)	12,5 (11,0)

DE: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal; MAGE: maximum amplitude of glycemic excursion; IGI: índice glucosa/insulina; TIR: time in range; TOR: time out range; A/C: aguda/crónica; GAP: brecha; ADAG: A1C.derived average glucosa.

Tabla 1: Características basales.

Causas	1° HbA1c ≥6,5%	1° HbA1c <6,5%	Total
Neumonía	15	15	30
Reagudización EPOC	8	8	16
Reagudización asma	3	5	8
Celulitis	3	5	8
IAM	3	3	6
Absceso	4	1	5
Infección urinaria	2	1	3
Insuficiencia cardíaca	0	3	3
Gastroenteritis	1	1	2
EAP	1	1	2
Pancreatitis	1	1	2
TEP	1	1	2
Enfermedad de Graves	0	2	2
ACV	0	1	1
Artritis séptica	1	0	1
Arritmia	0	1	1
FOD	0	1	1

Causas	1° HbA1c ≥6,5%	1° HbA1c <6,5%	Total
Hemorragia digestiva	0	1	1
LES	0	1	1
Hipotiroidismo severo	0	1	1
TVP	1	0	1
Sífilis	0	1	1
Urticaria	0	1	1
Crisis hipertensiva	1	0	1
TOTAL	45	55	100

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; edema agudo de pulmón; ACV: accidente cerebrovascular; TEP: tromboembolismo pulmonar; FOD: fiebre de origen desconocido; LES: lupus eritematoso sistémico; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 2: Causas de ingreso.

Eventos ingreso	1° HbA1c ≥6,5%	1° HbA1c <6,5%	Total
Infección N (%)	32 (71)	38 (60)	70 (70)
Sepsis N (%)	16 (35)	20 (36)	36 (36)
Sepsis severa N (%)	12 (26)	15 (27)	27 (27)
Hipotensión	2 (4,4)	0 (0)	2 (2)
Transfusión	2 (4,4)	2 (3,6)	4 (4)
Hemodiálisis	1 (2,2)	0 (0)	1 (1)
Cirugía	6 (13,3)	5 (9,0)	11 (11)
Parámetro inflamatorio			
Leucocitos/mm ³ (DE)	12.962,7 (6214,6)	13.112,7 (6524,6)	13.046,3 (6356,5)
Eritrosedimentación mm/h (DE)	41,26 (24,6)	43,3 (32,8)	42,6 (29,7)
PCR UI/l (DS)	96,5 (111,4)	69,9 (87,4)	81,0 (98,3)
LDH UI/L	469,2 (191,9)	442,9 (203,6)	454,4 (197,6)
GOT UI/L	45,3 (55,6)	37,3 (36,6)	40,9 (45,9)
Lactato mg/dl	1,85 (1,13)	1,79 (1,41)	1,82 (1,29)

DE: desvío estándar; LDH: lactato dehidrogenasa; GOT: glutámico oxaloacético transaminasa.

Tabla 3: Eventos e inflamación.

Parámetro evolución χ^2 / t	2° HbA1c ≥6,5%	2° HbA1c <6,5%	Total	P
N pacientes	47	53	100	
Edad (DE)	54,0 (10,8)	56,0 (14,2)	55 (12,8)	NS
Sexo masculino n (%)	23 (49%)	27 (51%)	50 (50%)	NS
Historia familiar n (%)	14 (30,4%)	15 (28,3%)	29 (29%)	NS
Estadía días (DE)	10,7 (9,4)	9,7 (6,9)	10,2 (8,2)	NS
Charlson (DE)	2,60 (1,8)	2,75 (1,7)	2,68 (1,8)	NS
APACHE II (DE)	11,4 (6,3)	12,6 (6,5)	11,9 (6,4)	NS
SOFA (DE)	1,67 (1,3)	1,72 (1,8)	1,70 (1,6)	NS
SIRS (DE)	1,68 (1,1)	1,62 (1,2)	1,65 (1,2)	NS
Peso kg (DE)	87,5 (23,1)	91,0 (22,9)	89,3 (23,0)	NS
IMC kg/m ² (DE)	32,6 (9,8)	32,5 (8,4)	32,6 (9,0)	NS
Comórbidas evolución χ^2	2° HbA1c ≥ 6,5%	2° HbA1c < 6,5%	Total	P
N pacientes	47	53	100	
Obesidad n (%)	31 (65)	31 (58)	62 (62)	NS
Hipertensión n (%)	26 (55)	31 (58)	57 (57)	NS
Dislipidemia	4 (8,5)	4 (7,5)	8 (8)	NS
Síndrome metabólico	23 (48)	21 (39)	44 (44)	NS
Cardiovascular n (%)	23 (48)	28 (52)	51 (51)	NS
Respiratorias n (%)	24 (51)	30 (56)	54 (54)	NS

DE: desvío estándar; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 4: Evolución 1.

Eventos evolución χ^2	2° HbA1c $\geq 6,5\%$	2° HbA1c $< 6,5\%$	Total	P
N pacientes	47	53	100	
Infección n (%)	31 (65)	39 (73)	70 (70)	NS
Sepsis n (%)	15 (31)	21 (39)	36 (36)	NS
Sepsis severa n (%)	12 (25)	15 (28)	27 (27)	NS
Hipotensión	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (2)	NS
Transfusión	2 (4,2)	2 (3,7)	4 (4)	NS
Hemodiálisis	0 (0)	1 (1,8)	1 (1)	NS
Cirugía	7 (14,8)	4 (7,5)	11 (11)	NS
Parámetro inflamatorio evolución t				
Leucocitos/mm ³ (DE)	12.562,8 (5166,5)	13.482,3 (7290,1)	13.046,3 (6356,5)	NS
Eritrosedimentación mm/h (DE)	40,92 (28,2)	44,1 (31,2)	42,6 (29,7)	NS
PCR UI/l (DE)	86,0 (104,9)	76,8 (93,5)	81,0 (98,3)	NS
LDH UI/L	474,1 (207,5)	438,2 (190,2)	454,4 (197,6)	NS
GOT UI/L	50,8 (58,2)	32,8 (31,3)	40,9 (45,9)	NS
Lactato mg/dl	1,74 (1,16)	1,89 (1,43)	1,82 (1,29)	NS
Parámetro metabólico evolución t				
HbA1c% ingreso (DE)	7,81 (2,3)	6,10 (0,8)	6,90 (1,9)	<0,0001
Glucemia ingreso (DE)	224,7 (99,1)	172,0 (65,4)	196,8 (86,7)	<0,002
Glucemia media mg/dl (DE)	189,6 (46,0)	161,7 (150,8)	174,7 (115,0)	NS
Glucemia mínima mg/dl (DE)	118,1 (24,2)	98,3 (16,5)	107,5 (23,1)	<0,0001
Glucemia máxima mg/dl (DE)	290,0 (87,9)	215,4 (63,9)	250,0 (84,4)	<0,0001
MAGE (DE)	34,4 (35,5)	26,8 (35,5)	30,3 (35,4)	NS
IGI (DE)	11,1 (15,3)	2,1 (2,7)	6,34 (11,5)	<0,0001
TIR % (DS)	52,9 (31,2)	80,0 (23,1)	67,4 (30,3)	<0,0001
TOR % (DE)	45,6 (31,1)	20,0 (23,4)	31,9 (30,0)	<0,0001
A/C (DE)	1,31 (0,5)	1,30 (0,3)	1,30 (0,49)	NS
GAP (DE)	67,6 (60,2)	50,9 (47,9)	58,6 (54,3)	NS
ADAG (DE)	179,0 (66,5)	129,1 (25,9)	152,3 (54,9)	<0,0001
Req ins (DE)	14,1 (10,7)	7,2 (6,2)	10,4 (9,27)	<0,0001
Parámetro Evolución r				
HbA1c% ingreso (DE)	7,81 (2,3)	6,1 (0,8)	0,45	<0,0001
Glucemia ingreso (DE)	224,7 (99,1)	172,0 (65,4)	0,51	<0,05
Glucemia máx (DE)	290,0 (87,9)	215,4 (63,9)	0,45	<0,0001
Glucemia media mg/dl (DE)	189,6 (46,0)	161,7 (150,8)	0,50	NS
TIR % (DE)	52,9 (31,2)	80,0 (23,1)	-0,41	<0,001
TOR % (DE)	45,6 (31,1)	20,0 (23,4)	0,41	<0,001
IGI (DE)	11,1 (15,3)	2,16 (2,77)	0,35	<0,001
Δ glucemia/U insulina	10,3 (8,5)	14,4 (12,5)	-0,40	<0,05

DE: desvío estándar; MAGE: maximum amplitude of glycemic excursión; IGI: índice glucosa/insulina; TIR: time in range; TOR: time out range; A/C: aguda/crónica; GAP: brecha; ADAG: A1C derived average glucosa.

Tabla 5: Evolución 2.

Riesgo de evolución a HbA1c >6,5% e 3 meses			Llenar casillas con 1 o 0	
Hba1c>6,5%	Gluc máx >250 mg/dl	TIR <50%	Riesgp%	
▼	▼	▼	▼	
0	0	0	0	
0			0	
0		0	0	
0	0		0	
		0	0	
	0		0	
0	0	0	0	
Probable valor de HbA1c% en 3 meses			Llenar casillas con el valor	
Hba1c %	Gluc máx mg/dl	TOR %	HbA1c% 3 meses	
▼	▼	▼	▼	
0	0	0		
			▼	
			3,509	

Tabla 6: Fórmulas del modelo. Calculador en formato Excel.

DISCUSIÓN

Las tres variables predictivas del modelo final tienen un correlato fisiopatológico: la HbA1c $\geq 6,5\%$ refleja la carga de hiperglucemia crónica previa al ingreso, la glucemia máxima representa el grado de estrés agudo y el TOR expresa el grado de insulinoresistencia de cada paciente. Ya se ha demostrado en un estudio trasversal la relación entre TIR con glucemia capilar y la insulinosensibilidad en DM2 mediante HOMA-IR²⁵.

Como fortalezas de este trabajo, se observa que su aplicación permitirá prever el comportamiento glucémico de cada caso, tratarlo más adecuadamente e implementar desde el ingreso las medidas para la transición hacia el alta y el seguimiento posterior. El modelo predictor presenta una sensibilidad aceptable y demuestra una especificidad óptima, con importante nivel de correlación, y permite como herramienta de *screening*, buscar, y lo que es más importante, descartar una evolución a DM con un altísimo valor predictivo negativo. Se resalta también lo sencillo y breve de la aplicación de tres variables accesibles con un beneficio tangible en pacientes hospitalizados para la prevención de la DM y sus complicaciones.

El uso de las tres variables aventaja el poder predictor de algunas por separado. En el trabajo de Greci et al.⁶, la sensibilidad diagnóstica en internados para DM de la HbA1c $>6,0\%$ por sí sola

fue de 60%, mientras que la glucemia de ayuno >125 mg/dl fue de 56%, ambas con una especificidad del 98%. Nuestra reclasificación a los 3 meses o más con una nueva HbA1c demostró que el estado glucémico fue dinámico, como lo advierte el trabajo de Wexler et al.²⁶, en el cual la HbA1c $>6,1\%$ en internación solo se mantuvo en 15% de los casos al año. Como ya se mencionó, durante nuestro seguimiento, el 25% del grupo A evolucionó a DM, mientras que el 26,6% del grupo B cambió a no DM. Esto es crucial ya que, contrariamente a la concepción general, la HbA1c aislada no determina el futuro metabólico del paciente en el ámbito hospitalario.

En nuestra muestra de 100 pacientes con "ambiglucemia" (AmbiG) al ingreso, dicotomizando en dos grupos por HbA1c, 45 casos eran grupo A $\geq 6,5\%$ y 55 casos grupo B $<6,5\%$. Según los criterios habituales, se hubieran considerado 45 DM y 55 hiperglucemias de estrés. Pero al reclasificar a los 3 meses o más, en el grupo A, 33 eran DM desconocida (DMdes) HbA1c $\geq 6,5\%$ al ingreso y $\geq 6,5\%$ al final, y 12 podrían considerarse como DM en remisión (DMrem) $\geq 6,5\%$ al ingreso y $<6,5\%$ al final. En el grupo B, 41 eran verdadera hiperglucemia de estrés (HGdeS), HbA1c $<6,5\%$ al ingreso y $<6,5\%$ al final, y 14 prediabetes (preDM), HbA1c $<6,5\%$ al ingreso y $\geq 6,5\%$ al final. Todo esto equivale a que 1/4 de cada grupo A y B pasa al nivel

glucémico contrario en el tiempo, y nuestro modelo es capaz de pronosticar la evolución de esta situación de “ambiglucesmia” inicial.

Integrando conceptos previos, con esta herramienta de predicción es posible adaptar el manejo del paciente internado con nueva hiperglucemia permitiendo posiblemente metas más laxas en la fase aguda de estrés con la activación de los ejes hormonales y glucólisis aeróbica tendientes a la supervivencia, para luego redirigir a metas más estrictas en la etapa avanzada de estrés con inflamación y efectos energéticos deletéreos²⁷. Esta adaptación de conductas podría basarse en la previsión de este modelo sobre el comportamiento de cada paciente con la posibilidad de elegir niveles glucémicos individuales y adecuados a cada situación²⁸⁻³².

Las limitaciones del estudio son varias por los estrictos criterios de inclusión que afectan al número de pacientes y al seguimiento, las dificultades en recuperar datos y lograr adherencia de los casos en el tiempo, la escasez de recursos y personal, y la presencia de algunos factores de riesgo aplicados en *scores* pronósticos validados en ámbito ambulatorio para el desarrollo de DM que no tuvieron significación estadística en este caso, posiblemente por estar presentes en una gran proporción de la población estudiada.

Para hacer más amigable el uso de este modelo, y reafirmando su consistencia por la validación externa inicial, se realizó un calculador en formato *Excel* para obtener el riesgo de evolución a HbA1c > % en 3 meses y el probable valor de la HbA1c % en 3 meses. Se proyecta el desarrollo del calculador como una aplicación para celulares *App* llamada “AmbiG” para facilitar su aplicación (Anexo).

CONCLUSIONES

Es posible diferenciar dos poblaciones entre los pacientes internados con nueva hiperglucemia, y encontrar las relaciones entre las variables metabólicas y la evolución a DM, y así finalmente develar el significado de esta ambiglucesmia (AmbiG) en el hospital.

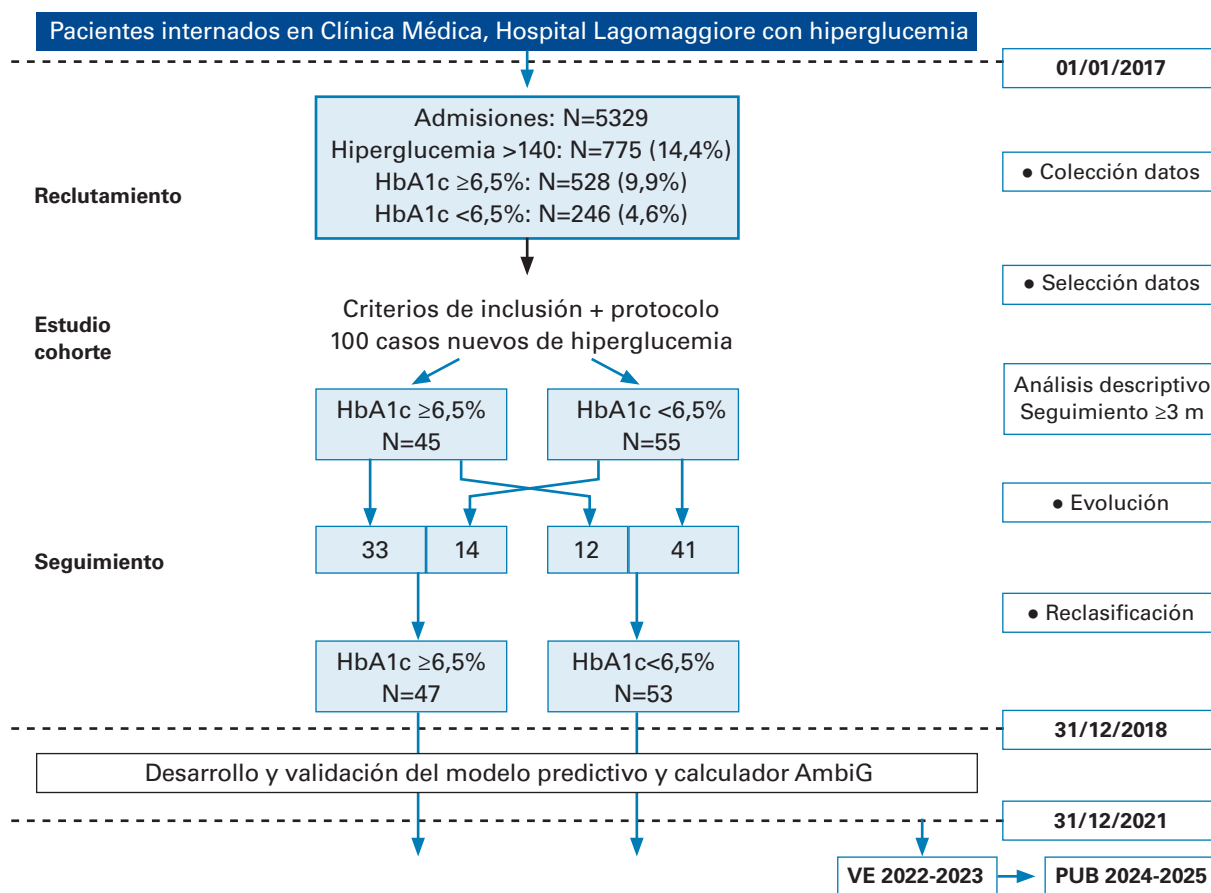
Nota del autor: anexos del artículo disponibles escribiendo al mail del autor principal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978-982.
2. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin.* 2012;(41)175-201.
3. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl-1):S244-S253.
4. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French C, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3):217-224.
5. Deane AM, Horowitz M. Dysglycaemia in the critically ill significance and management. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2013;15:792-801.
6. Greci L, Kailasam M, Malkani S, Katz D, et al. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2003;26:1064-1068.
7. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:2934-2939.
8. Malmberg K, Rydén L, Efecdic S, Herlitz J, et al. DIGAMI study group. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patient with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *JACC.* 1995;26(1):57-65.
9. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers R, Verwaest H, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
10. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, et al.; for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal.* 2005;26:650-661.
11. Finfer S, Chittock DR, Yu-Su S, Cook VD, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97.
12. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU. A systematic review andm. *Chest.* 2010;137(3):544-551.
13. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto L, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181-2186.
14. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs D, Peng L, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care.* 2011;34:256-261.
15. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:49-58.
16. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. Practical manual. World Health Organization. Geneva; 1991.
17. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002; 359:341-45.
18. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003;138:644-650.
19. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000;19:453-473.
20. Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Critical Care.* 2015;19:179-190.
21. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, Einhorn D; Hellman R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association. Consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32 6:1119-1131.
22. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16-38.

23. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:174-88.
24. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings. *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:2101-2128.
25. Ye J, Deng J, Liang W, Luo H, et al. Time in range assessed by capillary blood glucose in relation to insulin sensitivity and b-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in China. *J Diabetes Investig.* 2022;13:1825-1833.
26. Wexler DJ, Nathan DM, Grant RW, Regan S, et al. Prevalence of elevated hemoglobin A1c among patients admitted to the hospital without a diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4238-4244.
27. Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review. Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Critical Care.* 2010;14:231-243.
28. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, Villanueva E, Haji K, Botha J. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *Journal of Critical Care.* 2012;27:153-158.
29. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical Care.* 2013;17:305-312.
30. Roberts G, Quinn S, Valentine N, Alhawassi T, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness. Introducing the stress hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4490-4497.
31. Marenzi G, Cosentino N, Milazzo V, et al. Prognostic value of the acute-to- chronic glycemic ratio at admission in acute myocardial infarction. A prospective study. *Diabetes Care.* 2018;41:847-853.
32. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, Bersten A, et al. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness. *Crit Care Med.* 2020;48:e115-e122.

APÉNDICE: Diagrama de flujo

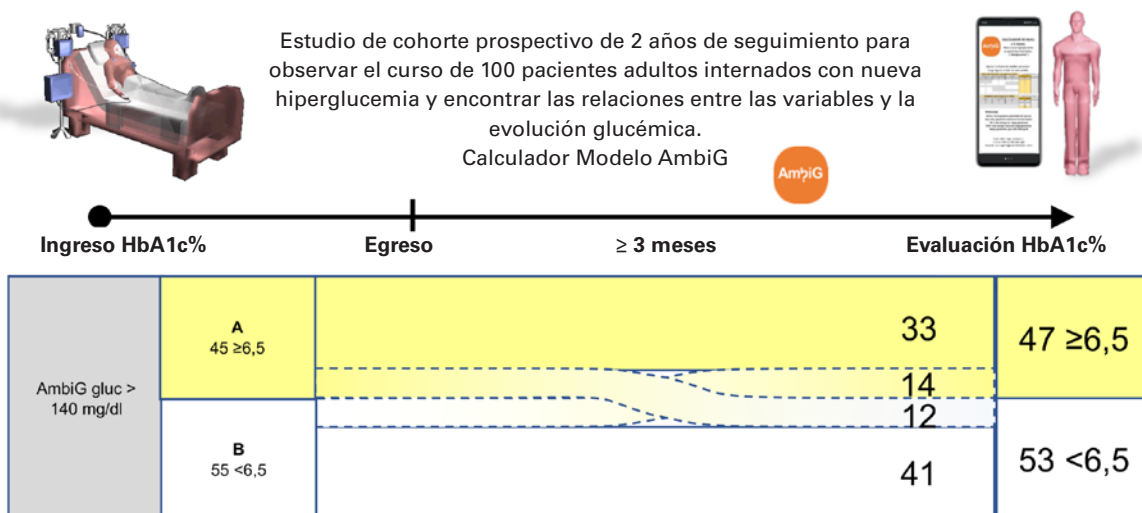


APÉNDICE: Visual abstract y resumen de Twitter

Resumen para Twitter

Modelo predictor de evolución glucémica en 100 pacientes internados en Clínica Médica con nueva hiperglucemia (ambigluceemia), según la HbA1c de ingreso. Tres variables: HbA1c de ingreso, glucemia máxima y tiempo fuera de rango TOR, predicen el riesgo a 3 meses de tener una HbA1c >6,5%, y también el probable valor numérico de HbA1c.

APÉNDICE: Modelo predictor de evolución glucémica en pacientes internados en clínica médica con nueva hiperglucemia (ambiglucesmia)



A través de χ^2 , el RR de evolución a HbA1c>6,5% fue: para HbA1c>6,5%, RR 2.88 (IC 95% 1,77-4,68), glucemia máxima >250 mg/dl, RR 2.54 (IC 95% 1,61-4,01) y tiempo fuera de rango (glucémico) TOR >50%, RR 2.63 (IC 95% 1,79-3,86), todas $p<0,001$.

El modelo, por **regresión lineal y logística múltiple**, predijo el riesgo % a 3 meses de tener una HbA1c >6,5% y también el probable valor numérico de HbA1c. La **validación interna** mostró: sensibilidad=0,76, especificidad=0,74, PPV=0,72, VPN= 0,78, y r Pearson=0,52.

Lavandaio H 2025

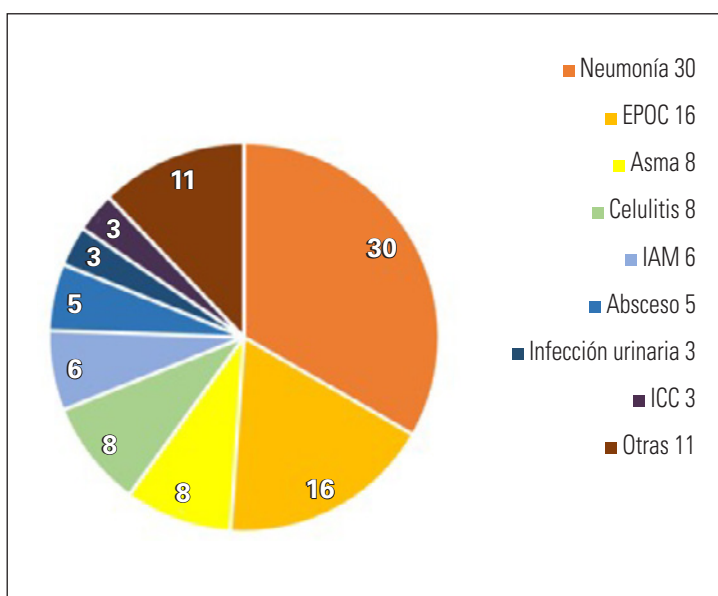


Gráfico: Causas total N.

TRABAJO ORIGINAL

Prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudio de corte transversal multicéntrico argentino

Prevalence of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. A multicenter Argentine cross-sectional study

Javier Giunta¹, Guillermo Alzueta², Cecilia Araya³, María Aubone⁴, María Basbus⁵, Santiago Bruzzzone⁶, Ramón Carulla⁷, Alejandra Cicchitti⁸, Patricia Cuat⁹, Guillermo Dieuzeide¹⁰, Olga Escobar¹¹, Karina Fuentes¹², Susana Fuentes¹³, Teresita García¹⁴, Joaquín González¹⁵, Luciana Grilli¹⁶, Mercedes Gutiérrez¹, Hugo Ibáñez¹⁷, Arturo López¹⁸, Patricia Mascaró¹⁹, Sebastián Marciano¹, Carolina Miglianelli¹⁶, Fernando Morana²⁰, José Morando⁴, Marisol Olivares¹⁶, Cristina Oviedo²¹, Lucas Romero¹⁷, Martín Rodríguez¹⁵, Sergio Rueda⁴, Natalia Segura²², Amira Sleiman²³, Olguita Vera²⁴, Dong Woo¹, Adriana Álvarez¹

RESUMEN

Introducción: la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es altamente prevalente en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pero aún no existen datos reportados en la población argentina. Se utilizó la redefinición de MASLD dado que pone énfasis en la disfunción metabólica asociada y permite un abordaje diagnóstico más amplio.

Objetivos: primario: estimar la prevalencia de MASLD en personas con DM2 en la Argentina. Secundarios: explorar su asociación con factores antropométricos, riesgo cardiovascular y fibrosis hepática; evaluar la presencia de fibrosis en centros con acceso a elastografía.

Materiales y métodos: estudio observacional, transversal y multicéntrico realizado entre abril y diciembre de 2023 en 21 centros de atención especializada en DM. Se incluyeron adultos con diagnóstico confirmado de DM2. El diagnóstico de MASLD se basó en la presencia de esteatosis hepática por ecografía junto con criterios metabólicos. Se calcularon los scores FIB-4 y HEARTS en las Américas. Se realizó elastografía por fibroscan en los centros que tenían fibroscan disponible.

Resultados: se incluyeron 579 personas (mediana de edad: 60 años; 67% con obesidad). La prevalencia de MASLD fue del 81,2% (IC 95%: 77,8-84,3), con variaciones regionales de entre 77,9% y 90,3%. Se halló una fuerte asociación entre MASLD y mayor índice de masa corporal (OR para obesidad: 8,9; IC 95%: 4,1-19,6; $p<0,001$) y circunferencia abdominal. No se observaron asociaciones significativas entre MASLD y el riesgo cardiovascular estimado ni entre los scores FIB-4 y HEARTS. Se realizó una elastografía por fibroscan a 63 pacientes y se obtuvo una mediana 5,7 Kpa (4,7-9,5).

Conclusiones: ocho de cada 10 personas con DM2 presentaron MASLD, con asociación significativa con el exceso de peso. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar estrategias sistemáticas de detección de daño hepático y abordar integralmente la obesidad en esta población.

Palabras clave: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; MASLD; diabetes mellitus tipo 2; esteatosis hepática; prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) is highly prevalent in people with type 2 diabetes mellitus (T2DM), but there are still no reported data in the Argentine population. The redefined MASLD was used because it emphasizes the associated metabolic dysfunction and allows for a broader diagnostic approach.

Objectives: primary: to estimate the prevalence of MASLD in people with type 2 diabetes in Argentina. Secondary: to explore its association with anthropometric factors, cardiovascular risk, and liver fibrosis; to evaluate fibrosis in centers with access to elastography.

Materials and methods: an observational, cross-sectional, multicenter study was conducted between April and December 2023 in 21 specialized DM care centers. Adults with a confirmed diagnosis of T2DM were included. The diagnosis of MASLD was based on the presence of hepatic steatosis by ultrasound along with metabolic criteria. FIB-4 and the HEARTS in the Americas score were calculated. Fibroscan elastography was performed in centers where fibroscan was available.

Results: a total of 579 individuals were included (median age: 60 years; 67% obese). The prevalence of MASLD was 81.2% (95% CI: 77.8–84.3), with regional variations ranging from 77.9% to 90.3%. A strong association was found between MASLD and higher body mass index (OR for obesity: 8.9; 95% CI: 4.1–19.6; $p<0.001$) and waist circumference. No significant associations were observed between MASLD and estimated cardiovascular risk or between FIB-4 and HEARTS scores. Fibroscan elastography was performed in 63 patients, with a median of 5.7 kPa (4.7–9.5).

Conclusions: eight out of 10 individuals with T2DM presented MASLD, with a significant association with excess weight. These findings reinforce the need to implement systematic strategies for screening for liver damage and comprehensively address obesity in this population.

Key words: steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction; MASLD; type 2 diabetes mellitus; hepatic steatosis; prevalence.

- ¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Consultorio privado, Balcarce, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³ Sanatorio de La Trinidad, Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Hospital público descentralizado Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina
- ⁵ Centro Integral de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (CIDEN) Jujuy, Argentina
- ⁶ Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Consultorios Médicos Albarracín, Bariloche, Río Negro, Argentina
- ⁸ Hospital Universitario Mendoza, Mendoza, Argentina
- ⁹ Centro del Diagnóstico, Corrientes, Argentina
- ¹⁰ Centro de Atención Integral en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Hospital Dr. Mario Víctor Stivala, La Cocha, Tucumán, Argentina
- ¹² Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ¹³ Hospital El Cruce Néstor Kirchner, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Centro Médico Integral (CMIC), Tucumán, Argentina
- ¹⁵ Instituto de Clínica Médica y Diabetes, Mendoza, Argentina
- ¹⁶ Complejo Hospitalario Lucio Molas/Favaloro, Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- ¹⁷ Obra Social de los Empleados Públicos (OSEP), Mendoza, Argentina
- ¹⁸ Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro, Argentina
- ¹⁹ Diagnóstico, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina
- ²⁰ Hospital Zonal de Bariloche, Dr. Ramón Carrillo, San Carlos, Bariloche, Río Negro, Argentina
- ²¹ Consultorio privado, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²² Centro Municipal de Diabetes Dr. A. Maggio, Los Polvorines, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ²³ Hospital privado Santa Clara de Asís, Salta, Argentina
- ²⁴ Consultorio privado, Río Gallegos, Santa Cruz, Argentina

Contacto del autor: Javier Giunta
E-mail: javier.giunta@hospitalitaliano.org.ar
Fecha de trabajo recibido: 25/6/2025
Fecha de trabajo aceptado: 1/11/2025

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

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) es una denominación propuesta en 2023 por la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) para reemplazar el término MAFLD (*metabolic fatty liver disease*). Esta redefinición busca subrayar el rol central de la disfunción metabólica en el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática grasa, y propone un enfoque diagnóstico más inclusivo¹⁻⁵.

A diferencia del término NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*, enfermedad hepática grasa no alcohólica), que se basaba en criterios de exclusión como el consumo significativo de alcohol, MASLD se define por la presencia de esteatosis hepática evidenciada por medio de imágenes, biomarcadores, *scores* no invasivos y/o histología, junto con al menos una condición metabólica, como obesidad/sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o síndrome metabólico^{1,5-8}. Esta definición permite incluir a individuos con consumo moderado de alcohol si cumplen criterios metabólicos, facilitando así la identificación de personas en riesgo.

Desde el punto de vista clínico e histológico, MASLD abarca un espectro progresivo que incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis meta-

bólicamente asociada (*metabolically associated steatohepatitis*, MASH), la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular⁸⁻¹⁰. La fibrosis hepática es el marcador histológico más importante en términos de pronóstico al asociarse fuertemente con la progresión a cirrosis y el aumento de mortalidad por causas hepáticas¹¹⁻¹³.

En personas con DM2, la prevalencia de enfermedad esteatótica hepática es particularmente elevada. Estudios previos, en su mayoría basados en la definición de NAFLD, estiman una prevalencia global de entre el 55% y el 65% en esta población^{3,14-16}, con tasas de esteatohepatitis cercanas al 37%¹⁷ y prevalencia de fibrosis moderada a severa (F2-F4) en aproximadamente el 15% de los casos¹⁸.

La coexistencia de DM2 y enfermedad hepática grasa aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones, las cuales incluyen cirrosis, hepatocarcinoma, insuficiencia hepática, y una mayor mortalidad general y cardiovascular^{19,20}. Este riesgo puede ser subestimado si se consideran de manera separada la DM y la afectación hepática^{21,22}.

En este sentido, se han validado distintas herramientas para estratificar el riesgo hepático y cardiovascular en personas con DM2. El *score* FIB-4, por su simplicidad y bajo costo, permite estimar el riesgo de fibrosis avanzada de manera no invasiva^{23,24}. Por su parte, el *score* HEARTS en las Américas, desarrollado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización

Mundial de la Salud (OMS), se propuso como herramienta regional para calcular el riesgo cardiovascular global en esta población²⁵.

OBJETIVOS

Hasta el momento no se han publicado estudios que reporten la prevalencia de MASLD en personas con DM2 en la Argentina, por ello, el objetivo principal de este estudio fue estimar dicha prevalencia en personas con DM2 atendidas en el ámbito ambulatorio de distintas regiones del país. Como objetivos secundarios, se propuso: evaluar el riesgo cardiovascular en personas con y sin MASLD con el *score* HEARTS en las Américas; analizar la asociación entre el *score* de fibrosis hepática FIB-4 y el *score* cardiovascular HEARTS en las Américas en esta misma población; y evaluar la relación entre las categorías de índice de masa corporal (IMC) y la presencia de MASLD en personas con DM2 mediante la descripción de su prevalencia y la estimación del riesgo relativo a través de regresión logística.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico. La recolección de datos se efectuó de manera prospectiva, incluyendo consecutivamente a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, según las listas de pacientes agendados en los distintos centros participantes, hasta alcanzar el número de pacientes objetivo. Los datos correspondieron a personas atendidas en la consulta ambulatoria entre el 1° de abril y el 1° de diciembre de 2023, en 21 consultorios especializados en DM (públicos y privados) distribuidos en diversas regiones de la Argentina. Los médicos investigadores, referentes en cada una de estas áreas geográficas, fueron miembros activos del Comité de Hígado Graso de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Previo a la recolección de datos, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. La selección se realizó según criterios preestablecidos. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de DM2, edad mayor de 18 años y seguimiento clínico en el centro asistencial de referencia durante al menos los 12 meses previos. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis, enfermedades agudas (como neumonía adquirida en la comunidad, tuberculosis o COVID-19) en el mes previo al reclutamiento, cirugías o in-

ternaciones por cualquier causa en los últimos 30 días, diagnóstico de cáncer en estadio terminal, hemocromatosis, embarazo y negativa a participar voluntariamente en el estudio.

El diagnóstico de DM2 se estableció según los criterios de la OMS y/o en función de los antecedentes personales de DM2 con tratamiento farmacológico relacionado con la DM²⁶. La detección del hígado graso se realizó mediante ecografía, considerándose la presencia de esteatosis hepática cuando se observaran hallazgos compatibles, como aumento difuso de la ecogenicidad hepática, atenuación posterior del haz ultrasónico y pérdida del contraste con las estructuras vasculares intra-hepáticas, de acuerdo con lo recomendado por las guías clínicas de la EASL, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *European Association for the Study of Obesity* (EASO) (2016), así como por la AASLD (2018)^{5,27}.

Durante el interrogatorio clínico y el examen físico se registraron las siguientes variables: edad, sexo biológico, peso, talla, perímetro abdominal, presión arterial, antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, tabaquismo y consumo de alcohol (se realizó un interrogatorio dirigido a la frecuencia del consumo diario de unidades estándar de bebida alcohólica). Asimismo, se solicitó un análisis de laboratorio actualizado que incluyó determinaciones de colesterol total, triglicéridos, transaminasas hepáticas, recuento de plaquetas y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

El *score* FIB-4 se calculó utilizando la fórmula: $(\text{edad [años]} \times \text{AST [U/L]}) / (\text{recuento de plaquetas } [10^9/\text{L}] \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}})$, y se interpretó según los puntos de corte establecidos para estimar el riesgo de fibrosis hepática: <1,3 (riesgo bajo), entre ≥1,3 y <2,67 (riesgo intermedio) y ≥2,67 (riesgo alto, compatible con fibrosis avanzada, estadios F3 o F4)²⁸. Además, se utilizó el *score* HEARTS en las Américas, desarrollada por la OPS en colaboración con la OMS, para estimar el riesgo cardiovascular²⁵.

Se evaluó la rigidez hepática por FibroScan® como marcador no invasivo de fibrosis. De acuerdo con las recomendaciones internacionales para MASLD, se utilizó un punto de corte de >8 kPa para identificar a los pacientes con probabilidad de fibrosis hepática significativa¹.

El análisis estadístico realizado para estimar la prevalencia de MASLD en personas con DM2 incluyó el cálculo de proporciones simples con sus respectivos intervalos de confianza del 95%

(IC 95%), tanto para la población total como por regiones geográficas del país.

Para evaluar el riesgo cardiovascular en personas con y sin MASLD mediante el *score* HEARTS en las Américas, se compararon las medianas del puntaje entre ambos grupos utilizando la prueba de Mann-Whitney debido a la distribución no normal de los datos (explorada mediante el test de Shapiro-Wilk). Asimismo, se analizaron las diferencias en la proporción de personas clasificadas en las distintas categorías de riesgo cardiovascular (bajo, intermedio, alto, muy alto y crítico) utilizando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Para analizar la asociación entre el *score* FIB-4 y el *score* HEARTS en las Américas, se evaluó la relación entre ambas variables tratadas como ordinales mediante la prueba de correlación de Spearman. Además, se categorizaron los valores de FIB-4 en tres grupos de riesgo (bajo: $\leq 1,3$; intermedio: $>1,3$ y $\leq 2,6$; alto: $>2,6$) y se compararon sus distribuciones en relación con las categorías de riesgo cardiovascular mediante pruebas no paramétricas.

En cuanto al análisis de la relación entre el IMC y la presencia de MASLD, los pacientes se clasificaron en tres categorías: normopeso, sobrepeso y obesidad, de acuerdo con los puntos de corte establecidos para el IMC. Se estimó el riesgo de MASLD en cada grupo mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Para evaluar la relación entre las categorías del IMC y la presencia de MASLD, los pacientes se clasificaron en tres grupos: normopeso, sobrepeso y obesidad, de acuerdo con los puntos de corte establecidos para el IMC. Se describió la prevalencia de MASLD en cada categoría mediante el cálculo de proporciones simples y su distribución relativa dentro del total de casos. Adicionalmente, se estimó el riesgo de presentar MASLD en los distintos grupos utilizando regresión logística binaria, calculando OR con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como criterio de significancia estadística. Todos los análisis se realizaron con el *software* STATA versión 16.0.

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó la herramienta OpenEpi en función del objetivo principal del estudio. Se estimó una prevalencia esperada de MASLD del 50% en personas con DM2, con una precisión del $\pm 5\%$, un nivel de confianza del 95% (error $\alpha = 0,05$) y un poder estadísti-

co del 80% (error $\beta = 0,20$). Bajo estos supuestos, se determinó la necesidad de incluir un mínimo de 422 participantes.

El estudio se desarrolló conforme a la normativa nacional e internacional vigente en materia de ética en investigación, incluyendo la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6). Todos los datos fueron recolectados, procesados y almacenados de forma confidencial, anónima y deidentificada, con acceso restringido exclusivamente al personal autorizado. Se cumplió con la legislación argentina aplicable, incluyendo la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación, la Ley 3301/09 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires sobre derechos del paciente en investigación y la Ley 25.326 de Protección de Datos Personales (Ley de *habeas data*).

RESULTADOS

Se incluyeron 579 pacientes, de los cuales 470 presentaban esteatosis hepática evidenciada por ecografía, lo que permitió estimar una prevalencia de MASLD del 81,2% (IC 95%: 77,77-84,3). La mediana de edad fue de 60 años (RIC: 52-67) y la duración de la DM mostró una mediana de 9 años (RIC: 4-15). El IMC presentó una mediana de 32 kg/m² (RIC: 29-36); al categorizarlo, 35 participantes (6,18%) se clasificaron como normopeso, 152 (26,86%) con sobrepeso y 379 (66,96%) con obesidad. En cuanto al consumo de alcohol, 171 personas (29,74%) declararon ser consumidoras. Además, se identificaron antecedentes de eventos cardiovasculares en 109 pacientes, lo que representó un 19,06% del total de la muestra (Tabla 1).

Las regiones geográficas participantes fueron: la región Pampeana con 238 pacientes (41,25%), seguida por la región Noroeste con 140 pacientes (24,26%), la región de Cuyo con 97 (16,81%), la región Patagónica con 73 (12,6%) y la región Noreste o Mesopotámica con 30 (5,2%). La Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), si bien forma parte de la Región Pampeana, se analizó de manera independiente por su representatividad y aportó 159 pacientes adicionales (27% del total). La prevalencia de MASLD en personas con DM2 varió entre regiones. En la región Patagónica se observó la prevalencia más elevada (90,3%), seguida por la región Noreste (86,7%), la región Pampeana (80,3%), la región de Cuyo (79,4%) y la región Noroeste (77,9%). En la CABA, evaluada por separado, la prevalencia fue del 78,6%.

El control glucémico, evaluado mediante hemoglobina glicosilada (HbA1c), presentó una mediana del 7% (rango intercuartílico: 6,25-8,3). El *score* FIB-4 mostró una mediana de 1,13 (RIC: 0,79-1,59). En relación con el riesgo cardiovascular, se calculó el *score* HEARTS en las Américas clasificando a los pacientes en las siguientes categorías: bajo riesgo (2,24%), riesgo moderado (5,08%), alto riesgo (71,95%), muy alto riesgo (19,51%) y riesgo crítico (1,22%). Por otra parte, se realizó elastografía hepática por FibroScan® en un subgrupo de 63 pacientes, lo que representó el 10,9% del total de la muestra, obteniéndose una mediana de rigidez hepática de 5,7 kPa (RIC: 4,7-9,5).

Se compararon las características clínicas relevantes entre los pacientes con y sin MASLD (Tabla 2). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC (OR: 1,18; IC 95%: 1,15-1,24; $p<0,001$), en la circunferencia abdominal, tanto en varones (OR: 1,07; IC 95%: 1,04-1,10; $p<0,001$) como en mujeres (OR: 1,06; IC 95%: 1,03-1,09; $p<0,001$), y en la duración de la DM (OR: 0,96; IC 95%: 0,94-0,99; $p=0,013$). En promedio, los pacientes con MASLD presentaron un IMC y una circunferencia abdominal significativamente mayores, así como una DM de más larga evolución en comparación con quienes no presentaban MASLD.

En relación con los objetivos secundarios del estudio, no se observó una asociación significativa entre la presencia de MASLD y el riesgo cardiovascular estimado mediante el *score* HEARTS en las Américas. Las categorías de riesgo fueron similares entre los pacientes con y sin MASLD, con un OR de 0,89 (IC 95%: 0,61-1,29; $p=0,54$). Asimismo, el análisis no mostró una correlación significativa entre el *score* de fibrosis hepática FIB-4 y el *score* de riesgo cardiovascular en esta población.

Se describió la prevalencia de MASLD según las categorías del IMC. En el grupo con normopeso, 14 de 30 pacientes (46,7%) presentaban MASLD, lo que representó el 3,08% del total de casos de MASLD en la muestra. En el grupo con sobrepeso, 105 de 152 pacientes (69,1%) tenían MASLD, representando el 23,1% de los casos, mientras que, en el grupo con obesidad, 336 de 379 pacientes (88,7%) presentaban MASLD, concentrando el 73,9% del total de casos. Adicionalmente, el análisis de regresión logística mostró que, en comparación con los pacientes con normopeso, aquellos con sobrepeso presentaban un OR de 2,5 (IC 95%: 1,2-5,6; $p=0,021$), y los pacientes con obesidad un OR de 8,9 (IC 95%: 4,1-19,6; $p<0,001$) para presentar MASLD.

Variable	Resultado	Número de pacientes
Edad	60 (52-67)	577
Sexo masculino	274 (47,8%)	573
Antigüedad de la diabetes	9 (4-15)	571
Consumo de alcohol	171 (29,74%)	575
Tabaquismo	89 (15,6%)	572
Realiza ejercicio físico	228 (39,5%)	578
Insuficiencia renal	55 (9,6%)	575
Hipertensión	367 (64,2%)	572
Eventos cardiovasculares	109 (19,06%)	572
Riesgo cardiovascular para las Américas	Bajo riesgo: 11 (2,24%)	492
	Moderado riesgo: 25 (5,08%)	
	Alto riesgo: 354 (71,95%)	
	Muy alto riesgo: 96 (19,51%)	
	Riesgo crítico 6 (1,22%)	
Peso	86 (74-101)	577
Índice de masa corporal	32 (29-36)	561/566
	Peso normal: 30 (5,35%)	
	Sobrepeso: 152 (27,09%)	
	Obesidad: 379 (67,59%)	

Variable	Resultado	Número de pacientes
Cintura abdominal	Masculino: 109 (100-118)	273
	Femenino: 102 (93-110)	296
Plaquetas	236000 (200000-280000)	577
Colesterol	169 (142-201)	577
Triglicéridos	147,5 (110-209.5)	576
GPT	26 (18-35.5)	576
GOT	22,8 (17-30)	575
GGT	28 (19-38)	533
Glucemia	126 (107-158)	579
HbA1c	7 (6,25-8,3)	560
FIB-4	1,13 (0,79-1,59)	571
FibroScan®	5,7 (4,7-9,5)	63

Tabla 1: Características basales de la población.

Variable	Sin MASLD	Con MASLD	OR	p
Sexo masculino	58 (54,21%) 107	216 (46,35%) 466	1,37 (0,89-2,08)	1,43
Índice de masa corporal	28 (26-32) 106	33 (29-37) 455	1,18 (IC 95%: 1,15-1,24)	>0,001
Cintura abdominal (masculino)	102,6 ($\pm$ 12,3) 58	112,3 ($\pm$ 12,9) 215	1,07 (1,04-1,1)	>0,001
Cintura abdominal (femenino)	95,4 ($\pm$ 11,3) 48	105 ($\pm$ 14,4) 248	1,06 (1,03-1,09)	>0,001
Antigüedad de la diabetes	11 (5-15,3) 106	8 (4-14) 463	0,96 (0,94-0,99)	0,013
Antecedentes cardiovasculares	22 (20,37%) 108	87 (18,75%) 464	0,90 (0,54-1,52)	0,69
Consumo de alcohol	30 (28,04%) 107	141 (30,13%) 468	1,1 (0,69-1,76)	0,67
Porciones de alcohol por semana	4 (2-7) 29	4 (2-6) 140	0,98 (0,94-1,02)	0,5
Score HEARTS en las Américas	95	397	0,89 (0,61-1,29)	0,54
	1- 1 (1,05%)	1- 10 (2,52%)		
	2- 6 (6,32%)	2- 19 (4,79%)		
	3- 69 (72,63%)	3- 285 (71,79%)		
	4- 15 (15,79%)	4- 81 (20,40%)		
	5- 4 (4,21%)	5- 2 (0,5%)		
HbA1c	6,7% (6-8,1) 105	7% (6,3-8,3) 455	1,07 (0,94-1,22)	0,26
FIB-4 en categorías	104	439	1 (0,71-1,43)	0,95
	1- 61 (58,65%)	1- 269 (61,28%)		
	2- 39 (37,5%)	2- 140 (31,89%)		
	3- 4 (3,85%)	3- 30 (6,83%)		
FIB-4	1,18 (0,75-1,45) 104	1,12 (0,82-1,6) 439	1,24 (0,91-1,70)	0,17

IMC: índice de masa corporal; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Tabla 2: Comparativa entre pacientes sin MASLD versus con MASLD.

DISCUSIÓN

La prevalencia de MASLD alcanzó el 81,2% en personas con DM2 atendidas en el ámbito ambulatorio en la Argentina, una cifra considerablemente superior a las estimaciones reportadas para NAFLD, que oscilan entre el 55% y el 65% en poblaciones con DM^{3,14-16}. Asimismo, se observó que el 94% de los pacientes presentaba sobrepeso u obesi-

dad, lo que refuerza la alta asociación entre el IMC y la circunferencia abdominal con la presencia de MASLD. Estos hallazgos son consistentes con la fisiopatología compartida entre MASLD y la DM2, caracterizada por la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la disfunción metabólica^{1,3,6,7,10,15,29}. Además, se evidenció una mayor antigüedad de la DM en los pacientes con MASLD,

lo que sugiere una conexión entre la evolución crónica de la DM2 y la progresión del daño hepático.

La transición terminológica de NAFLD/MAFLD a MASLD ha puesto en evidencia la importancia del componente metabólico en la patogénesis de la enfermedad hepática esteatósica¹. Nuestros resultados parecen respaldar esta actualización al evidenciar una prevalencia elevada de enfermedad esteatósica hepática en pacientes con condiciones metabólicas, como obesidad/sobrepeso, DM y síndrome metabólico^{1,6,7}. Es posible que la utilización de criterios diagnósticos basados en la ecografía pueda haber sido un factor importante que influya en la prevalencia resultante de MASLD en la Argentina. Aunque se trata de un método accesible, no invasivo y de bajo costo, su sensibilidad puede verse afectada por factores como la calidad del equipo, la experiencia del operador y que no permite respaldar la severidad histológica del MASLD³⁰. En estudios previos donde se reportaron prevalencias más bajas, se emplearon métodos complementarios como la elastografía o la resonancia magnética, que presentan mayor sensibilidad para la detección de esteatosis leve y fibrosis hepática³¹.

El estudio mostró diferencias regionales en la prevalencia de MASLD, alcanzando el 90,28% en la región Patagónica y cifras menores en otras regiones del país, que oscilaron entre el 77,9% y el 86,7%. Estas variaciones pueden relacionarse con diferencias en los hábitos alimentarios, patrones de actividad física, características culturales, distribución de factores genéticos asociados al desarrollo de MASLD como el PNPLA³, condiciones climáticas extremas (como las bajas temperaturas de la región patagónica y las altas temperaturas de las regiones del norte), los factores socioeconómicos y el acceso a servicios de salud^{32,33}. La diversidad geográfica y sociocultural de la Argentina podría reflejar múltiples determinantes regionales que inciden en la prevalencia de enfermedades metabólicas como la DM2, el sobrepeso/obesidad y el síndrome metabólico, condiciones estrechamente vinculadas con el desarrollo de MASLD^{14,34}.

En nuestra población, el control metabólico se mantuvo dentro de rangos aceptables evidenciado por una mediana de HbA1c del 7% (rango intercuartílico: 6,25-8,3%), lo que sugiere un manejo glucémico correcto. Paralelamente, la evaluación del riesgo hepático mediante el *score* de FIB-4 arrojó una mediana de 1,13 (rango intercuartílico: 0,79-1,59%), situando a la mayoría de los pacien-

tes en una categoría de bajo a moderado riesgo para fibrosis. Estos hallazgos podrían sugerir la importancia de optimizar el control glucémico no solo para prevenir complicaciones macro y microvasculares, sino también para mitigar la progresión del daño hepático asociado a la MASLD en pacientes con DM2^{35,36}.

Uno de los hallazgos más relevantes del estudio fue la asociación entre el aumento del IMC y la presencia de MASLD. El análisis de subgrupos mostró que, frente a una prevalencia de MASLD del 46,7% en pacientes normopeso, aquellos con sobrepeso presentaron un OR de 2,5, mientras que las personas con obesidad alcanzaron un OR de 8,9 para MASLD. Estos datos refuerzan la hipótesis de que la disfunción metabólica asociada al exceso de peso es un determinante crítico en la acumulación de grasa hepática, subrayando la necesidad de intervenciones tempranas que aborden la obesidad en el contexto del manejo de la DM^{34,36,37}.

A pesar de la alta prevalencia de MASLD observada en nuestra muestra, el análisis no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis hepática y el *score* de riesgo cardiovascular *score* HEARTS en las Américas. Tampoco se encontró asociación entre el *score* de fibrosis (FIB-4) y el riesgo cardiovascular. Esta falta de asociación podría explicarse, en parte, por el elevado riesgo cardiovascular basal característico de las personas con DM2, en quienes la presencia de múltiples factores de riesgo metabólico podría limitar la capacidad discriminativa del *score* para detectar diferencias adicionales atribuibles al daño hepático. Cabe destacar que el *score* HEARTS en las Américas, si bien ha sido validado en la población general, podría no tener la sensibilidad suficiente para estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular en personas con DM como se refleja en nuestra cohorte, donde un 2,24% de los participantes se clasificó como de bajo riesgo, lo que resulta llamativo dado el perfil clínico de la muestra. Por otro lado, es posible que la presencia de DM y de otros componentes del síndrome metabólico impongan un umbral de riesgo elevado desde el inicio, reduciendo la detectabilidad de contribuciones independientes del MASLD en análisis^{16,19,25}.

Entre las principales fortalezas del estudio se destacan su diseño multicéntrico, la inclusión de pacientes provenientes de diferentes ámbitos asistenciales (públicos y privados) y la amplia representación geográfica dentro del territo-

rio argentino. Estos elementos aportan robustez metodológica y mejoran la validez externa de los hallazgos, no obstante, deben considerarse ciertas limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal impide establecer relaciones causales o evaluar la progresión temporal de los factores de riesgo asociados a MASLD. En segundo lugar, si bien la ecografía es una herramienta accesible y ampliamente utilizada en la práctica clínica, su sensibilidad puede ser limitada para detectar formas leves de esteatosis hepática, especialmente en comparación con métodos, como la resonancia magnética o la espectroscopia por resonancia magnética, que presentan mayor precisión diagnóstica. Además, en nuestra muestra, el acceso limitado a la elastografía restringió la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática, lo que podría haber subestimado el grado de daño estructural en algunos pacientes^{30,38}.

La elevada prevalencia de MASLD en personas con DM2 identificada en nuestro estudio refuerza la necesidad de incorporar estrategias sistemáticas de detección, como la ecografía hepática y el cálculo del *score* FIB-4, en la evaluación clínica de rutina. Asimismo, estos hallazgos subrayan la importancia de un abordaje integral y temprano del sobrepeso y la obesidad mediante la optimización de intervenciones terapéuticas alimentarias, los cambios sostenidos en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico oportuno.

CONCLUSIONES

Este estudio identificó una alta prevalencia de MASLD en pacientes con DM2, con 8 de cada 10 personas afectadas. Se observó una fuerte asociación entre MASLD y el IMC, así como con la circunferencia abdominal. No se encontró una relación significativa entre el *score* HEARTS en las Américas y la presencia de MASLD, ni entre el *score* FIB-4 y el *score* HEARTS en las Américas. La limitada disponibilidad de elastografía por FibroScan® impidió una evaluación más precisa de la severidad de MASLD.

Financiamiento

Este estudio fue financiado a través de un subsidio de investigación otorgado por la Sociedad Argentina de Diabetes destinado a cubrir los costos administrativos, de gestión de datos y de realización de estudios complementarios. Los investigadores y subinvestigadores participantes declaran

no poseer conflictos de interés en relación con el diseño, la ejecución, el análisis ni la difusión de los resultados de esta investigación.

Agradecimientos

Al Dr. Edgar Mora Brito por su colaboración en la utilización de RedCap para la recolección de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81:492-542.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2024;29: 101133.
3. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72: 2138-2148.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73:202-209.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-1402.
6. Omaña-Guzmán I, Rosas-Díaz M, Martínez-López YE, Pérez-Navarro LM, Díaz-Badillo A, Alanís A, et al. Strategic interventions in clinical randomized trials for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and obesity in the pediatric population: a systematic review with meta-analysis and bibliometric analysis. *BMC Med.* 2024;22: 548.
7. Ali SMJ, Lai M. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Ann Intern Med.* 2025;178: ITC1-ITC16.
8. Machado MV. MASLD treatment-a shift in the paradigm is imminent. *Front Med (Lausanne).* 2023;10: 1316284.
9. Li Y, Yang P, Ye J. et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):117. doi: 10.1186/s12944-024-02108-x
10. Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13:134-148.
11. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65:1557-1565.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
13. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatchoenwittaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149: 389-97.e10.

14. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77:1335-1347.
15. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:793-801.
16. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):335-352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.
17. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:284-296.
18. Lomonaco R, Godínez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting. The need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021;44: 399-406.
19. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021; 110(7):921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
20. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;(supp 2):28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
21. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of Hepatology*. 2015:S47-S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
22. Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2016;1358-1364. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.014.
23. Amer J, Alnees M, Salameh M, Daraghmeah A, Kabha A, AlHabil Y, et al. The diagnostic utility of FIB-4 as a non-invasive tool for liver fibrosis scoring among NAFLD patients: a retrospective cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28: 3104-3111.
24. Strajhar P, Berzigotti A, Nilius H, Nagler M, Dufour J-F. Estimating the prevalence of adults at risk for advanced hepatic fibrosis using FIB-4 in a Swiss tertiary care hospital. *PLoS One*. 2025;20:e0317629.
25. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1332-e1345.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes 2022*. *Diabetes Care*. 2022;45:S17-S38.
27. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH epidemic. A call to action. *Diabetes Care*. 2021;44:2162-2172.
28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325. doi: 10.1002/hep.21178.
29. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20.
30. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-1090.
31. Lee C-M, Kim M, Kang B-K, Jun DW, Yoon EL. Discordance diagnosis between B-mode ultrasonography and MRI proton density fat fraction for fatty liver. *Sci Rep*. 2023;13: 15557.
32. Moon S, Chung GE, Joo SK, Park JH, Chang MS, Yoon JW, et al. A PNPLA3 Polymorphism confers lower susceptibility to incident diabetes mellitus in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:682-691.
33. Zhang X, Chen K, Yin S, Qian M, Liu C. Association of leisure sedentary behavior and physical activity with the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr*. 2023;10:1158810.
34. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19:60-78.
35. Gancheva S, Roden M, Castera L. Diabetes as a risk factor for MASH progression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111846.
36. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. A call to action. *Diabetes Care*. 2017;40: 419-430.
37. Méndez-Sánchez N, Qi X. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: prevalence, research insights and the future directions. *Springer Nature*;2024.
38. Park CC, Nguyen P, Hernández C, Bettencourt R, Ramírez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152:598-607.e2.

Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 1: generalidades

Eating disorders: a diabetes perspective. Part 1: general overview

María Belén Avila¹, Alcira T. Blanco², Judith Sarli³

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 provocó un impacto considerable en la salud mental y física, exacerbando los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), especialmente en las personas con diabetes mellitus (DM). La DM, en cualquiera de sus tipos, plantea desafíos específicos en el manejo de la alimentación, los niveles de glucemia y el tratamiento farmacológico, lo que puede contribuir al desarrollo o agravamiento de comportamientos alimentarios alterados. En personas con DM1, la bulimia nerviosa, la anorexia nerviosa y la evitación/restricción de alimentos son los trastornos alimentarios más comunes, mientras que, en la DM2, los episodios de atracones sin conductas compensatorias son más prevalentes.

Con el objetivo de sintetizar la evidencia reciente sobre la intersección entre la DM y los TCA, precisando definiciones diagnósticas (DSM-5 como referencia principal), terminología clínica y consideraciones de evaluación e intervención interdisciplinaria, se realizó una revisión narrativa focalizada de literatura indexada y documentos normativos. Se priorizaron revisiones, guías y artículos originales relevantes de DM y TCA publicados en los últimos años.

De esta manera, este artículo se propone examinar la relación entre los TCA y la DM, destacando cómo los trastornos alimentarios pueden complicar el manejo de la enfermedad, aumentar el riesgo de complicaciones y crear un ciclo vicioso de mal manejo. Se propone una distinción entre los comportamientos alimentarios alterados, que son más comunes, pero no necesariamente clínicamente significativos, y los TCA diagnosticables que requieren atención especializada. Además, se discuten los factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento que influyen en el desarrollo de los trastornos, y la importancia de una intervención temprana y coordinada que incluya tanto el tratamiento médico de la DM como el apoyo psicológico. Las intervenciones recomendadas incluyen la educación sobre la imagen corporal, la terapia cognitivo-conductual y el apoyo familiar, con un enfoque interdisciplinario para mejorar el bienestar y el control de la DM en estas personas.

Palabras clave: diabetes; trastornos de la conducta alimentaria; alimentación desordenada; salud mental; abordaje integral.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic had a considerable impact on mental and physical health, exacerbating eating disorders (EDs), especially in people with diabetes mellitus (DM). DM, in any of its types, presents specific challenges in managing food intake, blood glucose levels, and pharmacological treatment, which can contribute to the development or worsening of maladaptive eating behaviors. In people with type 1 DM, bulimia nervosa, anorexia nervosa, and food avoidance/restriction are the most common eating disorders, while in type 2 DM, binge eating episodes without compensatory behaviors are more prevalent. With the aim of synthesizing recent evidence on the intersection between DM and EDs, clarifying diagnostic definitions (DSM-5 as the main reference), clinical terminology, and considerations for interdisciplinary assessment and intervention, a focused narrative review of indexed literature and normative documents was conducted. Relevant reviews, guidelines, and original articles on diabetes mellitus (DM) and EDs published in recent years were prioritized.

This article aims to examine the relationship between EDs and DM, highlighting how eating disorders can complicate disease management, increase the risk of complications, and create a vicious cycle of mismanagement. A distinction is proposed between disordered eating behaviors, which are more common but not necessarily clinically significant, and diagnosable EDs that require specialized care. Furthermore, predisposing, precipitating, and maintaining factors that influence the development of these disorders are discussed, along with the importance of early and coordinated intervention that includes both medical treatment for DM and psychological support. Recommended interventions include body image education, cognitive behavioral therapy, and family support, with an interdisciplinary approach to improve well-being and diabetes control in these individuals.

Key words: diabetes; eating disorders; disordered eating; mental health; comprehensive approach.

¹ Profesora Nacional del Educación Física, Lic. en Psicología y en Alto Rendimiento Deportivo, Educadora Certificada en Diabetes, Comité Científico de la Federación Argentina de Diabetes y *Task Force* de la Federación Internacional de Diabetes Región SACA, Miembro del Comité de Aspectos Psicosociales de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Especialista en Endocrinología y Metabolismo, especialista en Diabetes, Medicina del Estrés, Colaboradora Docente del Curso Superior de Especialista en Cardiología del Distrito IV de la Provincia de Bs As, Miembro del Departamento de PINE y Medicina Integral de SAEM, Miembro del Comité de Aspectos Psicosociales de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital Central Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Judith Sarli

E-mail: majusarli@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 20/5/2025

Fecha de trabajo aceptado: 18/11/2025

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

INTRODUCCIÓN

Sin dudas la pandemia de COVID-19 ha impactado en la vida de todas las personas del mundo. Conforme pasan los años, continuamos encontrando evidencia de sus consecuencias. En relación a la diabetes mellitus (DM), se evidencia un aumento de casos tanto para la DM1^{1,2} como para la DM2³. El ámbito correspondiente a la salud mental, por su parte, ha recibido un impacto demoledor: la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe *Mental health in the times of COVID-19*, comunicó que la prevalencia de trastornos de salud mental se duplicó durante la pandemia⁴. Hay una mirada más profunda especialmente en relación a los trastornos de la ansiedad y depresión que han aumentado entre el 25 y el 27%^{5,6}, y de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) que lleva un registro de prevalencia de un 2,4% de la población general^{7,8,9}. El estrés, la incertidumbre y el aislamiento auspiciaron los cambios en las rutinas de alimentación, sueño e higiene mental sembrando un terreno fértil para el despertar de un posible trastorno mental.

La situación puede agravarse aún más cuando se pone de relieve la relación que existe entre la DM y los TCA. El seguimiento riguroso de pautas dietéticas específicas, la vigilancia constante de los niveles de glucosa en sangre y la gestión adecuada de los medicamentos son fundamentales para el manejo de la DM. Sin embargo, estas exigencias pueden, en algunos casos, favorecer una relación conflictiva o disfuncional con la alimentación y la imagen corporal. Esta tensión puede manifestarse en actitudes negativas hacia la comida, como una percepción obsesiva o restrictiva, que impacta en el bienestar emocional, físico y social. Por otro lado, los comportamientos alimentarios alterados (CAA), como los episodios de atracones o el uso de purgas, pueden interferir gravemente

en el control de la glucemia. Estas prácticas no solo dificultan el adecuado control metabólico de la DM, sino que también incrementan el riesgo de complicaciones asociadas, y crean un círculo vicioso que afecta tanto la evolución de la enfermedad como su tratamiento.

Trastornos de la conducta alimentaria

En personas diagnosticadas con DM1 y un trastorno alimentario, la DM suele presentarse antes del desarrollo del trastorno alimentario^{10,11}. Sin embargo, en la DM2, la relación suele ser inversa: un trastorno alimentario, como los atracones, podría contribuir al desarrollo de la enfermedad^{12,13}. En los pacientes con DM1, la bulimia nerviosa es el trastorno alimentario más frecuente; se caracteriza por episodios de atracones seguidos de conductas inadecuadas para controlar el peso; pero posiblemente lo sea por el hecho de que la diabulimia no es considerada un TCA y muchas veces se interpreta como un subtipo de bulimia nerviosa¹⁰.

La anorexia nerviosa -definida, entre otros criterios, por restricción de ingesta con pérdida ponderal significativa, miedo intenso a ganar peso y alteración en la percepción de la imagen corporal- se asocia con una tasa de mortalidad notablemente alta¹⁴.

Por su parte, el trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos (*avoidant/restrictive food intake disorder*, ARFID) es el que cierra la lista de los más frecuentes. Por otro lado, en personas con DM2 son más comunes los atracones sin comportamientos compensatorios, así como el síndrome de alimentación nocturna, que implica despertarse durante la noche para ingerir alimentos.

Empero, no es lo mismo una persona (con o sin DM) que tiene una alimentación desordenada que otra con un TCA. Es preciso, entonces, diferenciar entre un TCA y una alimentación desordenada.

La *alimentación desordenada* no es un diagnóstico clínico en sí mismo, sino un término más amplio que describe patrones alimentarios irregulares o problemáticos que no cumplen los criterios diagnósticos para un TCA. Entre las manifestaciones más frecuentes se incluyen las dietas restrictivas o extremas, el salteo o evitación de ciertas ingestas, la exclusión reiterada de grupos de alimentos, el incumplimiento sistemático de horarios de comida, episodios ocasionales de atracones o el uso esporádico de laxantes. Aunque estas conductas pueden no ser tan graves como las de un TCA diagnosticado, pueden evolucionar hacia un trastorno completo si no se abordan adecuadamente. La alimentación desordenada también puede tener efectos negativos en la salud física y mental, pero suele ser menos persistente y no implica el mismo nivel de disfunción¹⁵.

Por su parte, un TCA es una condición clínica diagnosticable que se caracteriza por patrones persistentes y graves de comportamientos alimentarios anormales, los cuales tienen un impacto significativo en la salud física, psicológica y social cuyas clasificaciones pueden encontrarse en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

En el DSM-5¹⁶, los TCA tienen un enfoque más dimensional que sus versiones anteriores al desplegarse en un *continuum* de síntomas en vez de en categorías rígidas. Este enfoque permite graduar la severidad según las características clínicas y la frecuencia/intensidad de los síntomas. A diferencia de ediciones previas, el DSM-5 elimina subtipos de bulimia nerviosa, pero mantiene en la anorexia nerviosa dos presentaciones clínicas: tipo restrictivo y tipo con atracones/purgas. Asimismo, el trastorno por atracón (TA) se incorpora como una entidad diagnóstica independiente, lo que amplía la comprensión y delimitación de estos cuadros.

Los TCA y de la ingesta de alimentos se agrupan en una misma categoría diagnóstica y poseen las siguientes entidades específicas: anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), TA, ARFID, pica y trastorno de rumiación. Además, el Manual contempla dos categorías residuales: otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos “especificados” (cuando se cumple gran parte de los criterios de un trastorno específico, pero no todos, y el clínico especifica la razón) y trastorno de la conducta alimentaria o de la in-

gesta de alimentos “no especificados” (cuando el clínico opta por no detallar el motivo por el cual no se cumplen los criterios completos).

Los criterios de la AN incluyen la restricción de ingesta con respecto a los requerimientos, lo que conduce a una pérdida de peso significativa. Ya no se refiere a un porcentaje de peso. También se ha quitado la especificación de las amenorreas, aunque sucede frecuentemente. Lo que cobra capital importancia son los criterios que implican los aspectos mentales, como el miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamientos que eviten la ganancia de peso a pesar de un peso significativamente bajo, y la alteración de la percepción del peso y de la imagen corporal.

Para la BN se valoran episodios recurrentes de atracones definidos como ingestas de una cantidad de alimentos claramente superior a la que la mayoría de las personas comería en situaciones similares, en un período discreto de tiempo, acompañados de sensación de pérdida del control. Se observan, además, conductas compensatorias recurrentes para evitar el aumento de peso (vómitos autoinducidos, uso de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, ayuno o ejercicio excesivo). La frecuencia mínima para el diagnóstico es al menos una vez por semana durante 3 meses. En el DSM-5, lo que previamente se denominaba “bulimia nerviosa no especificada”, se clasifica como otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingestión de alimentos especificados (*other specified eating or feeding disorders*, OSFED); por ejemplo, BN de baja frecuencia y/o de duración limitada¹⁶.

La “diabulimina” no constituye una entidad diagnóstica para el DSM-5; la omisión internacional de insulina como método de control ponderal puede conceptualizarse dentro de BN, CAA u OSFED, según el patrón clínico y los criterios presentes.

En relación con el ARFID, surge la preferencia restringida o escasa diversidad en la elección de alimentos, generalmente asociada a dificultades sensoriales o experiencias negativas previas. Existe desinterés hacia la comida, rechazo basado en las propiedades sensoriales de los alimentos y en la preocupación por posibles efectos negativos de consumirlos, particularmente en relación a la glucemia. Lo fundamental es distinguir si esa evitación impide o no cubrir los requerimientos nutricionales. Por ejemplo, las personas que llevan una alimentación vegetariana no necesariamente tienen un TCA.

Y respecto de la pica, que es la ingesta de sustancias no alimenticias, puede estar asociada a la AN en tanto herramienta para mitigar el hambre que se siente por no comer alimentos y comer, por ejemplo, papel, que no aporta calorías. En el grupo de otros especificados, el clínico indica qué criterio no se cumple (p. ej., BN de baja frecuencia), mientras que en no especificados no se consigna el motivo de la no completitud de los criterios.

En los TA/CAA existen episodios recurrentes de atracones que se caracterizan por comer en un corto período de tiempo cantidades de comida francamente por encima de la mayoría de lo que la gente comería en las mismas circunstancias; se trata de una sensación de pérdida de control. Los atracones se asocian con tres o más de las siguientes características: comer más rápido de lo normal, comer hasta sentir disconfort y plenitud, comer grandes cantidades de alimentos sin hambre, comer sin compañía por sentimiento de vergüenza debido a la cantidad de comida ingerida, sentimiento de disgusto con uno mismo, depresión o culpa, marcada angustia relacionada con los episodios de atracón. El período estipulado es una vez por semana durante 3 meses. Se diferencia en que no hay comportamientos compensatorios asociados. Lo distintivo es el sentimiento de culpa, de vergüenza y malestar, siendo el motor para realizarlos a escondidas y en soledad. Cabe señalar que los TA son más frecuentes en personas con DM2, aunque no necesariamente tienen que ser personas con obesidad o sobrepeso, sino que también puede darse en personas con DM normopeso.

Existen otros trastornos que no se encuentran clasificados en el DSM-5, pero que suelen utilizarse muy frecuentemente en ámbitos académicos y clínicos:

- *Diabulimia*. Restricción deliberada de insulina que resulta en la pérdida de peso.
- *Ortorexia*. Obsesión por la comida saludable.
- *Vigorexia*. Obsesión por un cuerpo musculoso y excesiva preocupación por el entrenamiento físico.

La definición de diabulimia aún no está del todo establecida y produce distintas limitaciones que generan confusión. La otra aclaración es que no siempre que se omite la aplicación de insulina tiene que ver con un TCA, sino que puede existir otro tipo de dificultad para la aplicación de insulina, como fobia a las agujas, miedo a las inyecciones o temor a la hipoglucemia, entre otros.

Factores intervinientes

Desde hace tiempo circula la frase que reza: “No se enferma el que quiere sino el que puede” haciendo una invitación a la exploración de los factores predisponentes (crean la base de vulnerabilidad), los factores precipitantes (actúan como “gatillo”) y los factores de mantenimiento (perpetúan los síntomas y dificultan la recuperación) de un trastorno.

• *Factores predisponentes*. Se pueden desglosar en: socioculturales (estereotipo de belleza en delgadez), familiares (sobreexigencia, sobreprotección, evitación de conflictos), neuroendocrinos (relación directa con alteraciones secundarias), psicológicos (inestabilidad emocional, ansiedad y depresión), físicos (sobrepeso y obesidad) y genéticos (antecedentes familiares de TCA). Diferentes estudios demostraron que variantes genéticas y cambios epigenéticos en las vías relacionadas con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y la señalización de glucocorticoides se han asociado con TCA y DM^{17,18}.

• *Factores precipitantes*. Se clasifican en estresores agudos, eventos traumáticos y cambios significativos. Se incluyen, entre otros, transiciones vitales relevantes, la pérdida de un ser querido, ruptura de pareja, rechazo social, el propio diagnóstico y/o tratamiento de la DM, dietas restrictivas, presión social, estrés y otros problemas psicológicos. Estos factores se vinculan con procesos epigenéticos, en particular, la metilación del ADN en sitios CpG que pueden modular la expresión de genes relacionados con el eje del estrés, la sensibilidad a la insulina, la señalización del apetito y los circuitos de recompensa/emoción^{17,18}. Dichas modificaciones pueden influir en las vías metabólicas y neuroconductuales relevantes para la obesidad y la DM2, y pueden ocurrir en etapas preconcepcionales, prenatales y posnatales (infancia y adultez). La intervención terapéutica puede atenuar o revertir parcialmente estos efectos^{17,18}.

• *Factores de mantenimiento*. Se encuentran los cognitivos (creencias disfuncionales), conductuales (hábitos desadaptativos y aislamiento social), psicológicos (culpabilidad), biológicos (alteraciones neuroquímicas persistentes), metabólicos (restricciones calóricas y alteraciones hormonales), sociales (falta de apoyo social y/o conflictos familiares crónicos) y contextuales (situaciones de estrés continuo).

Algunos estudios proponen considerar algunos factores de riesgo como la edad (DM1 en la ado-

lescencia y la adultez joven mientras que la DM2 en adultos), el sexo (las mujeres siguen teniendo una mayor predisposición y los hombres consultan menos), las alteraciones menstruales (aunque dejó de ser criterio diagnóstico puede ser un síntoma de TCA), la desnutrición, la obsesión por el tratamiento de la DM, especialmente en cuanto a lo nutricional, los cambios en el comportamiento, los antecedentes familiares de TCA y un entorno sobreprotector o desatención^{10,12}.

Comportamientos alimentarios alterados

Los CAA son comunes en personas con DM1 y, en algunos casos, pueden mejorar el control de la glucemia, lo que dificulta su detección. Las personas con DM y sus familias a menudo no los consideran problemáticos ni asociados a un trastorno alimentario. La omisión de insulina se observa con frecuencia como un problema de adherencia. Además, los hábitos alimentarios pueden parecer normales cuando se omite insulina con el objetivo de perder peso, y la imagen corporal rara vez se aborda durante las consultas. Las fluctuaciones de peso suelen interpretarse como parte del control de la DM y no como un indicio de CAA.

Por todo ello, es que la literatura sugiere vigilar como signos de alarma la preocupación persistente por la comida y el peso (pensamientos intrusivos sobre calorías, reglas rígidas de alimentación), así como el temor intenso a los niveles elevados de glucemia y sus consecuencias. También resultan indicativos la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción ponderal, la adopción de métodos extremos para controlar el peso (saltarse ingestas, ejercicio excesivo, vómitos autoinducidos y/o uso de laxantes o diuréticos), la manipulación de la insulina (omisión intencional o reducción de dosis para influir en el peso o en la glucemia), la presencia de atracones, el retiro de situaciones sociales que impliquen comer y la tendencia al aislamiento.

En el plano psicosocial, deben considerarse cambios de humor o malestar emocional (ansiedad, depresión, irritabilidad) vinculados con la comida, la imagen corporal o el control metabólico de la DM, junto con un deterioro del funcionamiento (asistencia y rendimiento escolar, desempeño laboral, relaciones interpersonales) y síntomas depresivos (ánimo bajo, fatiga, pobre concentración, alteraciones del sueño). Finalmente, constituyen señales clínicas de alerta la pérdida o ganancia ponderal sin explicación, una hemoglobina glicosilada por encima de objetivos, fluctuaciones glucémicas no jus-

tificadas, discordancia entre registros de glucemia y HbA1c, internaciones por cetoacidosis diabética, hipoglucemias severas, olvidos en los controles o aplicaciones, infecciones urinarias o genitales recurrentes, caída del cabello, piel y mucosas secas o pálidas, alteraciones menstruales y una vinculación errática con los equipos de salud^{11,10,11,17}.

Enfoque terapéutico

La *American Diabetes Association* (ADA)¹⁹ sugiere que los proveedores de salud consideren evaluar los síntomas de angustia por DM, depresión, ansiedad, conductas alimentarias desordenadas y capacidades cognitivas utilizando herramientas estandarizadas y validadas apropiadas para la edad en la primera visita, en intervalos periódicos, y cuando haya un cambio en la enfermedad, el tratamiento o las circunstancias de vida. Se recomienda incluir a los cuidadores y miembros de la familia en esta evaluación. Particularmente los profesionales de salud deben considerar reevaluar el régimen de tratamiento de las personas con DM que presenten síntomas de comportamientos alimentarios desordenados, un trastorno alimentario o patrones de alimentación interrumpidos, especialmente cuando la hiperglucemia y la pérdida de peso no se explican por comportamientos autoinformados relacionados con la dosificación de medicamentos, el plan de alimentación y la actividad física. Además, se recomienda revisar el régimen médico para identificar posibles efectos relacionados con el tratamiento sobre el hambre o la ingesta calórica.

Cuando el equipo de DM detecta comportamientos alimentarios alterados y preocupaciones relacionadas con la imagen corporal, puede remitir al paciente para una evaluación psicológica más completa. Es importante analizar los datos obtenidos durante el proceso de detección, incluyendo el alcance, la duración y la intensidad de las preocupaciones con el fin de definir la vía de derivación más adecuada. Y, por su parte, reevaluar el tratamiento de la DM, explorar y tomar en cuenta las conductas relacionadas con la ingesta de alimentos y la medicación, y trabajar mancomunadamente con profesionales de la salud mental.

Para lograrlo de una manera eficiente se propone una capacitación de los profesionales de la salud acerca de las complicaciones asociadas: trabajar sobre los factores de riesgo, las señales de advertencia y detección, tanto de los trastornos alimentarios como de los comportamientos

alimentarios alterados, las oportunidades para la intervención temprana, el manejo a largo plazo de esta población y la importancia de la comunicación y el trabajo conjunto¹⁰.

Un enfoque terapéutico debe incluir la prevención de factores que favorecen el trastorno, como la educación sobre la imagen corporal y la disminución de estigmas; la intervención rápida frente a los factores desencadenantes, como la gestión del estrés y el acompañamiento en momentos de crisis; y el tratamiento de los factores que perpetúan el trastorno mediante terapia cognitivo-conductual, apoyo nutricional y acompañamiento familiar. Simmons et al. aseguran que las intervenciones tempranas ante comportamientos alimentarios alterados en jóvenes con DM1 incluyen la capacitación del equipo de salud, el cribado sistemático con instrumentos específicos, criterios claros de derivación y evaluaciones conjuntas entre los equipos de DM y TCA, favoreciendo la identificación precoz y el acceso oportuno a psicoterapia y apoyos adecuados¹⁰. Además, proponen que las intervenciones familiares pueden ser una parte importante del tratamiento de jóvenes con DM1 y TCA.

A modo de conclusión queda fundamentado que el alineamiento terminológico, el cribado sistemático y la coordinación interdisciplinaria son pilares para optimizar el control metabólico y el bienestar psicosocial en personas con DM y TCA.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández-Herrero M, Terradas-Mercader P, Latorre-Martínez E, Feliu-Rovira A, Rodríguez-Zaragoza N, Parada-Ricart E. New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022 Nov;69(9):709-714. Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2021.12.003.
- Hirschler V, Molinari C, Krochik G, Prieto M, et al. Debuts de diabetes mellitus tipo 1 en niños antes, durante y después de la pandemia de COVID-19. Estudio multicéntrico. *Rev Soc Arg Diab* 2024;58(1):14-22. doi: 10.47196/diab.v58i1.749.
- Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R, et al. Global diabetes prevalence in COVID-19 patients and contribution to COVID-19-related severity and mortality. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023 Apr 1;46(4):890-897. doi: 10.2337/dc22-1943.
- Organización Mundial de la Salud. Salud mental y COVID-19: datos iniciales sobre las repercusiones de la pandemia. 2022. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/354393/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-spa.pdf?sequence=1>.
- Organización Mundial de la Salud. La pandemia de COVID-19 aumenta en un 25% la prevalencia de la ansiedad y la depresión en todo el mundo. Comunicado de prensa. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>.
- Minano-Garrido EJ, Catalán-Matamoros D, Gómez-Conesa A. Anorexia nervosa after the COVID-19 pandemic. New challenges for physiotherapy. *Fisioterapia*. 2023 March-April;45(2):71-3. Spanish. doi: 10.1016/j.ft.2022.12.002.
- Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Patten SB, Soumbasis A, Flanagan J, Paslakis G, Vyver E, Marcoux G, Dimitropoulos G. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord*. 2023 Jan;56(1):5-25. doi: 10.1002/eat.23704.
- Minano-Garrido EJ, Catalán-Matamoros D, Gómez-Conesa A. Anorexia nervosa after the COVID-19 pandemic. New challenges for physiotherapy. *Fisioterapia*. 2023 March-April;45(2):71-3. Spanish. doi: 10.1016/j.ft.2022.12.002.
- Murray-Hurtado M, Rivada AM, Pestano-García S, Ramallo-Fariña S. Influencia de la pandemia por COVID-19 en la incidencia de trastornos de la conducta alimentaria. *Anales de Pediatría* 2024;101(1):21-28. doi: 10.1016/j.anpedi.2024.04.013.
- Simmons A, McMahon L, Crosbie V, Carlson L. A multidisciplinary team approach to screening, assessment and early intervention for young people with type 1 diabetes and disordered eating behaviour. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2021 Jul;26(3):629-642. doi: 10.1177/13591045211013872.
- Candler T, Murphy R, Pigott A, Gregory JW. Fifteen-minute consultation. Diabulimia and disordered eating in childhood diabetes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018 Jun;103(3):118-123. doi: 10.1136/archdischild-2017-312689.
- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Medina-Inojosa JR, Florez H. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2017 Nov 22;17(12):138. doi: 10.1007/s11892-017-0949-1.
- Chevinsky JD, Wadden TA, Chao AM. Binge eating disorder in patients with type 2 diabetes: diagnostic and management challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020 Apr 14;13:1117-1131. doi: 10.2147/DMSO.S213379.
- Dziwina M, Bańka B, Herbet M, Piątkowska-Chmiel I. Eating disorders and diabetes: facing the dual challenge. *Nutrients* 2023 Sep 12;15(18):3955. doi: 10.3390/nu15183955.
- Neumark-Sztainer D, et al. Striving to prevent obesity and other weight-related problems in adolescent girls: The New Moves approach. En: O'Dea JA, Eriksen M (eds), *Childhood Obesity Prevention: International Research, Controversies and Interventions*. Oxford, 2010. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199572915.003.0024.
- American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. 2014, 5ª Edición.
- Steiger H, Booij L. Eating disorders, heredity and environmental activation: getting epigenetic concepts into practice. *J Clin Med*. 2020 May 3;9(5):1332. doi: 10.3390/jcm9051332.
- Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Ripke S; Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Thornton L, Hinney A, Daly M, Sullivan PF, Zeggini E, Breen G, Bulik CM. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017 Sep 1;174(9):850-858. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl1): S60-S82. doi: 10.2337/dc22-S005.

Trastornos de la conducta alimentaria: una mirada desde la diabetes. Parte 2: diagnóstico precoz y tratamiento

Eating disorders: a diabetes perspective. Part 2: early diagnosis and treatment

Alcira Blanco^{1,2}, Judith Sarli^{1,3}, Guillermo Azueta^{1,4}, Juan Carlos Bauchi^{1,5}, Laura Soledad Díaz^{1,6},
Olguita Vera^{1,7}, Olga Escobar^{1,8}

RESUMEN

La coexistencia entre la diabetes mellitus (DM) y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) representa un desafío clínico creciente, con implicancias significativas en el pronóstico metabólico, la adherencia terapéutica y la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien existen múltiples estudios de cada entidad por separado, el abordaje de ambas condiciones combinadas ha sido escasamente explorado en la práctica médica cotidiana, lo cual retrasa su detección y abordaje oportuno. El presente artículo tiene como objetivo brindar una revisión actualizada sobre los factores de riesgo compartidos, las particularidades clínicas y las señales de alerta que pueden orientar al equipo de salud en la identificación temprana de la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón como trastornos más frecuentes en personas con DM y como una forma de manifestación específica en aquellas con DM1 denominada "diabulimia". Asimismo, se propone una mirada integral que contemple tanto las dimensiones metabólicas como psicoemocionales, destacando la importancia del abordaje interdisciplinario para prevenir complicaciones y mejorar los resultados en salud. Para ello, se realizó una revisión de la literatura científica de los últimos 15 años, en poblaciones de ambos sexos y de todas las edades, tomada a partir de las bases de datos de PubMed, Cochrane, Embase, Scielo y Google Scholar, priorizando metaanálisis, guías, consensos oficiales, revisiones y estudios originales.

Palabras clave: diabetes mellitus; trastornos de la conducta alimentaria; detección precoz; riesgo metabólico; abordaje interdisciplinario.

ABSTRACT

The coexistence of diabetes mellitus (DM) and eating disorders (EDs) represents a growing clinical challenge, with significant implications for metabolic prognosis, treatment adherence, and quality of life. While numerous studies exist on each condition separately, the combined approach to both has been scarcely explored in daily medical practice, delaying their detection and timely intervention. This article aims to provide an updated review of shared risk factors, clinical features, and warning signs that can guide healthcare teams in the early identification of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder as the most frequent disorders in people with DM and as a specific manifestation in those with type 1 diabetes known as "diabulimia." Furthermore, it proposes a comprehensive perspective that considers both metabolic and psycho-emotional dimensions, highlighting the importance of an interdisciplinary approach to prevent complications and improve health outcomes. To this end, a review of the scientific literature of the last 15 years was carried out, in populations of both sexes and all ages, taken from the PubMed, Cochrane, Embase, Scielo and Google Scholar databases, prioritizing meta-analyses, guidelines, official consensuses, reviews and original studies.

Key words: diabetes mellitus; eating disorders; early detection; metabolic risk; interdisciplinary approach.

- ¹ Comité de Aspectos Psicosociales de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médica especialista en Endocrinología y Metabolismo, especialista en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Medicina del Estrés, colaboradora Docente del Curso Superior de Especialista en Cardiología del Distrito IV de la Provincia de Bs. As, miembro titular de la SAD y de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), miembro del departamento de PINE y de Medicina Integral de SAEM, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médica especialista en Endocrinología y Metabolismo, especialista en Medicina del Estilo de Vida, Maestría en Psiconeuroinmunoendocrinología, *Coach* ontológico, miembro titular de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), miembro del departamento de PINE y Medicina Integral de SAEM, Centro Cardio-Reno-Metabólico del Hospital Central de Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Especialista Jerarquizado en Clínica Médica y en Endocrinología con calificación agregada en Diabetología (Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires IX Distrito), miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Especialista Consultor en Endocrinología, especialista jerarquizado en Clínica Médica, calificado en Diabetología, Magister en Psiconeuroinmunoendocrinología, miembro de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN), de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) y de la Asociación Médica de Bahía Blanca (AMBB), exjefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Naval Puerto Belgrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Licenciada en Enfermería, Educadora en Diabetes, *Coach* Organizacional y Ejecutiva, Profesora de la Licenciatura en Enfermería en la Universidad Nacional de La Rioja, La Rioja, Argentina
- ⁷ Médica especialista en Endocrinología, miembro de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)
- ⁸ Médica especialista en Endocrinología, consultorio particular, miembro de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN), San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

Contacto de la autora: Judith Sarli
E-mail: majusarli@yahoo.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 28/6/2025
Fecha de trabajo aceptado: 22/1/2026

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

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la *American Diabetes Association* (ADA) incorporó, como parte de las guías de tratamiento y estilo de vida, los factores psicológicos, entre los que se incluyen fundamentalmente el estrés, la depresión y la ansiedad, y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)³.

Los TCA, según la definición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM5), son una seria y compleja condición de salud mental que impacta en la relación del individuo con la comida y su imagen corporal. Se clasifican en: anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), trastorno por atracón (TA), pica, trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos (*avoidant/restrictive food intake disorder*, ARFID), trastornos de la conducta alimentaria o de la ingestión de alimentos especificados (*other specified eating or feeding disorder*, OSFED), y trastorno alimentario y de la ingesta de alimentos no especificado (*unspecified feeding or rating disorder*, UFED).

La AN, la BN y el TA son las manifestaciones más frecuentes de los TCA en personas con DM, con una prevalencia entre dos y tres veces mayor que en la población general. En la DM1 se describe, además, una conducta frecuente en la práctica

clínica conocida como diabulimia, caracterizada por la reducción u omisión intencional de la dosis de insulina con el objetivo de perder peso. Si bien no está oficialmente reconocida formalmente por el DSM-5, la evidencia publicada señala un aumento de su prevalencia y un significativo impacto clínico. En estas manifestaciones se centrará el análisis de la presente revisión^{1,4,12,15}.

Según datos epidemiológicos publicados en estudios multicéntricos, los TCA (definidos por el DSM5) conforman un conjunto de patologías mentales de alta prevalencia, que varía según el tipo de TCA, la edad, el sexo y los factores demográficos, y que afectan al 1-6% de la población general, con aparición a edades más tempranas y una tasa de mortalidad del 5%^{1,2}. Estas se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, con una proporción 4:1(1).

Debido a la coincidencia de factores fisiológicos, psicológicos y conductuales, los TCA presentan mayor prevalencia en personas con DM, y viceversa, lo que complejiza el manejo clínico y el pronóstico de ambas entidades^{1-3,5}. Sin embargo, esta comorbilidad continúa siendo subdiagnosticada y abordada de manera fragmentada en la práctica clínica, lo que se asocia a un impacto ne-

gativo sobre el control metabólico y la aparición temprana de complicaciones.

En este contexto, el objetivo de la presente revisión fue describir las variables involucradas en la relación entre la DM y los TCA, identificar los signos de alarma y los factores de riesgo, y analizar los diferentes enfoques propuestos para su detección precoz y abordaje terapéutico a fin de aportar herramientas que faciliten su reconocimiento y manejo en la práctica clínica.

Prevalencia

La coexistencia de la DM y los TCA se asocia a una prevalencia significativamente mayor de TCA en personas con DM en comparación con la población general sin esta enfermedad. Los estudios multicéntricos más recientes reportan los siguientes hallazgos^{1,2,15,19}:

En adolescentes con DM1, del 7-9% se les diagnosticó algún tipo TCA; si se agregan las formas subclínicas, el porcentaje alcanza el 40%. Las formas más comunes son la BN, la AN y la diabulimia, seguidas del TA. Por otro lado, se observa un marcado aumento de los síntomas asociados a los TCA que llegaría hasta un 50% según la edad, el sexo y el contexto poblacional de las personas con DM1. En un estudio multicéntrico, utilizando métodos de *screening* validados, la prevalencia de diabulimia fue del 21% al 27% en mujeres jóvenes, mientras que las formas subclínicas llegaron al 40%. En este rango etario fue más frecuente en mujeres con una proporción 3:1^{4,5,15}.

En la DM2 la prevalencia del diagnóstico de los TCA varía entre el 7% y el 20%, siendo más frecuente el TA que la BN. Por otro lado, el 20% de

las personas con TA coexiste con DM2, y el 45% con prediabetes y obesidad, mientras la AN y la diabulimia se encuentran en menor medida que en la DM1⁹; es más frecuente en adultos de edad media con una relación mujer-hombre de 2:1⁶.

Asimismo, se ha observado una aparición más temprana de las complicaciones micro y macrovasculares, incluso un aumento de la mortalidad en personas con DM y TCA asociados^{1,2}. Los estudios también evidencian una marcada asociación con otras manifestaciones psicológicas, como el estrés, la ansiedad y la depresión, que contribuyen a una evolución clínica irregular y dificultan el adecuado control metabólico^{2,3}.

Se debe tener en cuenta que un número significativo de personas con DM presenta a lo largo de la vida conductas alimentarias desordenadas que requieren diferenciarlas de los TCA formalmente establecidos. Esta distinción depende de factores individuales de vulnerabilidad, del entorno familiar y social, y de la coexistencia de otros trastornos psicológicos¹.

Etiología y fisiología de los TCA y la diabetes

Las causas de los TCA son complejas y multifactoriales, y varían en cada individuo. Como se mencionó anteriormente, intervienen factores genéticos, epigenéticos, ambientales, socioculturales y psicológicos que influirán en la fisiología de la conducta alimentaria en diferentes áreas, ya sea centrales como periféricas, neuronales, hormonales y no hormonales. Estos factores pueden clasificarse en: predisponentes, precipitantes y de mantenimiento (Tabla 1)⁷. Conocerlos resulta clave para favorecer su detección en las personas con DM².

Factores predisponentes	Factores precipitantes	Factores de mantenimiento
Socioculturales: incentivos hacia la restricción calórica, presión social por cánones estéticos, baja autoestima	Ambientales: estrés en la vida perinatal, desarrollo o vida adulta, eventos adversos como pérdida de un ser querido, problemas familiares, conflictos sexuales	Biológicos: malnutrición, alteraciones en neurotransmisores, retraso en el vaciamiento gástrico
Familiares: sobreexigencia, sobreprotección, evitación de conflictos que generan inseguridad y falta de control	Estado nutricional/mental: efectos negativos del estado de malnutrición y alteraciones psicológicas que agravan la susceptibilidad al TCA	Familiares y sociales: dinámica familiar disfuncional, aislamiento social
Otros físicos: obesidad, sobrepeso o alteraciones corporales		Aspectos autoinmunes: asociación de AN con enfermedades autoinmunes (DM1), mayor riesgo de TCA en hijos de padres con trastornos autoinmunes
Neuroendocrinos: alteraciones secundarias a la enfermedad		Hallazgos genéticos: asociación de TCA con genes que regulan neurotransmisores (serotonina), neuromoduladores (BDNF), hormonas (estrógenos, ghrelina)
Psicológicos: inestabilidad emocional, ansiedad, depresión (causa o consecuencia del TCA)		Estudios GWAS vinculan AN con características psiquiátricas (TOC, depresión), metabólicas (resistencia a la insulina, metabolismo lipídico) y antropométricas (IMC bajo, masa grasa baja)
Individuales	Psicopatología grave: ausencia de desencadenantes específicos que indica una psicopatología subyacente más severa	Conductuales: actividad física excesiva, cogniciones anoréxicas persistentes
Genéticos: variaciones en la regulación emocional, recompensa, metabolismo energético y apetito	Variaciones de peso: cambios significativos (ganancia o pérdida) como desencadenantes en individuos susceptibles	Genéticos: heredabilidad significativa (AN: 32%-76%; BN: 28%-83%; TA: 39%-45%). Factores ambientes no compartidos tienen mayor influencia que los compartidos

Elaborada a partir de referencia 7.

TCA: trastorno de la conducta alimentaria; AN: anorexia nerviosa; DM1: diabetes mellitus tipo 1; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; GWAS: genome-wide association study; IMC: índice de masa corporal; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; BN: bulimia nerviosa; TA: trastorno por atracón

Tabla 1: Factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento de los trastornos de la conducta alimentaria y la diabulimia.

Diagnóstico y factores de riesgo

La literatura coincide que para realizar un correcto diagnóstico de las personas que presentan la combinación de DM y TCA sería necesario que el equipo de salud tenga en cuenta:

- La anamnesis y el examen físico. Deben ser exhaustivos para corroborar signos de alarma y factores de riesgo que lleven al paciente a conductas con implicancias en el área de salud.
- Evaluar hábitos alimentarios y actividad física.
- Examinar el compromiso de la persona con la DM.
- Explorar las dificultades psicológicas (imagen corporal, falta de manejo del atracón) a través de test específicos.

Anamnesis

Se requiere el conocimiento de los factores de riesgo y los signos de alarma para diferenciar episodios conductuales aislados o la presencia de algún trastorno alimentario aun en sus formas subclínicas.

El comienzo de los síntomas de los TCA difiere entre los distintos tipos de DM. Ciertos factores de riesgo, como el alto índice de masa corporal

(IMC) o la insatisfacción corporal, se asocian con ambos tipos de DM^{2,8,12}.

Factores de riesgo

- Edad. En la DM1 ocurre más frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes en forma de diabulimia, BN y AN, y en la DM2 es más común en adultos de edad media en formas de TA y BN. En los adultos mayores, los trastornos cognitivos y psicológicos dificultan el diagnóstico y se manifiestan como AN^{10,11}.
- Sexo. Las mujeres presentan mayor predisposición que los hombres en una proporción 3:1 o 2:1. Es importante evaluar las alteraciones menstruales (oligo o amenorrea)
- Características antropométricas. El mecanismo fisiopatológico y etiológico determina que los pacientes con DM1 tiendan a un fenotipo caracterizado por disminución del IMC, que puede llegar a grados de desnutrición, mientras que en la DM2 predomina una tendencia a un IMC elevado asociado a otras comorbilidades del síndrome metabólico. Por otro lado, es frecuente la recuperación de peso al inicio de la enfermedad haciéndose

más flexible al tratamiento y provocando un círculo vicioso que perpetúa la enfermedad.

- **Tratamiento de la DM.** Es clave evaluar el excesivo cuidado y control del plan alimentario, la composición y el peso corporal. Las personas con DM1 tienden a omitir o disminuir la dosis de insulina, la ingesta de alimentos o saltar comidas a fin de disminuir de peso, mientras que en la DM2 es más frecuente la presencia de atracones y mecanismos compensatorios de vómitos, laxantes y actividad física excesiva.

- **Cambios psicológicos y de comportamiento.** Existe una relación directa con el diagnóstico de DM. En la DM1 se observa la presencia de estrés en el momento del diagnóstico, secundario al miedo a las complicaciones, la muerte y a sentirse marginado del círculo social, lo que provoca mayor aislamiento y tendencia a la depresión. Con la evolución de la enfermedad se agregan conductas como la falta de control, característica de la ingesta de alimentos que provoca fluctuaciones glucémicas con episodios de descompensaciones como hipoglucemias o cetoacidosis diabética (CAD). En la DM2, la obesidad y la prediabetes, las características alimentarias y los atracones, además de la dificultad de no poder controlarlas, producen mayor ansiedad y depresión.

- **Entorno familiar del paciente.** Es más frecuente en niños y adolescentes con falta de atención o sobreprotección.

- **Antecedentes familiares de TCA^{1,2}.**

Signos de alarma

Hay que tener en cuenta las características conductuales y clínicas que permitan sospechar la presencia de un TCA. A continuación, se describen según el tipo de DM.

- **DM1.** Se ha mencionado que las formas más frecuentes son la AN, la BN y la diabulimia, y en menor medida el TA¹². Sus características son:

- Pérdida o ganancia de peso.
- HbA1c por encima de los objetivos establecidos. Grandes fluctuaciones de glucemia sin motivo aparente (hipo e hiperglucemia) o controles glucémicos que no se relacionan con la HbA1c.

- Varias internaciones por mal control glucémico ya sea por CAD, hipoglucemias severas, y en adultos mayores, coma hiperosmolar.

- Olvidos del tratamiento como omisión o disminución de la dosis de insulina u otro tratamiento, y de controles glucémicos.

- Infecciones urinarias o genitales a repetición.
- Síntomas como caída del cabello, piel seca, mucosas pálidas y lesiones de las mucosas.

- En mujeres en edad fértil y en niñas y adolescentes, son frecuentes las alteraciones menstruales.

- Atención médica errática.

- Cambios del estado de ánimo, introspección, baja autoestima, ansiedad y angustia.

- Ideas distorsionadas sobre la comida, el peso y la imagen corporal.

- Preocupación excesiva por cambios de hábitos alimentarios.

- Aislamiento social.

- **DM2.** La forma más frecuente es el TA, aunque puede haber BN, AN y otras formas menos comunes¹³. Sus características son:

- Ingesta de grandes cantidades de comida y atracones por pérdida del control del apetito.

- Pueden usar métodos compensatorios como vómitos, purgas, diuréticos, etc.

- Controles médicos aislados.

- Sueño alterado con tendencia a comidas nocturnas.

- Aislamiento social (vergüenza y culpa).

- Diarreas y vómitos

- Aumento de peso.

- Pueden o no tener fluctuaciones de glucemia.

- Biomarcadores del síndrome metabólico: los parámetros antropométricos, metabólicos, nutricionales e inmunológicos serían marcadores de riesgo cardiovascular (CV) y mortalidad.

- La HbA1c no muestra grandes modificaciones.

- Mayor prevalencia de factores de riesgo CV y complicaciones de la DM, que podrían conducir a una mortalidad más temprana.

Examen físico y métodos diagnósticos

Luego de tener en cuenta los factores de riesgo y de alarma descriptos, el examen físico y test de *screening* validados son útiles para diferenciar la presencia de algún trastorno alimentario^{2,4}.

Evaluación clínico-nutricional

Son importantes las medidas antropométricas (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura [CC], relación CC, evaluación de masa muscular) y el examen físico general (piel, faneras, mucosas), así como la evaluación del aparato cardiovascular (frecuencia cardíaca, tensión arterial a descartar hipertensión arterial o hipotensión ortostática), respiratorio, digestivo y endocrinológico (amenorreas,

insuficiencia suprarrenal, etc.). Asimismo, deben contemplarse las características alimentarias y el manejo de la medicación.

Screening y diagnóstico

Los estudios disponibles describen múltiples test de *screening* para los TCA, pero por el momento no existe un método específico que contemple las particularidades cuando los TCA se asocian a la DM. A ello se suma que el personal de salud cuenta con escaso tiempo para realizar la evaluación diagnóstica y, por otro lado, los pacientes tienden a ocultar sus conductas o no asisten a las consultas⁴. Los instrumentos de *screening* más frecuentemente utilizados y fáciles para realizar en la práctica clínica, especialmente en pacientes con DM1, son: el *Diabetes Eating Problem Survey Revised* (DEPS-R, validado y recomendado por la ADA en niños y adolescentes)^{14,15}, el *modified Sick Control One Fat Food* (mSCOFF), el *Pediatric Scales Quality Life* (PEDsQL) y el *Diabetes Quality of Life of Young survey* (DQOLY), entre otros^{12,15,19}.

De acuerdo con la literatura, los instrumentos más utilizados son el DEPS-R, de 16 preguntas, con un valor de positividad mayor de 20 puntos, y el mSCOFF, de 5 preguntas, con un valor positivo mayor de 2^{1,12}. Estos resultados orientan a la posible presencia de un TCA en pacientes con DM1 y permiten la derivación del paciente al equipo de Psicología para una evaluación más exhaustiva y su abordaje terapéutico. Asimismo, en la DM2 se lo ha utilizado en conjunto con el *Eating Disorder Examination-Questionnaire* (EDE-Q) considerado el método estándar^{1,4,6}.

A continuación, se detalla el cuestionario mSCOFF.

- 1) ¿Tienes la sensación de estar enfermo porque sientes el estómago tan lleno que te resulta incómodo?
- 2) ¿Has recientemente perdido más de 14 libras (6 kg) en un período de 3 meses?
- 3) ¿Crees que estás excedido de peso cuando los otros te ven delgado?
- 4) ¿Alguna vez te aplicaste menos insulina u omitiste la dosis?
- 5) ¿Podrías decir que la comida domina tu vida?

Las respuestas se clasifican en sí (1) y no (0). El score da positivo cuando el valor es ≥ 2 sugiriendo un trastorno de la conducta alimentaria.

Evolución

Los TCA constituyen patologías de difícil manejo cuya morbimortalidad se triplica cuando coexisten con la DM¹⁶.

Son patologías con recaídas frecuentes, como lo describe un estudio de 22 años de seguimiento en el que se detectó que entre los 9 a 10 años, solo el 50% de los pacientes se había recuperado¹⁷.

Finalmente, los estudios de investigación señalan que, para mejorar el pronóstico, es fundamental que el paciente reconozca ambas enfermedades y cuente con un equipo multidisciplinario que lo acompañe, lo cual resulta clave para prevenir las recaídas.

Tratamiento

Las revisiones sobre el abordaje terapéutico de ambas enfermedades enfatizan las siguientes pautas:

- El tratamiento debe ser individualizado.
- Se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya médicos nutricionistas, psicoterapeutas, profesores de educación física y de manejo del estrés, además de especialistas en salud mental.
- Prevención a través de los signos de alarmas y factores de riesgo de los TCA.
- Empleo de test o inventarios psicológicos para la evaluación y seguimiento de los TCA.
- Terapias psicológicas individuales y grupales e intervención de la familia y el círculo social.

Ante el crecimiento global de ambas condiciones, distintos organismos internacionales han publicado herramientas destinadas a consensuar estrategias de detección temprana y mejor manejo de los pacientes.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en sus guías de 2017 (NG17 y NG69), se centró en el tratamiento y seguimiento de las personas con DM1 que presenten además un TCA^{5,20}. Estas recomendaciones incluyen:

- Plan alimentario con $\leq 40\%$ de hidratos de carbono (HC) y dosis reducidas de insulina en pacientes con omisión de insulina, junto con la medición sistémica de cetonas.
- Incrementar de manera gradual la dosis de insulina para mejorar los niveles de glucemia y evitar descompensaciones.
- Ajustar la distribución de los HC y la dosis de insulina conjuntamente para prevenir un aumento rápido de peso, así como episodios de hipo e hiperglucemia.
- Brindar educación diabetológica acerca de las

complicaciones agudas y crónicas derivadas de la omisión de insulina.

- Realizar *screening* psicológico periódico para el diagnóstico y seguimiento, y detección temprana de las recaídas.

Estas recomendaciones, sobre todo la primera, deberían considerarse de orientación para abordar el tratamiento, pero es menester adaptarlas a cada persona, valorándolas en su contexto clínico y cultural¹⁸.

Por su parte, la ADA en 2022 publicó lineamientos dirigidos a alertar al personal de salud sobre la necesidad de prevenir, diagnosticar y tratar los TCA en personas con DM³. Sus principales recomendaciones son:

- Reevaluar el tratamiento en pacientes que presenten signos o síntomas de TCA.
- Utilizar instrumentos de *screening* validados para el diagnóstico.
- Observar cambios de peso y fluctuaciones glucémicas como señales de alerta.
- Evaluar conductas relacionadas con la inges-

ta (restricción, atracones, métodos purgativos, omisión de comidas o exceso de ejercicio) y la medicación (disminución u omisión de insulina).

- Considerar los efectos de ciertos tratamientos sobre el apetito y la ingesta calórica.

- Tener en cuenta que en la DM1 los TCA suelen asociarse más al distrés psicológico, mientras que en la DM2 se relacionan con mayor frecuencia a trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, lo que empeora tanto el pronóstico como la adherencia al tratamiento^{16,17}.

En síntesis, NICE enfatiza la regulación nutricional y el manejo médico de la insulinoterapia en contexto de TCA, mientras que la ADA pone el acento en la detección temprana, el uso de herramientas de *screening* y el abordaje integral de los factores psicológicos. Ambas guías coinciden en destacar la importancia de un enfoque interdisciplinario que integre aspectos metabólicos, emocionales y conductuales para optimizar la evolución clínica (Tabla 2).

	NICE (2017)	ADA (2022)
Objetivo principal	Manejo clínico y nutricional en pacientes con DM1 y TCA	Detección temprana y enfoque interdisciplinario integral
Plan alimentario	≤ 40 % HC en casos de omisión de insulina (con cetonas)	No especifica %, pero considera ajustes según síntomas y conducta alimentaria
Insulinoterapia	Incremento gradual para evitar hipo/hiperglucemia	Reevaluación del tratamiento si hay signos o síntomas de TCA
Distribución de HC y peso	Ajustes conjuntos para prevenir aumento de peso rápido y fluctuaciones glucémicas	Observación de cambios de peso y glucemia como señales de alerta
Educación diabetológica	Información sobre riesgo de omisión de insulina y sus complicaciones	Incluye evaluación de conductas alimentarias y de medicación (omisión, purgación, atracones, etc.)
Herramientas psicosociales	<i>Screening</i> psicológico para diagnóstico y prevención de recaídas	Uso de instrumentos validados para el <i>screening</i> de TCA
Factores psicológicos/adversidad	—	En DM1: TCA asociados a distrés. En DM2: prevalencia mayor de ansiedad y depresión, alterando el tratamiento
Enfoque general	Ajuste nutricional-terapéutico clínico	Detección activa y abordaje holístico (psico-metabólico)

Elaborada a partir de referencia 5.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ADA: American Diabetes Association; DM1/2: diabetes mellitus tipo 1/2;

TCA: trastornos de la conducta alimentaria; HC: hidratos de carbono;

Tabla 2: Comparación de las recomendaciones de NICE 2017 y ADA 2022.

Hasta el momento, en la DM2 no se han encontrado guías ni recomendaciones específicas para el manejo y tratamiento de esta problemática; sin embargo, varios autores coinciden en algunos puntos que deberían ser considerados⁴:

- Primera fase: a) compromiso de la persona con el tratamiento; b) exploración de las alteraciones psicológicas y emocionales que gatillen dificultades en la estabilidad de la alimentación; c)

educación diabetológica y evaluación de complicaciones; d) terapia psicológica individual, grupal y familiar, y manejo del estrés; e) informar al paciente que la normalización de la conducta alimentaria es previa a la disminución del peso y evitar poner énfasis en las expectativas de pérdida de peso.

- Segunda fase: todo lo mencionado en la fase 1 y comenzar con el objetivo del manejo del peso supervisado por un nutricionista.

Como concepto a tener en cuenta, la HbA1c constituye un importante marcador en la evolución de los pacientes con DM1, así como en aquellos con DM2 que no presentan valores significativos de descompensación^{4,18}.

DISCUSIÓN

La evidencia revisada confirma que la coexistencia entre la DM y los TCA es frecuente, subdiagnosticada y se asocia a un significativo impacto negativo sobre el control metabólico y la aparición precoz de las complicaciones. A pesar de la creciente evidencia disponible, su abordaje conjunto continúa siendo limitado en la práctica clínica habitual.

Los estudios analizados indican una mayor prevalencia de los TCA en personas con DM, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes con DM1, donde predominan conductas restrictivas y la omisión deliberada de insulina, y en adultos con DM2 y obesidad, en quienes el TA es la presentación más frecuente. Estos hallazgos sugieren la existencia de factores de vulnerabilidad compartidos, vinculados a la interacción entre aspectos biológicos, psicológicos y socioculturales.

En la DM1, el tratamiento intensivo con insulina, el control estricto de la ingesta y el impacto emocional del diagnóstico pueden favorecer el desarrollo y la persistencia de conductas alimentarias desadaptativas, como la diabulimia, entidad clínicamente relevante por sus graves consecuencias metabólicas, aunque no reconocida formalmente en el DSM-5.

En la DM2, la coexistencia de los TCA, la obesidad y los trastornos afectivos contribuye a una menor adherencia terapéutica y a un control glucémico subóptimo, que no siempre se refleja adecuadamente en los marcadores bioquímicos habituales, lo que plantea la necesidad de ampliar la evaluación clínica más allá de los parámetros bioquímicos tradicionales.

La revisión pone de manifiesto la escasez de herramientas de *screening* validadas específicamente para personas con DM, especialmente en contextos latinoamericanos, así como la limitada implementación sistemática de los instrumentos actualmente disponibles. En este contexto, la anamnesis dirigida, el examen físico, la evaluación de los parámetros de laboratorio y la identificación de los signos de alarma y de los factores de riesgo continúan siendo fundamentales en la práctica clínica para sospechar la presencia de un TCA y

orientar la derivación oportuna a evaluación psicológica. En concordancia con ello, las guías internacionales coinciden en destacar la importancia de un abordaje interdisciplinario, aunque con énfasis en variables según el contexto asistencial.

CONCLUSIONES

La coexistencia entre la DM y los TCA representa un desafío clínico relevante que requiere ser considerado de manera sistemática en el seguimiento de las personas con DM. La identificación temprana de conductas alimentarias desadaptativas y de factores de riesgo psicológicos resulta central para prevenir el deterioro del control metabólico y la aparición de complicaciones.

El abordaje de esta comorbilidad debe ser interdisciplinario, integrando la evaluación médica, nutricional y psicológica, con especial atención a los grupos de mayor vulnerabilidad. La falta de herramientas diagnósticas específicas validadas y de guías adaptadas al contexto local pone de manifiesto la necesidad de fortalecer la investigación clínica y el desarrollo de recomendaciones consensuadas que faciliten la detección y el seguimiento oportunos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dxiewa M, Banka B, Heber Mt and Piatkowka- Chmiel I. Eating disorders and diabetes: facing the dual challenge. *Nutrients*. 2023;15(18):3955, doi: 103390/nu15183955.
2. Chad-Friedman E, Clary L, Jhe G. Disrder eating in adolescents with type 1 Diabetes: risk factors and screening recomendations. *Current Opinion Pediatric*. 2024;36:351-357.
3. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Facilitanting positive health behaviors and well-being to inprove health outcomes. *Standars of Care in Diabetes 2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S77-S110.
4. Winston A. Eating disorder and diabetes. *Curr Diabetes Reports*. 2020;20(8):32.
5. Allan J. Diabetes and eating disorders. Update to the NICE guidelance. *Journal of Diabetes Nursing*. 2017;21(3):103-107.
6. Salvia M, Rtholz M, Gragen K, Quatromoni P. Managing type 2 diabetes or prediabetes and binge eating disorder: a qualitative study of patient's perceptions and live experiences. *Journal of Eating Disorders*. 2022;10(1):148-159.
7. Steiger H, Booij L. Eating disorders, heredity and enviromental activation. Getting epigenetic concepts into practice. *J Clin Med*. 2020;9(5):1332-1344.
8. Lazo C, Durán Agüero S. The effect of diabetes mellitus diagnosis and its complication with eating disorders. *Rev Chil Nutr*. 2019;46(3):352-360.
9. Nip A, Reboussin D, Bellatore A, Mayer-Davis E. Disorder eating bahavieiors in youth and young adults with type 1 or type 2 diabetes receiving insulin iherapy.The search for diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2019;42:859-866.
10. Simmons A, Mc Mahon L, Crosbie V, Lynsdsey Carlson. A multidisciplinary team approach to screening, assessment and early intervention for young people with type 1 diabetes and desordered eating disorder. *Clin Child Psychol Psychiatric*. 2021;26(3): 629-642.

11. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Medina-Inojosa J, ¿Florez H. Are eating disorder risk factor for type 2 diabetes? A systematic review and meta-análisis. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):138.
12. Candler T, Murphy R, Pigott A, Gregory J. Fifteen-minute consultation: diabulimia and disordered eating in childhood diabetes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018 Jun;103(3):118-123.
13. Chevinsky J, Wadden T, Chao A. Binge eating disorder in patients with type 2 diabetes. Diagnosis and management challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Apr 14;13:1117-1131.
14. Markowitz J, Buttler D, Volkening L. Brief screening tool for disordered eating in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(3):495-500.
15. Niemela P, Moykkynen E, Rintamäki RM. Prevalence of eating disorder symptoms in people with insulin-dependent diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Eating Behaviour.* 2024;53:101863.
16. Ghramil E. Longitudinal association of depressive symptoms, binge eating and quality of life with cardiovascular risk factor in young adults with youth-onset type 2 diabetes: The Today 2 Study. *Diabetes Care.* 2022;45:1073-1081.
17. Papellbaum M, Oliveira Moreira R, Ferreira-Coutinho W, Kupfer R. Does binge eating matter for glycaemic control in type 2 diabetes patients? *Journal of Eating Disorders.* 2019;7(30).
18. Tan J, Johns G. The Welsh eating disorder service review, Scottish eating disorder service 2021 and recommendations of best practice in comorbid eating disorder and diabetes. *Clin Child Psychology and Psychiatry.* 2021;26(3):595-605.
19. Dean YE, Motawea KR, Aslam M, Loayza-Pintado JL, et al. Association between type 1 diabetes mellitus and eating disorders: a systematic-review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;7(3): e473.
20. Hart M, Pursey K, Samra C. Low carbohydrate diets in eating disorders and type 1 diabetes. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2020;26(3):643-655.

REVISIÓN

Impacto de la microbiota intestinal en la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus

Impact of the gut microbiota on the pathogenesis and therapeutics of diabetes mellitus

Laura Nair Pelayo¹, Alberto Penas Steinhart², Julieta Trinks³, Andrea Liliana Millán⁴, Gustavo Frechtel⁴, Marcelo Javier Perone^{5,6}, Luz Andreone^{5,6}

RESUMEN

La microbiota intestinal se ha consolidado como un actor clave en la fisiopatología de las enfermedades metabólicas. En esta revisión el objetivo fue abordar específicamente su relación con la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus (DM). En la DM2, el desbalance del equilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis) se asocia con inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y progresión de complicaciones cardiometabólicas. En la DM1, la evidencia señala que la microbiota intestinal podría desempeñar un rol en la pérdida de la tolerancia inmunológica y en la progresión autoinmune.

La producción de metabolitos bioactivos -como los ácidos grasos de cadena corta, los derivados del triptófano y los ácidos biliares- media la conexión entre la microbiota y el metabolismo energético. Además, la microbiota impacta en la farmacodinamia y farmacocinética de agentes antidiabéticos como la metformina, lo que abre la posibilidad de considerarla un biomarcador de respuesta terapéutica.

Aunque la traslación clínica de los hallazgos experimentales aún es incipiente, emergen estrategias prácticas de la modulación de la microbiota intestinal, como el aumento del consumo de fibra dietaria, la incorporación de alimentos fermentados y prebióticos, y la actividad física regular, que favorecen la diversidad microbiana y la producción de metabolitos beneficiosos. El uso de probióticos muestra resultados promisorios en la DM1 y DM2, aunque su inclusión sistemática en guías clínicas aún no está establecida.

Integrar el conocimiento sobre la microbiota intestinal permitirá impulsar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas que transformen la práctica diabetológica. El reto es avanzar con estudios clínicos robustos que permitan trasladar los hallazgos a intervenciones personalizadas y efectivas para el cuidado de las personas con DM.

Para realizar esta revisión narrativa, la bibliografía se recopiló mediante búsquedas no estructuradas en bases de datos internacionales como PubMed, utilizando combinaciones de términos relacionados con "gut microbiota", "metabolic diseases", "low grade inflammation", "type 1 diabetes", "type 2 diabetes", "insulin resistance", entre otros. Se priorizaron artículos originales y revisiones publicadas en revistas internacionales de la especialidad, con especial énfasis en los avances conceptuales y experimentales de los últimos 5-10 años.

Palabras clave: microbiota intestinal; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; inflamación de bajo grado; ácidos grasos de cadena corta; triptófano; probióticos; prebióticos.

ABSTRACT

The gut microbiota has emerged as a key player in the pathophysiology of metabolic diseases. In this review, our aim is to specifically address its relationship with the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes mellitus. In type 2 diabetes, gut dysbiosis is linked to chronic low-grade inflammation, insulin resistance, and the progression of cardiometabolic complications. In type 1 diabetes, growing evidence suggests that the gut microbiota may contribute to the breakdown of immune tolerance and to autoimmune progression.

The production of bioactive metabolites, such as short-chain fatty acids, tryptophan derivatives, and bile acids metabolites, mediates the connection between the microbiota and energy metabolism. Moreover, the gut microbiota influences the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antidiabetic agents such as metformin, highlighting its potential as a biomarker of therapeutic response.

The translation of experimental findings into practice is still in its early stages. Nonetheless, practical strategies to modulate the gut microbiota are emerging, including increased dietary fiber intake, consumption of fermented foods and prebiotics, and regular physical activity, all of which enhance microbial diversity and the production of beneficial metabolites. Probiotics have shown encouraging results in both type 1 and type 2 diabetes, although their systematic incorporation into clinical guidelines has yet to be established.

Integrating knowledge of the gut microbiota may drive the development of novel diagnostic and therapeutic tools capable of transforming diabetes care. The key challenge ahead is to advance with robust clinical studies that can translate these insights into personalized and effective interventions for people living with diabetes.

For this narrative review, the literature was retrieved through non-structured searches of international databases, including PubMed, using combinations of terms such as "gut microbiota," "metabolic diseases," "low-grade inflammation," "type 1 diabetes," "type 2 diabetes," and "insulin resistance," among others. Original articles and review papers published in international specialty journals were prioritized, with particular emphasis on conceptual and experimental advances from the past 5–10 years.

Key words: gut microbiota; type 1 and 2 diabetes; low-grade inflammation; short-chain fatty acids; tryptophan; probiotics; prebiotics.

- ¹ Práctica privada en Diabetología y Nutrición, Coordinadora del Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Laboratorio de Genómica Computacional (GEC-Universidad Nacional de Luján, UNLu), Departamento de Ciencias Básicas, UNLu, Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³ Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (CONICET-Hospital Italiano), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁵ Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIIMT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Luz Andreone
E-mail: luzandreone@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 31/10/25
Fecha de trabajo aceptado: 13/2/26

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

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal representa el conjunto de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal humano. Este ecosistema microbiano incluye principalmente bacterias, pero también virus, arqueas, hongos y protozoos, formando una comunidad compleja y dinámica que interactúa con el hospedador de manera simbiótica¹. Históricamente, en la literatura científica se estableció la idea de que las células microbianas superan a las células humanas en una proporción de 10:1. Sin embargo, estudios rigurosos recientes han revisado estas cifras y sugieren que la relación es mucho más equitativa². La microbiota desempeña funciones esenciales como la digestión de nutrientes indigeribles, la síntesis de vitaminas (como la K y algunas del grupo B), la modulación del sistema inmunitario y la protección contra patógenos invasores mediante competencia por recursos y producción de sustancias antimicrobianas.

La naturaleza de la microbiota intestinal es altamente diversa y multifacética. Predominan phyla bacterianos como Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, que constituyen más del 90% de la comunidad³. Sin embargo, la composición exacta varía enormemente, con más de 3000 especies bacterianas identificadas hasta la fecha y menos de 130 géneros dominantes^{2,4}. Esta diversidad se extiende a virus (principalmente bacteriófagos), hongos (como *Candida* y *Saccharomyces*) y arqueas (como *Methanobrevibacter*, involucradas en la producción de metano). La microbiota actúa como un órgano integrado que influye en procesos metabólicos, epigenéticos y neurológicos, conectando el intestino con el eje intestino-cerebro y afectando incluso el comportamiento y el estado de ánimo⁵.

La variabilidad de la microbiota intestinal es uno de sus rasgos más destacados, manifestándose tanto entre individuos como dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo. Factores genéticos del hospedador influyen en la selección y el sostenimiento de comunidades microbianas específicas. Sin embargo, los elementos ambientales juegan un rol predominante: la dieta es un modulador clave; las dietas ricas en fibra promueven la diversidad, mientras que las dietas occidentales, altas en grasas y azúcares, la reducen, favoreciendo estados de disbiosis⁶. El modo de nacimiento impacta la colonización inicial, así como la lactancia materna enriquece la microbiota con oligosacáridos que actúan como prebióticos, fomentando el crecimiento de bacterias beneficiosas.

A lo largo de la vida, la microbiota evoluciona: en la infancia es inestable y diversa, estabilizándose alrededor de los 3 años; en adultos, se considera resiliente, pero responde a cambios como viajes, estrés o antibióticos, pudiendo sufrir disbiosis temporal o persistente. Finalmente, en la vejez, la diversidad disminuye, asociada a fragilidad y enfermedades crónicas².

El estudio de la microbiota intestinal ha evolucionado drásticamente desde los métodos de cultivo tradicionales, que capturaban menos del 1% de las especies presentes, hasta técnicas moleculares avanzadas que revelan la "materia oscura" microbiana. La revolución llegó con la secuenciación masiva del ADN en la década de 1990 que permitió analizar comunidades no cultivables a partir de muestras fecales.

Actualmente, dos enfoques principales dominan: la secuenciación de amplicones y la metagenómica *shotgun*. La secuenciación de amplicones utiliza el gen *16S rRNA*, presente en todas

las bacterias y arqueas para identificar taxones mediante amplificación PCR y secuenciación de próxima generación^{2,7}. Este método detecta diferencias en la secuencia nucleotídica, asumiendo que los cambios evolucionan linealmente, y clasifica microorganismos en unidades taxonómicas operacionales (UTO) con un 97% de similitud o variantes de secuencias de amplicones (VAS) para mayor precisión.

Por su parte, la metagenómica *shotgun* secuencia todo el ADN presente en la muestra, y ofrece datos taxonómicos y funcionales^{2,7,8}. Complementariamente, la metabolómica analiza metabolitos microbianos (p. ej., ácidos grasos de cadena corta; *short-chain fatty acids*, SCFAs) mediante espectrometría de masas, y la transcriptómica estudia genes transcripcionalmente activos.

Impacto de la microbiota intestinal en la epigenética

La microbiota intestinal actúa como un puente dinámico entre nuestros genes y el ambiente, influyendo en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos⁹. La expresión génica en las células se diferencia no por el ADN, que es esencialmente el mismo en todo el organismo, sino por variaciones cualitativas y cuantitativas en cómo se expresa ese ADN. Además de la información genética contenida en la secuencia de nucleótidos, las células heredan información epigenética: modificaciones heredables en la expresión génica que no alteran la secuencia del ADN^{10,11}.

Hasta el momento, se han descrito cuatro mecanismos epigenéticos principales: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas, el remodelado de la cromatina y la acción del ARN no codificantes (ncRNAs)¹².

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo (-CH₃) a la citosina en secuencias CpG, mediada por enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs)¹³. Esta modificación suele estar asociada con la represión transcripcional, ya que impide la unión de factores de transcripción o favorece un estado compacto de la cromatina.

Por su parte, las modificaciones de histonas como acetilación, metilación y fosforilación son procesos dinámicos que regulan la estructura de la cromatina y, por ende, la accesibilidad al ADN. Por ejemplo, la acetilación mediada por enzimas histonas acetiltransferasas (HATs) favorece una cromatina más relajada promoviendo la transcripción, mientras que la desacetilación mediada por histonas desacetilasas

(HDACs) promueve una cromatina más compacta y transcripcionalmente inactiva^{14,15}.

Los ncRNAs, como los microRNAs (miRNAs) o siRNAs, no codifican proteínas, pero regulan la actividad génica modulando la degradación o la traducción del ARN mensajero, además de participar en la organización de la cromatina¹⁶.

Estos mecanismos permiten que las células respondan a señales ambientales, entre las cuales los metabolitos derivados de la microbiota intestinal juegan un papel clave como sustratos o moduladores de las enzimas epigenéticas¹⁷.

La microbiota intestinal metaboliza los nutrientes de la dieta mediante diversas rutas bioquímicas, generando compuestos con funciones clave en la homeostasis intestinal y sistémica, así como en la regulación epigenética¹⁸. Uno de los principales procesos es la fermentación anaeróbica de polisacáridos no digeribles, como la fibra dietaria, que produce SCFAs, principalmente acetato, propionato y butirato¹⁹. Esta fermentación es realizada por bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Prevotella* y miembros de las familias Firmicutes y Lachnospiraceae²⁰. Los SCFAs resultantes no solo proporcionan energía a los colonocitos y refuerzan la barrera intestinal, sino que también modulan la respuesta inmune y las funciones metabólicas sistémicas¹⁹.

Además, la microbiota interviene en la fermentación proteolítica, degradando aminoácidos a través de bacterias como *Clostridium* y *Peptostreptococcus*. Este proceso genera amoníaco, aminas, fenoles, indoles y SCFAs ramificados, compuestos que pueden ser inmunomoduladores en bajas concentraciones, pero en exceso se asocian con procesos inflamatorios, disbiosis y daño epitelial²¹. Por otro lado, algunas bacterias intestinales también participan en la modulación del metabolismo lipídico, y son capaces de metabolizar ácidos grasos poliinsaturados, como los omega 3, y generar metabolitos bioactivos con funciones antiinflamatorias e inmunorreguladoras. La suplementación con estos lípidos puede modificar la composición microbiana, favoreciendo especies productoras de SCFAs y reforzando el perfil metabólico antiinflamatorio²².

A su vez, bacterias comensales como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* contribuyen a la biosíntesis de vitaminas esenciales, incluyendo las del complejo B (B2, B9, B12) y la vitamina K, que cumplen funciones centrales en procesos enzimáticos, hematopoyéticos y epigenéticos²³. En particular, el folato producido por estas especies interviene

en el metabolismo de un carbono, esencial para la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM), el principal donador de grupos metilo en los procesos de metilación del ADN e histonas. Además, estos microorganismos pueden metabolizar la metionina dietaria para la producción de SAM, reforzando la capacidad del hospedador para regular la expresión génica a través de este mecanismo^{17,24}.

En paralelo, los SCFAs, especialmente el butirato, no solo cumplen funciones tróficas e inmunológicas, sino que también actúan como inhibidores naturales de las HDACs. Esta inhibición favorece una estructura de cromatina más abierta, alterando la transcripción de los genes²⁵. Esta regulación epigenética explica cómo los cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como la disminución de bacterias productoras de butirato, alteran los patrones de expresión génica relacionados con el metabolismo y la inflamación²⁶. La evidencia en humanos y modelos animales es concluyente: los cambios epigenéticos están directamente implicados en la patogénesis de la DM2. Por ejemplo, en los islotes pancreáticos de pacientes con la enfermedad se ha identificado una metilación diferencial en genes clave como *KCNQ1*, *TCF7L2* y *FTO*, los cuales están directamente implicados en la secreción de insulina y en la homeostasis de la glucosa²⁷. Además de los SCFAs, metabolitos derivados del triptófano producidos por la microbiota regulan negativamente la expresión de miRNAs clave en el tejido adiposo, afectando directamente vías moleculares relacionadas con la adiposidad y la sensibilidad a la insulina²⁸.

Todo esto posiciona a la nutrición como una poderosa herramienta terapéutica. La fibra dietética, al nutrir a las bacterias intestinales, no solo promueve la producción de metabolitos beneficiosos, sino que ejerce efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y epigenéticos. Entender esta interacción entre la dieta, la microbiota y la epigenética permite abordar las enfermedades crónicas, como la DM2, desde una perspectiva molecular y preventiva.

El rol de la microbiota intestinal en la inflamación crónica de bajo grado asociada a enfermedades metabólicas

La inflamación forma parte de la respuesta inmune innata y constituye un proceso esencial que no solo defiende al organismo frente a bacterias y patógenos dañinos, sino que también desempeña un papel clave en el mantenimiento y la reparación

de los tejidos. La inflamación crónica de bajo grado, también denominada metainflamación, es un estado de inflamación sistémica sostenida, causado por la presencia continua de un estímulo inflamatorio y/o por la alteración en los mecanismos de su resolución. A diferencia de la inflamación aguda, no produce síntomas evidentes, pero con el tiempo puede generar daño celular en diversos tejidos y aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, neurodegenerativas y metabólicas. Enfermedades metabólicas de incidencia mundial creciente -como la obesidad, el síndrome metabólico, la DM2 y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD)- coexisten y pueden agravarse por la metainflamación^{29,30}.

La inflamación crónica de bajo grado cumple un rol dual al actuar como causa y consecuencia de la disfunción metabólica. La activación de vías inflamatorias y la producción de citoquinas proinflamatorias alteran directamente la señalización de la insulina en tejidos periféricos. Por otro lado, la expansión del tejido adiposo, la lipotoxicidad y la hiperglucemia inducen respuestas inflamatorias que potencian la inflamación sistémica. De este modo, se establece un círculo vicioso inflamatorio-metabólico que contribuye al desarrollo y progresión de las enfermedades cardiometabólicas^{29,30}. En consecuencia, comprender sus determinantes resulta fundamental para la práctica clínica.

Entre los factores moduladores más relevantes de la metainflamación se destaca la microbiota intestinal, cuyo desarrollo se encuentra recíprocamente relacionado con la maduración del sistema inmune asociado al intestino^{31,32}.

En individuos con obesidad y DM, la composición microbiana intestinal presenta alteraciones conocidas como disbiosis, caracterizadas por menor diversidad bacteriana, disminución de especies con propiedades antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia intestinalis*, y expansión de bacterias proinflamatorias, como *Ruminococcus gnavus* o *Bacteroides vulgatus*^{33,34,35}. Estas modificaciones en la comunidad bacteriana afectan la integridad de la barrera epitelial, alterando la homeostasis intestinal y, consecuentemente, favoreciendo una activación sostenida del sistema inmune.

El aumento de la permeabilidad intestinal facilita la translocación de bacterias y de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y otros PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*, patrones

moleculares asociados a patógenos) hacia la circulación sistémica. Esta endotoxemia metabólica activa receptores de reconocimiento de patrones, del tipo *toll-like receptors* (TLRs), presentes en células de la rama innata del sistema inmune (monocitos, macrófagos y células dendríticas) y células no inmunes (endoteliales, hepatocitos y adipocitos) desencadenando cascadas de señalización intracelular dependientes de NF- κ B y MAPK. El resultado es un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , junto con proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, considerados marcadores séricos clásicos de inflamación crónica de bajo grado^{31,33,36}.

Además de los efectos mediados por endotoxinas, la microbiota ejerce influencia a través de sus metabolitos. Los SCFAs, en especial el butirato, poseen propiedades antiinflamatorias y mejoran la integridad de la barrera intestinal. En la disbiosis asociada a obesidad y DM se observa una menor producción de estos compuestos, lo que agrava la inflamación. En paralelo, la síntesis de metabolitos con efectos adversos se encuentra aumentada, como los aminoácidos de cadena ramificada y la trimetilamina N-óxido, vinculados a la resistencia a la insulina y al riesgo aterogénico^{31,33,35,36}.

La evidencia clínica apoya esta conexión entre disbiosis e inflamación. Diversos estudios de cohortes han demostrado que una diversidad microbiana alterada se asocia con concentraciones más elevadas de proteína C reactiva y del número de leucocitos circulantes, indicadores clásicos de inflamación subclínica^{31,32,34,35}.

Actualmente, no hay evidencia concluyente sobre la utilidad clínica del análisis metagenómico de la microbiota para predecir fenotipos metabólicos o identificar individuos con riesgo de complicaciones cardiometabólicas^{37,38}. Sin embargo, diversas intervenciones, como la modulación dietaria mediante un mayor consumo de fibra fermentable y la reducción de grasas saturadas, el uso de prebióticos, probióticos y alimentos fermentados, e incluso enfoques más avanzados como el trasplante de microbiota fecal, han mostrado mejorar marcadores inflamatorios y la sensibilidad a la insulina, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos^{33,34,39-41}.

En conclusión, la microbiota intestinal emerge como un determinante clave de la inflamación crónica de bajo grado en enfermedades metabólicas. Su estudio no solo aporta una comprensión más profunda de la fisiopatología de la obesidad y la DM, sino que también ofrece un campo fér-

til para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Alternativamente a los enfoques metagenómicos y transcriptómicos, la identificación de metabolitos derivados de la microbiota como potencial herramienta diagnóstica o pronóstica en enfermedades metabólicas representa una estrategia prometedora⁴²⁻⁴⁴.

Microbiota intestinal y su relación con la DM1

La DM1 es una enfermedad autoinmune impulsada por una disregulación de la inmunidad innata y adaptativa que provoca la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Si bien la predisposición genética y los factores ambientales intervienen en la patogénesis de la DM1, la evidencia derivada del aumento de las tasas de incidencia⁴⁵ sugiere que los factores ambientales parecen desempeñar un papel más importante en el desencadenamiento y aparición de la enfermedad⁴⁶.

Los factores ambientales, como la exposición a virus, la microbiota intestinal y la alimentación, interactúan en individuos genéticamente susceptibles y disparan una cascada de reacciones autoinmunes contra la célula β , liderada por los linfocitos T citotóxicos, que lleva a una caída progresiva de su funcionalidad y masa celular, desencadenando la DM1.

Entre los diferentes factores ambientales, la microbiota intestinal parece jugar un rol importante debido a la presencia de una microbiota disbiótica, en la cual disminuye significativamente la variabilidad de su composición, tornándose más homogénea; a partir de ello, se favorece la translocación hacia el interior del organismo de ciertos componentes de la pared bacteriana como los LPS, con capacidad de desencadenar la producción de citoquinas proinflamatorias que intervendrán en el proceso autoinmune. Este proceso de translocación se produce por una serie de alteraciones producidas por la microbiota disbiótica, como el adelgazamiento en la capa de mucus, la disminución de la inmunidad intestinal y la pérdida de la unión entre enterocitos⁴⁷.

Otra de las consecuencias de la microbiota disbiótica es la disminución en la producción de SCFAs. Estos actúan a través de un receptor acoplado a proteína G, inhiben la histona desacetilasa (epigenética), son esenciales para mantener la barrera intestinal, la tolerancia inmunológica y por su acción antiinflamatoria a nivel intestinal. La producción de SCFAs disminuye en el contexto del

desarrollo de la DM1, y tiene una correlación negativa con la presencia de insulitis en el modelo de ratones *non-obese diabetic* (NOD). La suplementación de la dieta con SCFAs en el modelo NOD disminuye la insulitis, mejora la función de células Treg y reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-1 β ⁴⁸.

En dos estudios realizados en pacientes con reciente diagnóstico de DM1, uno en niños de 4 a 10 años y el otro en adolescentes de 12,3 $\pm$ 8,6 años, se comprobó: 1) descenso de la especie *Faecalibacterium prausnitzii* productora de butirato; 2) asociación negativa entre esta especie bacteriana y los niveles de HbA1c; 3) la progresión de la DM1 con caída del péptido C se correlacionó con la menor diversidad en la microbiota intestinal⁴⁹.

Estudios clínicos realizados en niños con predisposición genética a DM1 (HLA de riesgo) demostraron que las alteraciones en la microbiota intestinal se establecen aún antes del diagnóstico de la enfermedad.

En un estudio prospectivo y longitudinal realizado sobre una cohorte de 33 lactantes de Lituania y Estonia, se observó una marcada disminución de la diversidad alfa de la microbiota intestinal en los individuos que progresaron a DM1 durante la ventana temporal comprendida entre la seroconversión y el diagnóstico de la DM1. Esta disminución en la diversidad podía explicarse por la sobreabundancia relativa de microorganismos que favorecen la inflamación (p. ej., *Ruminococcus gnavus* y *Streptococcus infantarius*) y por la reducción de la proporción de especies beneficiosas (p. ej., *Coprococcus eutactus* y *Dialister invisus*), y se asoció a alteraciones en funciones génicas relacionadas con la inflamación y en metabolitos séricos y fecales⁵⁰.

En otro estudio realizado en niños de 3 a 14 años se halló una menor abundancia de especies productoras de lactato y butirato en aquellos que presentaban al menos dos autoanticuerpos positivos (n=18) en comparación con niños negativos para autoanticuerpos. Además, se encontró una escasez de las dos especies dominantes de *Bifidobacterium*, *B. adolescentis* y *B. pseudocatenulatum*, así como un aumento en la abundancia del género *Bacteroides* asociada con la autoinmunidad hacia las células β ⁵¹.

El triptófano influye en el desarrollo de la DM1 a través de su participación en la homeostasis del sistema inmune. El triptófano es metabolizado por diferentes caminos, uno de ellos es el denomina-

do kinurenina, mediante el cual se generan metabolitos que disminuyen la función de linfocitos T activados. La microbiota disbiótica reduce esta metabolización, de modo que una concentración de triptófano aumentada se correlaciona con descontrol metabólico en la DM1. El otro camino de degradación del triptófano es la vía del indol, cuyos metabolitos en circulación contribuyen a mantener la barrera intestinal; la disminución de esta degradación se correlaciona con insulitis y debut de DM1 en el ratón NOD. La falta de degradación del triptófano a partir de una microbiota disbiótica se correlaciona con la progresión de la DM1.

Aunque se ha reportado la intervención en pacientes con DM1 con probióticos y prebióticos con el objetivo de mejorar la composición de la microbiota intestinal, los resultados aún no son concluyentes⁵²⁻⁵⁴.

La microbiota como biomarcador de diagnóstico, progresión y respuesta terapéutica de la DM2

Dentro del ecosistema de la microbiota humana, la microbiota intestinal participa en la fisiopatología de distintas enfermedades, incluyendo la DM2³⁴. Los metabolitos y los componentes bacterianos de la microbiota intestinal influyen en el inicio y la progresión de la DM2 al regular la inflamación, la inmunidad y el metabolismo³⁴.

En el colon de pacientes con DM2, se ha observado una menor diversidad y abundancia de bacterias que contienen enzimas, ausentes en el ser humano, que metabolizan las fibras no digeribles y promueven la producción de SCFAs^{55,56}. En consecuencia, se reduce la liberación de péptidos intestinales, principalmente GLP-1 y péptido YY, lo cual, altera la homeostasis de la glucosa al disminuir la secreción de insulina, promover la resistencia a la insulina y aumentar la producción hepática de glucosa^{55,56}.

Asimismo, la reducción de los SCFAs ácidos afecta la salud intestinal general y la integridad de la barrera intestinal, ya que estimula la glucólisis anaeróbica de los colonocitos, lo que aumenta la oxigenación epitelial y altera el ambiente anaeróbico del colon^{55,56}.

Junto con una capacidad disminuida para producir butirato, en la DM2 se han reportado modificaciones en la composición de la masa total de ácidos biliares que circulan entre el hígado y el intestino que se relacionan con la resistencia a la insulina⁵⁶.

Las capacidades funcionales de la microbiota intestinal alteradas en la DM2 también están invo-

lucradas en la mayor producción de aminoácidos de cadena ramificada y del propionato de imidazol desde la histidina, que deterioran la señalización de la insulina a través de la activación del complejo mecanístico 1 de la rapamicina (mTORC1). Incluso, en la DM2 hay una reducción en la conversión del triptófano intestinal en ácido indolpropiónico (IPA) y ácido indolacrílico (IA), que promueve la inflamación intestinal y sistémica³⁴. Además de la microbiota intestinal, la disbiosis de la microbiota oral interactúa bidireccionalmente con el desarrollo de la DM2. Por un lado, la DM2 exacerba la periodontitis al aumentar la inflamación local en los tejidos periodontales o alterar la homeostasis de los microorganismos subgingivales⁵⁷. Por otro lado, la disbiosis oral en la periodontitis provoca un aumento de patógenos periodontales y la producción excesiva de factores de virulencia, que ejercen un efecto dual sobre la aparición, el desarrollo y el pronóstico de la DM2^{55,58}. De manera directa, estos factores inducen una modulación inmunitaria específica a través de los receptores símil Toll en las células β , los hepatocitos y los adipocitos viscerales, y activan una señalización proinflamatoria, lo que provoca disfunción de las células β y resistencia a la insulina. De manera indirecta, estos factores ingresan a la circulación sistémica, activan la respuesta inmune innata y estimulan a los macrófagos y células dendríticas para que secreten una gran cantidad de factores inflamatorios que inducen endotoxemia e inflamación crónica sistémica. Además, pueden conducir a trastornos de la respuesta inmune adaptativa, dañar el metabolismo de la glucosa e inducir resistencia a la insulina⁵⁹.

Los fármacos antidiabéticos orales (ADO) se prescriben comúnmente para el control glucémico en pacientes con DM2. Sin embargo, su eficacia varía considerablemente entre individuos dado que diversos ADO alteran significativamente la microbiota intestinal, pero esta también influye en el metabolismo de estas drogas, lo que afecta la respuesta terapéutica. Varios fármacos administrados por vía oral, antes de ser absorbidos en el torrente sanguíneo, son procesados por las enzimas microbianas intestinales. Por lo tanto, la capacidad metabólica del microbioma intestinal podría influir en la absorción y la función de los ADO, y hacerlos farmacológicamente activos, inactivos o incluso tóxicos. Por lo tanto, esta interfaz fármaco-microbioma también podría influir en la salud general del hospedador³⁴.

La evidencia más fuerte que respalda el papel de la microbiota intestinal en la DM2 ha sido re-

forzada por estudios que demuestran cambios en la microbiota intestinal en pacientes que reciben metformina. Se ha descrito que estos cambios se traducen en una mayor producción de propionato y butirato, y una modulación de los depósitos de ácidos biliares, lo que podría mediar algunos de los efectos hipoglucemiantes de la metformina. Sin embargo, la microbiota intestinal también podría ser responsable del malestar intestinal transitorio o persistente que experimenta aproximadamente el 30% de los individuos que toma metformina (p. ej., debido al aumento de la producción de gases por parte de algunas especies de *Escherichia*)^{60,61}.

Con respecto a otros tipos de ADO, se reconocen los efectos de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores de la α -glucosidasa en el microbioma intestinal y los metabolitos microbianos, aunque los efectos son menos claros y contradictorios en el caso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), las tiazolidinedionas y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)³⁴.

Es importante destacar que el microbioma intestinal podría influir en la eficacia de los ADO, por ejemplo, mediante la expresión de homólogos de la DPP-4 humana, que pueden disminuir la actividad del GLP-1 y afectar el metabolismo de la glucosa. Dado que los homólogos bacterianos de la DPP-4 parecen resistentes a algunos fármacos dirigidos a la DPP-4 humana, podría ser necesaria la inhibición de las isoenzimas bacterianas para mejorar las respuestas metabólicas a los medicamentos actuales³⁴.

En conclusión, la evidencia existente sugiere que el microbioma humano puede influir en el desarrollo de la DM2 y mediar algunos de los beneficios de los tratamientos hipoglucemiantes, y ciertos probióticos o prebióticos podrían mejorar aún más los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos a través de su accionar sobre el microbioma o sus funciones. Hasta el momento, se ha demostrado que las dietas ricas en fibra son eficaces para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir la resistencia a la insulina, tanto en la DM1 como en la DM2^{34,40}. Asimismo, el uso de probióticos, particularmente con cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus salivarius* ha demostrado también efectos beneficiosos^{34,62,63}. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos intervencionistas y traslacionales en cohortes de un número elevado de pacientes para determinar la aplicabilidad de este conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la DM2.

Nuevos guiones clínicos: integrar la microbiota al cuidado del paciente con DM

La modulación de la microbiota intestinal mediante intervenciones alimentarias en personas con DM es un campo de creciente interés, aunque su respaldo clínico todavía enfrenta importantes limitaciones. A diferencia de los ensayos farmacológicos, que suelen ser financiados por la industria y permiten estudios amplios, controlados y con seguimiento prolongado, los estudios clínicos destinados a evaluar el impacto de la alimentación sobre la microbiota carecen de apoyo económico sostenido. Ningún laboratorio comercial respalda de forma sistemática investigaciones que evalúen los efectos de los alimentos o los patrones dietéticos no patentables, lo que dificulta el diseño de ensayos con tamaño muestral adecuado, controles apropiados y seguimiento a largo plazo. A esta limitación, se suma la dificultad de sostener patrones dietarios saludables en el tiempo en contextos de la vida real, lo que impacta en la adherencia, la variabilidad de la exposición y, en consecuencia, en la validez externa de los resultados. Por este motivo, gran parte de las referencias que sustentan las estrategias de modulación en el consultorio provienen de estudios moleculares o fisiopatológicos realizados en modelos experimentales o en humanos sanos, que exploran los mecanismos por los cuales los componentes de la dieta impactan sobre la composición y función de la microbiota. Aunque estos hallazgos no equivalen a evidencia clínica directa de beneficio en DM, orientan las intervenciones prácticas aplicables en el contexto asistencial.

En el abordaje nutricional actual de la persona con DM resulta esencial desplazar los ultraprocesados y recuperar el protagonismo de los alimentos frescos. Los alimentos ultraprocesados se definen, según la clasificación NOVA adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como “formulaciones industriales elaboradas principalmente o totalmente a partir de sustancias derivadas de los alimentos y aditivos, con escasa o nula proporción de alimentos frescos o mínimamente procesados”^{64,65}. Este cambio favorece la diversidad y estabilidad de la microbiota intestinal y contribuye al control metabólico^{66,67}. El consultorio debe transformarse en un espacio de educación culinaria práctica: lectura de etiquetas, identificación de listas extensas de aditivos y promoción de preparaciones caseras sencillas. Superar el mode-

lo centrado en productos “light” implica devolver al paciente la autonomía alimentaria, con un enfoque realista y sostenible.

Las estrategias alimentarias para modular la microbiota en la DM priorizan el aumento del consumo de fibra, especialmente soluble, proveniente de frutas, vegetales, legumbres y granos integrales. Este patrón alimentario favorece la producción de SCFAs, reduce la inflamación de bajo grado y mejora la sensibilidad a la insulina⁶⁸. En el consultorio es clave recomendar cambios progresivos y sostenibles, adaptados a los hábitos y posibilidades del paciente, evitando imposiciones rígidas y promoviendo el reemplazo de ultraprocesados por alimentos frescos.

Dentro de estas estrategias, los alimentos fermentados tradicionales como el yogur natural, el kéfir, el chucrut, el miso, la kombucha, el masato, la chicha y el tepache representan una herramienta accesible para favorecer la diversidad microbiana intestinal. Estos alimentos aportan microorganismos vivos y metabolitos beneficiosos, aunque su impacto clínico en la DM aún requiere mayor evidencia. Al indicar su consumo, es indispensable considerar el contenido de hidratos de carbono, especialmente en pacientes con insulinización intensificada, para ajustar el plan de insulina y evitar desbalances glucémicos.

Los prebióticos, principalmente fibras fermentables como la inulina y los fructooligosacáridos, favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas y la producción de SCFAs, asociados a menor inflamación y mejor sensibilidad a la insulina. Su aporte puede lograrse a través de alimentos ricos en estas fibras (como ajo, cebolla, puerro, alcaucil o banana no madura) o mediante suplementos en casos seleccionados.

En cuanto a los probióticos industrializados, el profesional debe guiar al paciente en la selección de productos con evidencia. Es fundamental que en la etiqueta figure el nombre completo de las cepas, dado que los beneficios son cepa-dependientes. En la DM y el síndrome metabólico, estudios recientes destacan potenciales efectos de cepas como *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 y *Lactobacillus plantarum* 299v. Además, el producto debe garantizar un contenido mínimo de 10⁹ UFC por dosis hasta el final de su vida útil para asegurar viabilidad bacteriana y efecto clínico^{69,70}. El uso de probióticos no reemplaza las intervenciones nutricionales de base

y aún no cuenta con recomendación sistemática en guías para el manejo de la DM, por lo que su indicación debe ser prudente y adaptada a cada contexto clínico⁷⁰.

La actividad física regular constituye una herramienta complementaria para modular la microbiota intestinal en personas con DM. Más allá de su impacto metabólico, el ejercicio incrementa la diversidad microbiana y favorece la abundancia de especies productoras de SCFAs como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, asociadas a menor inflamación y mejor sensibilidad a la insulina⁷¹. Entre los mecanismos propuestos se destacan la reducción del tránsito intestinal, que favorece un ambiente propicio para bacterias beneficiosas, y la liberación de mioquinas como IL-6, IL-15 y decorina, que modulan la composición microbiana de manera indirecta a través de su acción sobre el tejido adiposo y el sistema inmune. La secreción de estas mioquinas y péptidos bioactivos desde el músculo en actividad optimiza la función inmunológica a través del eje músculo-microbiota-inmunidad, favoreciendo un entorno antiinflamatorio sistémico⁷². Tanto el ejercicio aeróbico sostenido como el trabajo de fuerza, adaptado a cada paciente, ejercen un impacto positivo en la microbiota, por lo que la recomendación de actividad física debe ser integrada como un pilar del plan de modulación microbiana, junto con la alimentación, para maximizar el beneficio metabólico y de salud global.

CONCLUSIONES

La evidencia acumulada en las últimas dos décadas posiciona a la microbiota intestinal como un modulador central en la patogénesis de la DM, actuando sobre vías epigenéticas, inmunes y metabólicas involucradas, tanto en el desarrollo de resistencia a la insulina como en la pérdida progresiva de la función de las células β (Figura). La asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y los desórdenes metabólicos como la obesidad y la DM, la convierte en un blanco prometedor para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas. Su modulación mediante la dieta, el ejercicio, los probióticos o los fármacos ofrece nuevas oportunidades para abordar desórdenes metabólicos en la práctica clínica.

A pesar del avance en el conocimiento sobre la microbiota intestinal y su impacto en la salud, aún no existe evidencia concluyente sobre la utilidad clínica del análisis ómico de la microbiota como herramienta diagnóstica o pronóstica en enfermedades metabólicas. Asimismo, los estudios que evalúan el impacto de la modulación de la microbiota intestinal mediante intervenciones alimentarias en personas con DM aún son limitados.

El reto consiste en desarrollar estudios clínicos robustos, con diseño adecuado y seguimiento a largo plazo, que validen los hallazgos actuales y permitan trasladarlos a la práctica clínica, avanzando hacia una integración real de la modulación de la microbiota como herramienta preventiva y terapéutica personalizada en las personas con DM.

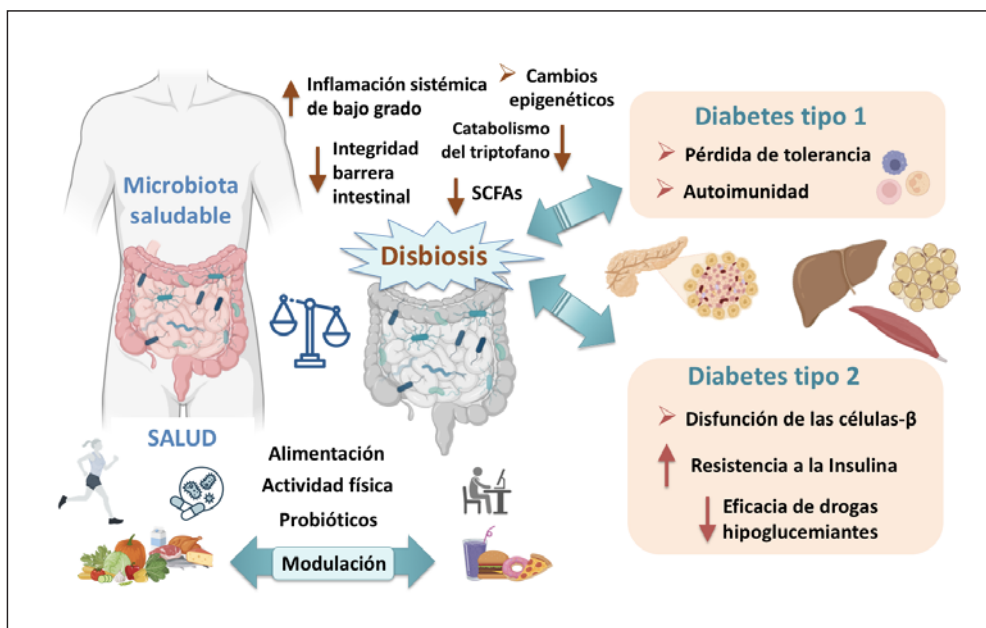


Figura: El impacto de las alteraciones en la microbiota intestinal en la patogénesis de la diabetes mellitus abre la puerta a utilizar su modulación como herramienta preventiva y terapéutica en las personas con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Procházková N, Laursen MF, La Barbera G, et al. Gut physiology and environment explain variations in human gut microbiome composition and metabolism. *Nat Microbiol.* 2024;9:3210-3225. doi: 10.1038/s41564-024-01856-x.
- Rosenberg E. Diversity of bacteria within the human gut and its contribution to the functional unity of holobionts. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024; 10:134. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00580-y>.
- Shen Y, Fan N, Ma SX, et al. Gut microbiota dysbiosis: pathogenesis, diseases, prevention, and therapy. *MedComm* (2020). 2025;6:e70168. doi:10.1002/mco2.70168.
- Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024;73:1893-1908. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333378.
- Ma Z, Zuo T, Frey N, Rangrez AY. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9:1-36. doi:10.1038/s41392-024-01888-4.
- Yarahmadi A, Afkhami H, Javadi A, Kashfi M. Understanding the complex function of gut microbiota: its impact on the pathogenesis of obesity and beyond: a comprehensive review. *Diabetol Metab Syndr.* 2024; 16(1):308. doi: 10.1186/s13098-024-01561-z.
- Kameoka S, Motooka D, Watanabe S, et al. Benchmark of 16S rRNA gene amplicon sequencing using Japanese gut microbiome data from the V1-V2 and V3-V4 primer sets. *BMC Genomics.* 2021; 22(1):527. doi: 10.1186/s12864-021-07746-4.
- Jovel J, Patterson J, Wang W, et al. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. *Front Microbiol.* 2016; 7:459. doi: 10.3389/fmicb.2016.00459.
- Zhang Q, Liu Y, Li Y, et al. Implications of gut microbiota-mediated epigenetic modifications in intestinal diseases. *Gut Microbes.* 2025; 17(1): 2508426. doi: 10.1080/19490976.2025.2508426.
- Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb).* 2010;105(1):4-13. doi:10.1038/hdy.2010.54.
- Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science.* 2001;293(5532):1103-1105. doi:10.1126/science.293.5532.1103.
- Li D, Yang Y, Li Y, Zhu X, Li Z. Epigenetic regulation of gene expression in response to environmental exposures: from bench to model. *Sci Total Environ.* 2021;776:145998. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145998.
- Loaeza-Loaeza J, Beltran AS, Hernández-Sotelo D. DNMTs and impact of CpG content, transcription factors, consensus motifs, lncRNAs, and histone marks on DNA methylation. *Genes (Basel).* 2020;11(11):1336. doi:10.3390/genes11111336.
- Dutta A, Abmayr SM, Workman JL. Diverse activities of histone acylations connect metabolism to chromatin function. *Mol Cell.* 2016; 63(4):547-552. doi:10.1016/j.molcel.2016.06.038.
- Shen Y, Wei W, Zhou DX. Histone acetylation enzymes coordinate metabolism and gene expression. *Trends Plant Sci.* 2015; 20(10):614-621. doi:10.1016/j.tplants.2015.07.005.
- Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell.* 2017;169(7):1187-1200. doi:10.1016/j.cell.2017.05.045.
- Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes.* 2022; 14(1):2022407. doi:10.1080/19490976.2021.2022407.
- Shock T, Badang L, Ferguson B, Martinez-Guryn K. The interplay between diet, gut microbes, and host epigenetics in health and disease. *J Nutr Biochem.* 2021; 95:108631. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108631.
- Yousafzai MUR, Nangarhar A. Dietary fibers and their effects on health. *Res Rev Int J Multidiscip.* 2021; 6:35-42. doi: 10.31305/rrijm.2021.v06.i07.007.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705-715. doi:10.1016/j.chom.2018.05.012.
- Diether NE, Willing BP. Microbial fermentation of dietary protein: an important factor in diet-microbe-host interaction. *Microorganisms.* 2019;7(1):19. doi:10.3390/microorganisms7010019.
- Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2645. doi:10.3390/ijms18122645.
- Wan Z, Zheng J, Zhu Z, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr.* 2022;9:1031502. doi:10.3389/fnut.2022.1031502.
- Chen H, Wang Z, Cai H, Zhou C. Progress in the microbial production of S-adenosyl-L-methionine. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016;32(9):153. doi:10.1007/s11274-016-2102-8.
- Fellows R, Denizot J, Stellato C, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. *Nat Commun.* 2018;9(1):105. doi:10.1038/s41467-017-02651-5.
- Sharma M, Li Y, Stoll ML, Tollefsbol TO. The epigenetic connection between the gut microbiome in obesity and diabetes. *Front Genet.* 2020;10:1329. doi:10.3389/fgene.2019.01329.
- Dayeh T, Volkov P, Saló S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004160. doi:10.1371/journal.pgen.1004160.
- Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl Med.* 2019;11(496):eaav1892. doi:10.1126/scitranslmed.aav1892.
- Van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol.* 2023;257(1):e220271. doi:10.1530/JOE-22-0271.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25:1822-1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0.
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(1):40-54. doi:10.1038/s41577-019-0198-4.
- Zheng D, Liwinski T, & Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 30, 492–506 (2020). doi: 10.1038/s41422-020-0332-7.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9.
- Byndloss MX, Devkota S, Duca F, et al. The gut microbiota and diabetes: research, translation, and clinical applications—2023 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia.* 2024;67(9):1760-1782. doi:10.1007/s00125-024-06198-1.
- Van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, Ter Horst R, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev.* 2018;19(12):1719-1734. doi:10.1111/obr.12750.
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.
- Cani PD, Van Hul M. Do diet and microbes really 'PREDICT' cardiometabolic risks? *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:259-260. doi:10.1038/s41574-021-00480-7.
- Liu Y, Ritchie SC, Teo SM, et al. Integration of polygenic and gut metagenomic risk prediction for common diseases. *Nat Aging.* 2024;4:584-594. doi:10.1038/s43587-024-00590-7.
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52. doi:10.3389/fendo.2013.00052.

40. Ojo O, Ojo OO, Zand N, Wang X. The effect of dietary fibre on gut microbiota, lipid profile, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(6):1805. doi:10.3390/nu13061805.
41. Zhang Y, Huang A, Li J, Munthali W, et al. The Effect of Microbiome-Modulating Agents (MMAs) on Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2024 May 29;16(11):1675. doi: 10.3390/nu16111675.
42. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017 Sep 19;6(9):86. doi: 10.3390/jcm609086.
43. Long Q, Luo F, Li B, et al. Gut microbiota and metabolic biomarkers in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatol Commun*. 2024 Feb 26;8(3):e0310. doi: 10.1097/HC9.0000000000000310.
44. Gough KL, Dando SJ, Teasdale SL, et al. Gut-associated metabolites and diabetes pathology: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 21;16:1559638. doi: 10.3389/fendo.2025.1559638.
45. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes: indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420-425. doi: 10.1007/s00125-003-1045-4.
46. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, et al. Genetic and environmental interactions modify the risk of diabetes-related autoimmunity by 6 years of age: The TEDDY study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1194-1202. doi:10.2337/dc17-0238.
47. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi:10.3390/ijerph182312836.
48. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
49. Vatanen T, de Beaufort C, Marcovecchio ML, et al; INNODIA consortium. Gut microbiome shifts in people with type 1 diabetes are associated with glycaemic control: an INNODIA study. *Diabetologia*. 2024; 67(9):1930-1942. doi: 10.1007/s00125-024-06192-7.
50. 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):260-73. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
51. 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):1238-44. doi: 10.2337/db12-0526.
52. Cabrera SM, Coren AT, Pant T, et al. Probiotic normalization of systemic inflammation in siblings of type 1 diabetes patients: an open-label pilot study. *Sci Rep*. 2022 Feb 28;12(1):3306. doi: 10.1038/s41598-022-07203-6.
53. Wang CH, Yen HR, Lu WL, 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 Mar 1;13:754401. doi: 10.3389/fendo.2022.754401.
54. Huang H, Ma D, Zhou Y, Wu L. Effect of probiotics and related supplements on glycemic control in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Front Pediatr*. 2025 Oct 23;13:1633694. doi: 10.3389/fped.2025.1633694.
55. Sadagopan A, Mahmoud A, Begg M, et al. Understanding the role of the gut microbiome in diabetes and therapeutics targeting leaky gut: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(7):e41559. doi:10.7759/cureus.41559.
56. Mlynarska E, Wasiak J, Gajewska A, et al. Exploring the significance of gut microbiota in diabetes pathogenesis and management. A narrative review. *Nutrients*. 2024;16(12):1938. doi:10.3390/nu16121938.
57. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Leichter JW. Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *J Oral Microbiol*. 2010;2:5818. doi:10.3402/jom.v2i0.5818.
58. Li L, Bao J, Chang Y, et al. Gut microbiota may mediate the influence of periodontitis on prediabetes. *J Dent Res*. 2021;100(12):1387-1396. doi:10.1177/00220345211009449.
59. Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20:449-459. doi:10.1007/s11154-019-09526-8.
60. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591-602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
61. Ren H, Shi Z, Yang F, et al. Deciphering unique and shared interactions between the human gut microbiota and oral antidiabetic drugs. *iMeta*. 2024;3(2):e179. doi:10.1002/imt2.179.
62. Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi:10.3390/nu13093211.
63. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17;18(1):30. doi: 10.1186/s12967-020-02213-2.
64. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936-941. doi: 10.1017/S1368980018003762.
65. World Health Organization. Food and nutrition policy for schools: A tool for the development of school nutrition programmes in the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006. Disponible en: <https://iris.who.int/items/d4f52869-0fba-4682-b964-117da28d12c4>.
66. Dicken SJ, Dahm CC, Ibsen DB, et al. Food consumption by degree of food processing and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort analysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Sep 16;46:101043. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101043.
67. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of type 2 diabetes: results from the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):283-291. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5942.
68. García-Montero C, Fraile-Martínez O, et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay: a review. *Nutrients*. 2021;13(2):699. doi:10.3390/nu13020699.
69. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673. doi:10.3390/ijms20194673.
70. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:14. doi:10.1186/s12986-016-0067-0.
71. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85. doi:10.1249/JES.0000000000000183.
72. Varghese S, Rao S, Khattak A, et al. Physical Exercise and the Gut Microbiome: A Bidirectional Relationship Influencing Health and Performance. *Nutrients*. 2024 Oct 28;16(21):3663. doi: 10.3390/nu16213663.

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias

Recommendations for the diagnosis and treatment of lipodystrophies

Coordinadora: Carla Musso¹

Autores: María Eugenia Andrés², Amanda Benítez³, Julieta Ciafardo⁴, Solange Houssay⁵, Carla Musso¹, Fabio Palacios Porta⁶, Gabriela Portunato⁴, Mónica Virga⁴

Compiladora: Andrea Morejón⁷

RESUMEN

Introducción: las lipodistrofias son trastornos poco frecuentes caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del tejido adiposo, con consecuencias metabólicas graves. Su baja prevalencia y heterogeneidad clínica dificultan el diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico adecuado.

Objetivos: establecer recomendaciones nacionales para el diagnóstico y el tratamiento de las lipodistrofias, estandarizando criterios clínicos y genéticos, y proponiendo intervenciones terapéuticas basadas en la evidencia y la experiencia clínica.

Materiales y métodos: revisión narrativa de la literatura científica y de consensos internacionales elaborada por referentes convocados por la Sociedad Argentina de Diabetes por su reconocida experticia en el tema. Se designó a un responsable diferente de los autores para la compilación final.

Resultados: se definieron criterios diagnósticos para lipodistrofias generalizadas congénitas y adquiridas. Se describieron seis subtipos de lipodistrofias parciales familiares, con sus respectivas alteraciones genéticas, distribución del tejido adiposo y comorbilidades metabólicas. Se establecieron pautas específicas sobre los componentes del estilo de vida, alimentación y actividad física, y se propusieron adaptaciones en función de las comorbilidades cardiometabólicas. Se detallaron estrategias farmacológicas, incluyendo uso de metformina, insulinas concentradas, tiazolidinedionas y agonistas de GLP-1, con evidencia preliminar de eficacia en subtipos seleccionados.

Conclusiones: este documento constituye una herramienta integral para mejorar el reconocimiento precoz, la caracterización genético-clínica y el tratamiento personalizado de las lipodistrofias. Su implementación busca reducir las complicaciones metabólicas, mejorar la calidad de vida y fomentar la investigación colaborativa en enfermedades raras.

Palabras clave: recomendaciones; lipodistrofias; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: lipodystrophies are rare disorders characterized by partial or generalized loss of adipose tissue, leading to severe metabolic consequences. Their low prevalence and clinical heterogeneity make early diagnosis and appropriate therapeutic management challenging.

Objectives: to establish national recommendations for the diagnosis and treatment of lipodystrophies, standardizing clinical and genetic criteria and proposing therapeutic interventions based on evidence and clinical experience.

Materials and methods: narrative review of scientific literature and international consensus guidelines, developed by experts convened by the Argentine Diabetes Society based on their recognized expertise in the field. A different person from the authors was appointed to oversee the final compilation.

Results: diagnostic criteria were defined for congenital and acquired generalized lipodystrophies. Six subtypes of familial partial lipodystrophies were described, with their respective genetic alterations, adipose tissue distribution patterns, and associated metabolic comorbidities. Specific recommendations were established regarding lifestyle components, nutrition, and physical activity, with adaptations proposed based on cardiometabolic comorbidities. Pharmacological strategies were detailed, including the use of metformin, concentrated insulins, thiazolidinediones, and GLP-1 receptor agonists, with preliminary evidence of efficacy in selected subtypes.

Conclusions: this document serves as a comprehensive tool to improve early recognition, genetic-clinical characterization, and personalized treatment of lipodystrophies. Its implementation aims to reduce metabolic complications, enhance quality of life, and promote collaborative research in rare diseases.

Key words: recommendations; lipodystrophies; diagnosis; treatment.

- ¹ Médica endocrinóloga, Coordinadora de Diabetes, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Pediátrico Avelino Castelán Resistencia, Chaco, y Hospital Juan Pablo II, Corrientes, Argentina
- ⁴ Servicio de Endocrinología, Sector Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Unidad Nutrición y Diabetes, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Médico pediatra, Sección Diabetes, Hospital Italiano, Servicio de Nutrición y Diabetes Infantil, y Hospital Posadas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Médica endocrinóloga, Unidad de Diabetes, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Musso
E-mail: mussocar@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 1/11/2025
Fecha de trabajo aceptado: 11/12/2025

Conflictos de interés: la Dra. Carla Musso se desempeña como disertante de los laboratorios Casasco, Chiesi, AstraZeneca, Sanofi, Roemmers, Boehringer Ingelheim y Abbott. La Dra. María Eugenia Andrés es disertante de los laboratorios Sanofi y Chiesi. La Dra. Solange Houssay es disertante de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Roemmers y Casasco. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Las lipodistrofias (LD) son un grupo poco frecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del tejido adiposo (TA), que puede ser de origen congénito o adquirido. Esta alteración en la distribución de la grasa corporal se asocia con graves consecuencias metabólicas, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia, esteatosis hepática (EH), alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) y la consecuente enfermedad cardiovascular prematura.

Dada su baja prevalencia y la diversidad clínica que presentan, las LD suelen ser subdiagnosticadas, lo que retrasa el inicio de un tratamiento adecuado. Por esta razón, resulta fundamental contar con recomendaciones claras y actualizadas para su diagnóstico y tratamiento, tanto en sus formas congénitas como adquiridas, generalizadas o parciales¹.

Este documento tiene como objetivo proporcionar una guía basada en la evidencia y en la experiencia clínica acumulada para mejorar el reconocimiento temprano de estos síndromes, estandarizar los criterios diagnósticos y optimizar el abordaje terapéutico, incluyendo tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

Diagnóstico y evaluación inicial. Identificación de características clínicas y genéticas

Las LD generalizadas (LDG) son trastornos raros caracterizados por la pérdida casi total de grasa subcutánea en la mayor parte del cuerpo. Según su origen y momento de aparición, las LDG pueden ser congénitas o adquiridas.

Lipodistrofia generalizada congénita

También conocida como síndrome de Berardinelli-Seip, se trata de un trastorno autosómico recesivo (AR). Su incidencia se estima en 1 cada 10 millones, sin embargo, en un intento reciente de estimar su frecuencia, se sugirió que la misma es de 1,3 a 4,7 en un millón para todos los tipos de LD.

Se caracteriza por una pérdida casi total del tejido celular subcutáneo desde el nacimiento, aunque, dependiendo de la causa molecular, el TA está preservado en alguna área específica del cuerpo como palmas, plantas, órbita y cuero cabelludo. Se presenta con masas musculares bien marcadas, flebomegalia, protrusión umbilical u ombligo redundante, y acantosis *nigricans* presente en la niñez y que con frecuencia se extiende más allá de las axilas y el cuello. En niños pequeños se observa distensión abdominal con hepatomegalia. Es frecuente que se asocie al desarrollo progresivo de complicaciones metabólicas como dislipemia, hipertrigliceridemia (HTG) y HDL bajo, DM o pre-diabetes, EH y pancreatitis, así como también síndrome de ovario poliquístico (SOP), quistes en los huesos apendiculares, cardiopatías y trastornos del ritmo cardíaco¹.

Desde los primeros meses de la enfermedad, los pacientes con LDG congénita pueden presentar HTG que, si es grave, puede derivar en pancreatitis aguda. Los niveles plasmáticos de insulina están elevados, y la DM no cetósica, que en general aparece en la segunda década de la vida, suele ser muy difícil de controlar, incluso con dosis altas de insulina. Sin tratamiento, el pronóstico para los pacientes con LDG es desfavorable

debido a la cirrosis hepática, las complicaciones cardiovasculares de la DM, la pancreatitis o la enfermedad renal terminal.

Se describen cuatro subtipos de LDG congénita

según el gen afectado, siendo el tipo 1 y el tipo 2 los más frecuentes. Además, ciertas características, tanto clínicas como metabólicas, son típicas de alguno de los subtipos (Tabla 1).

Subtipo	Gen/proteína alterada	Distribución TA*	Característica clínica típica				
			Metabólico	Hepático	Renal	Cardíaco	Reproductivo
1	AGPAT2 (9q34) ----- Acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa	Ausencia de TA médula ósea Presente TA mecánico	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
2	BSCL2 (11q13) ----- Seipina	Ausencia de TA mecánico	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
3	CAV1 (7q31) ----- Caveolina-1	Patrón similar subtipo 1	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
4	PTRF (17q21.2) ----- Polimerfina	Patrón similar subtipo 1	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx

*Todos los subtipos presentan ausencia de tejido adiposo (TA) metabólicamente activo (visceral-subcutáneo).

Tipo 1: el gen AGPAT2 está implicado en la biosíntesis de los triglicéridos (TG) y los fosfolípidos. Limita la biosíntesis de los TG y disminuye la biodisponibilidad del ácido fosfatídico y los glicerofosfolípidos. Resistencia a insulina grave/precoc, hipertrigliceridemia (HTG) marcada (riesgo elevado de pancreatitis), esteatosis hepática precoc. Fracturas líticas focales en huesos apendiculares. Enfermedad renal precoc. Dismenorrea, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Tipo 2: la seipina es crucial en la diferenciación y función del adipocito; está involucrada en el ensamblaje de las gotas lipídicas, en particular en la fusión de las gotas lipídicas nacientes. Transporte de lípidos y proteínas entre el adipocito y el retículo endoplásmico. Forma más severa, retraso del desarrollo neurológico, hipotonía. Cardiomiopatía. Resistencia a insulina grave/precoc, HTG marcada (riesgo elevado de pancreatitis), esteatosis hepática precoc. Fracturas líticas focales en huesos apendiculares. Enfermedad renal precoc, dismenorrea, infertilidad, SOP.

Tipo 3: la CAV1 componente integral de las caveolas; actúa uniendo ácidos grasos y translocándolos a gotitas lipídicas. Forma muy poco frecuente. Talla baja, resistencia a la vitamina D, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Tipo 4: el gen PTRF participa en la biogénesis de caveolas y regula la expresión de las caveolinas 1 y 3, 9. Importante para el tráfico de lípidos y contribuye a la formación adecuada de las caveolas de membrana. Su pérdida afecta tanto el TA como el músculo esquelético y cardíaco. Forma poco frecuente. Miopatías, estenosis pilórica, escoliosis, inestabilidad atlantoaxoidea, arritmias (Qt prolongado, taquicardia ventricular adrenérgica, muerte súbita).

Tabla 1: Principales características genéticas y fenotípicas de los cuatro subtipos de lipodistrofia generalizada congénita^{3,8,15}.

Lipodistrofia generalizada adquirida

Las personas con LDG adquirida o síndrome de Lawrence nacen con grasa corporal normal y pueden desarrollar pérdida de TA en cualquier momento de la vida, lo que afecta todos los depósitos de grasa incluida la mecánica. En algunos casos, la grasa en la cara, el cuello y las axilas puede conservarse.

Es más común su inicio en la infancia, pero puede ocurrir a cualquier edad. La proporción mujer-hombre es de 3:1. Las personas con esta enfermedad experimentan complicaciones metabólicas típicas de la LD, como resistencia a la insulina, DM

o prediabetes, HTG y EH no alcohólica. Además, las personas afectadas con frecuencia presentan otras enfermedades autoinmunes asociadas (dermatomiositis juvenil, DM, hepatitis autoinmune y otras) y anomalías del complemento².

Aunque se desconocen los mecanismos exactos de la pérdida de TA en la LDG adquirida, algunas personas pueden presentar paniculitis antes de la pérdida de grasa, enfermedades autoinmunes o pueden dar positivo en los anticuerpos contra la perilipina.

El abordaje clínico de la LDG congénita y adquirida se resume en la Tabla 2.

	Imprescindibles	Recomendaciones
Anamnesis	AP AF LD Edad de inicio y progresión de pérdida de grasa Presencia de enfermedad autoinmune Utilización de medicamentos Consumo de alcohol	Valorar fotos de la infancia
Exploración física	Antropometría: peso, talla, IMC, PA Medida de presión arterial Exploración cardiológica (pulsos, soplos) Exploración abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia) Exploración cutánea (xantomas, nódulos, lipomas)	Evaluación de extensión de pérdida de grasa subcutánea Valorar arco corneal por dislipemia
Pruebas complementarias	ECG Glucemia en ayuno, HbA1c Perfil lipídico (TG, Col, HDL, LDL) Hepatograma Ecografía abdominal Dosaje C3, C4. Anticuerpos nucleares ApoB Proteinuria/FG	Leptina sérica CPK Fondo de ojo Ecografía carotídea Rx de huesos largos RMN o DXA Secuencia genética Perfil tiroideo Cortisol libre en orina

LD: lipodistrofias; AF: Antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; IMC: índice masa corporal; PA: perímetro abdominal; ECG: electrocardiograma; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TG: triglicéridos; Col: colesterol; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; ApoB: apolipoproteína B; FG: filtrado glomerular; Rx: radiografía; RMN: resonancia magnética nuclear; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; CPK: creatinfosfoquinasa.

Tabla 2: Abordaje inicial⁹.

Criterios diagnósticos clínicos y genéticos

En la LDG congénita, los criterios diagnósticos se pueden clasificar en mandatorio, mayores y menores (Tabla 3). La presencia de un criterio mandatorio y tres criterios mayores o dos criterios mayores más dos o más menores y/o la identificación genética confirman el diagnóstico de LDG congénita. La confirmación genética se establece mediante la presencia de una mutación patogénica conocida.

Por su parte, en la LDG adquirida los criterios clínicos principales son:

- Pérdida progresiva de grasa subcutánea en la infancia o adolescencia.
- Ausencia de antecedentes familiares de LD.
- Asociación con enfermedades autoinmunes,

como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide juvenil.

- Alteraciones metabólicas, como resistencia severa a la insulina, HTG y EH no alcohólica.

Para la evaluación adicional, es importante considerar las siguientes pruebas autoinmunes: Ac antinucleares, C3, y C4, anticuerpos específicos.

Diagnósticos diferenciales

Incluyen pérdida de peso grave de otras etiologías (anorexia nerviosa, desnutrición, DM controlada, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, caquexia por cáncer o infección crónica grave) y otros síndromes genéticos que se presentan con LD como el síndrome de Rabson-Mendenhall.

Criterio mandatorio	Criterios mayores	Criterios menores
Pérdida generalizada de TA presente desde el nacimiento o en los primeros años (antes de los 2 años)	. HTG . Resistencia a la insulina . Rasgos acromegaloides . Hepatomegalia	. Hirsutismo . Flebomegalia . Miocardiopatía hipertrófica . Quistes óseos . Retraso madurativo . Pubertad precoz

TA: tejido adiposo; HTG: hipertrigliceridemia.

Tabla 3: Criterios diagnósticos para lipodistrofia generalizada congénita.

Lipodistrofias parciales congénitas y adquiridas

Las lipodistrofias parciales (LDP) se caracterizan por la pérdida localizada de TA subcutáneo en determinadas regiones del cuerpo, con preservación o incluso acumulación de grasa en otras zonas. Pueden ser de origen congénito o familiar, con herencia autosómica dominante, como en la LDP familiar (tipo Dunnigan), o adquirido, como en las LD asociadas a enfermedades autoinmunes o al uso de determinados fármacos (por ejemplo, antirretrovirales) (Figura).

Abordaje clínico inicial

El diagnóstico inicial es predominantemente clínico realizado en función de la observación de una distribución anómala del TA. Los hallazgos típicos incluyen:

- Pérdida simétrica o asimétrica de grasa subcutánea en extremidades y/o tronco.
- Acumulación de grasa compensatoria en otras regiones como el cuello, la cara o el abdomen.

Un diagnóstico precoz y una evaluación completa son fundamentales para iniciar medidas terapéuticas que reduzcan las complicaciones metabólicas y mejoren la calidad de vida del paciente (Tabla 2).

Subtipo	Gen/proteína alterada	Distribución TA	Característica clínica típica				
			Metabólico	Hepático	Renal	Cardíaco	Reproductivo
1	Poligénico	Ausencia de TA marcado en extremidades inferiores y glúteos	x x x x x	x x x x x	x x x	x x	x x
	No Identificado	Acúmulo de TA central (abdomen y tronco) Presente/aumentado TA en cara y cuello.					
2	LMNA (1q21.2)	Ausencia progresiva de TA marcado en extremidades y glúteos (desde la pubertad).	x x x x x	x x x x x	x x x	x x x x	x x x
	Lamin A/C	Acumulado de TA en cara, cuello y visceral					
3	PPARG (3p25)	Distribución similar a FPL 2	x x x x x	x x x x	x x	x x	x x
	Receptor γ activado por proliferador de peroxisomas	Fenotipo menos evidente					
4	PLIN1 (15q26)	Ausencia de TA en extremidades y tronco	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Perilipina 1	Acumulado de TA en cara y cuello					
5	CIDEA (3p25)	Patrón similar a FPL 3-4	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Cidec						
6	LIPE (19q13)	Ausencia de TA progresivo en extremidades y tronco	x x x	x x x	x x	x x	x x
	Lipasa sensible a hormonas	Presente en cara y cuello					

TA: tejido adiposo.

Principales características genéticas y fenotípicas de los seis subtipos de lipodistrofia parcial familiar^{15,97}:

Tipo 1: Koberling más frecuente en mujeres. Obesidad central con pérdida del TA periférico, diabetes mellitus (DM) precoz, hipertrigliceridemia (HTG) precoz, esteatosis hepática (EH) precoz.

Tipo 2: Dunnigan. Variable más frecuente, más común en mujeres que hombres. Distribución del TA muy típica, DM precoz, HTG severa, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad cardiovascular precoz.

Tipo 3: Variable metabólicamente más agresiva. Resistencia a la insulina severa, EH, HTG.

Tipo 4-6: Muy poco frecuentes, perfiles metabólicos variables, prevalece la resistencia a la insulina.

Tabla 4: Principales características genéticas y fenotípicas de los seis subtipos de lipodistrofia parcial familiar.

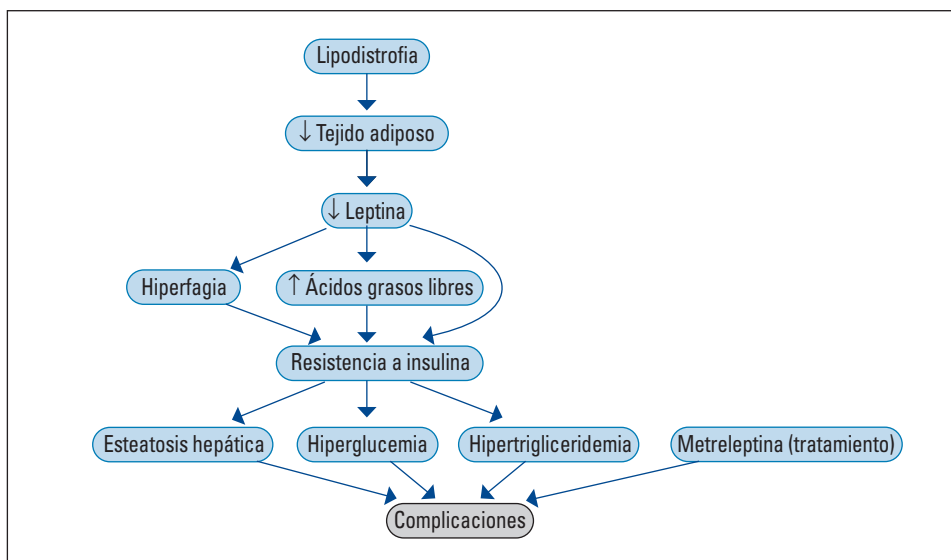


Figura: Mapa conceptual: fisiopatología del déficit de leptina en las lipodistrofias^{3,8,78}.

Intervención terapéutica. Modificaciones del estilo de vida

La morbilidad y mortalidad mejoran con la intervención temprana, y la dieta y la actividad física son partes integrales del tratamiento.

La dieta debe ser adecuada y adaptada a las comorbilidades asociadas a la enfermedad. Hay que tener presente que no se dispone de datos de ensayos clínicos y que existen muy pocos estudios sobre la intervención dietética en LD. Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en la experiencia clínica. Es importante trabajar con un equipo de atención médica para desarrollar un plan de alimentación personalizado para cada paciente⁴.

Dentro de las terapias nutricionales, se destaca el consumo de alimentos antioxidantes y antiinflamatorios, ricos en fibra y vitaminas que puedan regular el perfil de lípidos, disminuyendo la absorción del colesterol total y la concentración plasmática de TG y LDL³.

Los pacientes con LD, especialmente con las formas generalizadas, son típicamente hiperfágicos debido a la deficiencia de leptina. Las dietas restringidas en energía en adolescentes y adultos reducen los TG y la glucemia, pero son difíciles de llevar a cabo. En los niños, la restricción de alimentos debe equilibrarse con los requisitos de crecimiento ya que la evaluación del peso por talla e IMC, según los datos de crecimiento de referencia, no es apropiada porque la composición corporal es atípica. Un bajo peso para la longitud o el IMC sería aceptable siempre que se mantenga el crecimiento lineal. La sobrealimentación para

lograr un peso normal puede empeorar las complicaciones metabólicas y la EH⁵.

Recomendaciones dietéticas

- Las personas con LD deben seguir una dieta con un 50-60% de carbohidratos, un 20-30% de grasas y aproximadamente un 20% de proteínas.
- Eliminar las bebidas alcohólicas porque aumentan los niveles de TG y la incidencia de pancreatitis aguda.
- Restringir los alimentos ricos en hidratos de carbono simples (azúcar de mesa, miel, bebidas azucaradas), y priorizar los hidratos de carbono complejos (cereales de grano entero, legumbres) y las verduras. Evitar los productos de bollería industrial y de repostería (contienen azúcares y grasas saturadas).
- Aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra como verduras y hortalizas (2 raciones al día, preferiblemente una de ellas cruda) y frutas (3 raciones al día, preferentemente crudas y sin pelar), cereales o harinas integrales y legumbres.
- Evitar las grasas saturadas (carnes grasas, lácteos enteros, quesos, bollería, alimentos precocinados, aceite de coco y palma) y optar por grasas insaturadas, particularmente ácidos grasos omega 3 (aceites de semillas, nueces, pescados azules). En personas con LD, la grasa dietética debe ser principalmente grasas cis-monoin saturadas y ácidos grasos omega 3 de cadena larga. En lactantes con HTG extrema, se puede utilizar una fórmula basada en TG de cadena media.
- Escoger las carnes magras y consumir con

más frecuencia pescados, especialmente azules (salmón, jurel, sardina, caballa, anchoas).

- Consumir alimentos no procesados, frescos y de temporada.
- Utilizar técnicas culinarias sencillas que no requieran mucho aceite: vapor, cocido, a la plancha, grill, horno, microondas u olla a presión.

Recomendaciones para abordar la hiperfagia

- Añadir verduras/hortalizas a cada comida, como acompañamiento o como primer plato, para lograr mayor saciedad.
- Disminuir la variedad de alimentos disponibles en una comida.
- Evitar el ayuno prolongado y optar por realizar pequeñas ingestas a lo largo del día.
- Comer lentamente, masticando los alimentos, para percibir la señal de saciedad a tiempo.
- Algunos estudios demostraron que las dietas altas en proteínas pueden aumentar la saciedad y la termogénesis inducida por los alimentos, así como disminuir el hambre. Sin embargo, algunos alimentos ricos en proteína también aportan una importante cantidad de grasas saturadas, por ello se aconseja recurrir a alimentos ricos en proteínas de origen vegetal o animal, pero con bajo aporte de grasas.

Recomendaciones dietéticas para la enfermedad renal crónica prediálisis

- Es aconsejable limitar las proteínas de la dieta: carnes, pescados y huevos. No consumir más de 100 g de carne o pescado al día. Se puede sustituir 50 g de carne o pescado por un huevo.
- Restringir el consumo de lácteos a 1-2 al día: 125 ml de leche, 1 yogur (125 g) o 30 g queso bajo en grasa. Seleccionar leche semidescremada que presenta menor ratio fósforo/proteína y menor contenido de potasio en comparación con la leche entera o descremada. Aquellas personas con niveles elevados de fósforo deberán reducir su consumo a una vez al día.
- Frutas, verduras y hortalizas dos al día de cada una. Evitar las frutas y verduras con alto contenido en potasio. Legumbres, consumir una vez por semana.
- Cereales y tubérculos: se deben consumir 1-2 veces al día. Se desaconseja todo tipo de productos integrales, avena y muesli porque son ricos en potasio.
- Para reducir el aporte de fósforo de la dieta limitar los productos lácteos, especialmente los

descremados, evitar las carnes rojas y los pescados azules, moderar el consumo de pan, eliminar los productos integrales, y evitar productos procesados y los frutos secos⁴.

Planes de ejercicio físico adaptados a las necesidades metabólicas del paciente

La actividad física representa una herramienta terapéutica fundamental en el manejo integral de los pacientes con LD, no obstante, pueden existir limitaciones por dolor musculoesquelético, fatiga o malestar psicológico¹. Su utilidad no solo radica en mejorar el perfil metabólico, sino también la calidad de vida.

Se sugiere fomentar la práctica regular de actividad física en pacientes con LD, en ausencia de contraindicaciones específicas. Se debe realizar una evaluación cardíaca completa antes de iniciar un plan de ejercicio, especialmente en aquellos con subtipos predispuestos a miocardiopatía³. Se debe evitar la actividad extenuante en pacientes con LDP familiar tipo 2 que presentan miocardiopatía concomitante o en aquellos con LDG congénita tipo 4 que tienen predisposición a la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y muerte súbita⁶.

Asimismo, se deben desaconsejar los deportes de contacto en pacientes con hepatomegalia o esplenomegalia severas, así como en aquellos con LDG que presenten lesiones óseas líticas por riesgo de complicaciones traumáticas³.

Además de la incorporación estructurada de actividad física, se enfatiza la importancia de reducir el comportamiento sedentario. El tiempo prolongado frente a las pantallas, como televisión o computadoras, se ha vinculado con un mayor riesgo cardiometabólico, por lo que deben promoverse estrategias para interrumpir períodos prolongados de sedentarismo⁷.

En todos los casos, el inicio y la progresión de un plan de actividad física deben contar con el seguimiento de un equipo médico capacitado que evalúe el estado físico basal, la función cardiovascular y las posibles contraindicaciones, ajustando las recomendaciones según el subtipo de LD y las comorbilidades asociadas^{3,8}.

Intervenciones farmacológicas

Independientemente del genotipo o fenotipo, los pacientes con LD presentan formas más extremas de resistencia a la insulina que los pacientes con DM2, y requieren en muchos casos

dosis de insulina exógena superiores a 200 U/día o, en pacientes pediátricos, dosis que superan las 3 U/kg/día⁶. La dieta y los fármacos orales tienen un valor más limitado en varias de las formas sindrómicas de resistencia extrema a la insulina. En la mayoría de los casos, se utilizan primero los agentes orales y/o inyectables y se añade la terapia con insulina intentando alcanzar los objetivos terapéuticos. La insulina mejora la hiperglucemia extrema, el estado catabólico que la acompaña y la pérdida de peso en estos pacientes (en general hiperfágicos) que acumulan el exceso de calorías como grasa en el hígado y en el músculo esquelético, lo que provoca resistencia extrema a la insulina, HTG severa y EH³.

Metformina

La metformina es el medicamento de primera línea en el tratamiento de la DM secundaria a las LD. Además de mejorar la sensibilidad a la insulina, puede reducir el apetito, inducir la pérdida de peso, mejorar la fertilidad y la EH⁹. A través de la activación de la proteína quinasa activada por la adenosina monofosfato, promueve la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo, aumenta la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos, e inhibe la producción de glucosa y la síntesis de lípidos hepática¹⁰.

Insulinas

La terapia con metformina e insulina generalmente es necesaria y se debe considerar la insulina concentrada en pacientes que requieren grandes dosis (≥ 200 U/día en adultos y ≥ 3 U/Kg/d en niños). El uso de insulinas de alta concentración (U-500) puede ser beneficioso tanto para prevenir reacciones locales (LD hipertróficas en el sitio de inyección) como para mejorar el control glucémico¹¹. Ante la falta de insulinas concentradas en nuestro país, se suele utilizar insulina humana regular en varias dosis fraccionadas (2,3 o 4/día), incluso insulina lispro concentrada U-200¹². La cinética de la insulina glargina y degludec puede verse alterada al inyectarse en zonas lipoatróficas dado que su larga duración de acción requiere de grasa subcutánea para lograr las propiedades farmacocinéticas de un análogo de insulina basal de acción prolongada^{13,14}. Los pacientes con LDG podrían necesitar insulina por vía intramuscular ante la falta de grasa subcutánea; además, las altas dosis de insulina que precisan retardan demasiado la absorción desde los depósitos subcutáneos. Por

lo tanto, las insulinas de acción intermedia y los análogos de acción prolongada no son eficaces para controlar la glucemia de la DM de las LD^{3,15}.

Tiazolidinedionas

Se ha demostrado que las tiazolidinedionas (TZD) mejoran las complicaciones metabólicas en algunos pacientes con LDP¹⁶, sin embargo, pueden causar un exceso de depósito de grasa no deseado¹⁷. Las TZD desempeñan un papel crucial en la resistencia grave a la insulina, mejorando la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina, y también incrementar los niveles de adiponectina. Varios informes respaldan el uso de las TZD, en particular pioglitazona, para mejorar el perfil metabólico en pacientes con LDP. La pioglitazona resultó ser eficaz para mejorar el control glucémico, reducir los TG, el contenido de grasa hepática y disminuir los requerimientos de insulina en reportes de casos y estudios de cohortes en personas con LDP y DM^{18,19}. Por lo tanto, deben considerarse en el tratamiento de la DM en pacientes con LDP, y no se cuenta con evidencia suficiente para sugerir su empleo en las LDG^{20,21}.

Terapias basadas en incretinas intestinales

Dado que es difícil generar la capacidad y función del TA, una intervención que busca un mejor equilibrio entre la ingesta energética y la capacidad de almacenamiento de grasa contribuye en forma segura a mejorar la disfunción metabólica en la LD al evitar la infiltración de grasa en tejidos no adiposos.

Un estudio comparó en forma retrospectiva la seguridad y eficacia de los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) -liraglutida, dulaglutida y semaglutida- en 14 pacientes con DM secundaria a LDP y los comparó con 14 pacientes apareados con DM2, antes y después de 6 meses de agregar un arGLP-1 al tratamiento. Este estudio reportó una reducción del peso del 4%, del IMC del 4,1%, de la glucemia plasmática de ayuno (GPA) del 9,6% y de la HbA1c del 0,5%. Los TG se redujeron en un 16,7%. En la mitad se logró disminuir la dosis de insulina y en tres pacientes se consiguió discontinuar la insulino terapia. La reducción de los TG resultó ser significativamente mayor en los pacientes con LDP que en aquellos con DM, mientras que las reducciones en la HbA1c y en la GPA no evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos. En relación con la seguridad, se observaron dos casos de pancreatitis aguda

en dos pacientes con LDP con el tratamiento con arGLP-1, que tenían historia anterior de pancreatitis aguda, y ningún caso en el grupo con DM tratado con arGLP-1²². Ciertas evidencias orientan a que en la LDP habría una falla en el primer pico secretorio de insulina y mayores niveles de adipocina dipeptidil peptidasa 4 (sDPP4) que inactivan el GLP-1, y esto conduciría a una mayor adiposidad abdominovisceral. Por lo tanto, es previsible que el efecto del arGLP-1 mejore la secreción del primer pico de insulina y compense los altos niveles de sDPP4, lo que conduce a una reducción de la glucosa, del peso, un menor índice de adiposidad corporal y una mejora en el perfil lipídico^{23,24}.

En un estudio de cohorte observacional en pacientes con LD se investigó si la tirzepatida mejora las graves complicaciones metabólicas de la LDP. La tirzepatida es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (arGIP/erGLP-1) que induce una pérdida de peso muy importante en personas con obesidad, a la vez que mejora la DM y otras complicaciones metabólicas.

En el análisis se incluyeron 14 pacientes con LDP; a 12 se les prescribió tirzepatida para mejorar el control glucémico y a dos para el control del peso. Al iniciar el tratamiento con tirzepatida, cuatro pacientes con LDP recibían tratamiento con metreleptina. En dos de ellos, se continuó el tratamiento con metreleptina sin cambios, pero en los otros dos pacientes se interrumpió debido a la falta de eficacia. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,7 meses. El estudio denotó una reducción de la HbA1c del 1,1% acompañada de una reducción media de la dosis de insulina de 101 U/día. También, la tirzepatida se asoció con una reducción del IMC de 1,9 kg/m² y una mejora significativa de los TG.

Diez de los 14 pacientes toleraron la tirzepatida en dosis que demostraron ser eficaces para tratar la DM y la obesidad (≥ 5 mg/semana). Los efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas y empeoramiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, fueron frecuentes lo que llevó a la interrupción del tratamiento en un paciente e impidió el aumento de la dosis en otros dos. La hipoglucemia observada en pacientes que utilizaban terapia concomitante con insulina provocó una titulación descendente agresiva de la insulina en todos los pacientes. Esto desencadenó una hiperglucemia descontrolada tras una discontinuación brusca de la tirzepatida. Un paciente experimentó

episodios de pancreatitis inducida por HTG luego de la interrupción abrupta de la tirzepatida durante un período de escasez del medicamento en la cadena nacional de suministro.

La mayoría de los pacientes del presente estudio perdió peso, y siete de 14 con LDP perdieron más del 5% de su peso corporal²⁵. Además, la cirugía de *bypass* gástrico en Y de Roux produce importantes beneficios en los parámetros metabólicos, incluso pérdida de peso y corrección de la acumulación anormal de la grasa en la LDP familiar tipo 2 (Dunnigan)²⁶.

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa renal tipo 2

Los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) contribuyen a reducir los niveles de hiperglucemia gracias a la disminución de la reabsorción renal de glucosa, independientemente de la deficiencia secretoria o de la acción de la insulina²⁷. González-Clavijo et al. reportaron un caso de una mujer con LDG tipo 1 de 17 años, con diagnóstico tardío y erróneamente clasificada como DM, con HTG severa, historia de pancreatitis aguda, infecciones a repetición y altos requerimientos de insulina ($\geq 2,2$ U/Kg/día), que logró un control glucémico apropiado con el agregado de metformina y un iSGLT2. Agregar metformina y iSGLT2 al tratamiento logró reducir la dosis de insulina basal a 0,4 U/kg/día lo que permitió eliminar los bolos prandiales y facilitó controlar junto con un fibrato de alta potencia los valores de TG²⁸.

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de la División de Diabetes, Endocrinología y Obesidad del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* del *National Institutes of Health* (NIIDK/NIH) sobre la seguridad y la eficacia de los iSGLT2 en pacientes con resistencia grave a la insulina debido a LDP que iniciaron tratamiento con iSGLT2 para el manejo clínico de la DM. Tres pacientes (14%) interrumpieron el tratamiento con iSGLT2 por un evento adverso después de una duración media de 2,3 meses. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con iSGLT2 incluyeron pancreatitis en un paciente con antecedentes de pancreatitis recurrente, infección del tracto urinario y cetoacidosis diabética en un paciente que cumplió el tratamiento con insulina. Otros eventos adversos incluyeron: dolor en las extremidades, hipoglucemia e infecciones fúngicas. El hallazgo clave fue una reducción del 0,8% en la HbA1c al

año de la administración del iSGLT2. También se observaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica²⁹.

Uso de análogos de leptina (metreleptina) en pacientes seleccionados

La metreleptina (r-metHuLeptina) es un análogo de la leptina humana obtenido mediante tecnología del ADN recombinante. Se ha probado en LD y demostró que mejora los trastornos metabólicos^{30,31}.

Cuando se determina que un paciente presenta LDG y complicaciones metabólicas asociadas con el estado hipoleptinémico (resistencia a la insulina, HTG, hiperfagia), se justifica la terapia de reemplazo de leptina. Es importante optimizar las terapias convencionales antes de iniciar el tratamiento con leptina recombinante humana (metreleptina). La información de prescripción recomienda una dosis inicial de 5 mg cada 24 horas para mujeres y de 2,5 mg cada 24 horas para hombres, con una dosificación basada en el peso para niños <40 kg. Los NIH siguen una pauta de dosificación según el peso que no forma parte del prospecto estadounidense. Para mujeres sugieren una dosis de entre 0,09 y 0,15 mg/kg/día, y para hombres una dosis de entre 0,06 y 0,09 mg/kg/día. Ocasionalmente, se requieren dosis de hasta 0,24 mg/kg/día para lograr el efecto máximo¹.

La metreleptina ha sido aprobada y está indicada para tratar la LDG en Japón y en Estados Unidos, y cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2014. En regiones como la Unión Europea, Reino Unido, Canadá y Brasil la aprobación se extiende tanto a la LDG como a la LDP³²⁻³⁴.

Aún es controvertido si los niveles basales endógenos de leptina pueden usarse para predecir la respuesta al tratamiento con metreleptina en pacientes con LD. Sin embargo, un estudio reciente reveló que los niveles basales de leptina endógena son malos predictores de la respuesta a la terapia con metreleptina en individuos con LDP³⁵. Puede administrarse a partir de los 2 años en la LDG, y para LDP se recomienda desde los 12 años, cuando el paciente es refractario al tratamiento metabólico estándar máximo. Esto se refiere al uso de insulina >1 U/kg/día con Hb1Ac >7,5% y/o fibratos a dosis máxima con valores de TG >445 mg/dl⁹⁸.

La metreleptina disminuye la hiperfagia, lo que produce pérdida de peso que suele estabilizarse con el tratamiento a largo plazo^{30,36-38}. Este efecto pueden notarlo los pacientes inmediatamente

después del tratamiento con metreleptina ya que restaura la actividad neuronal vinculada a la alimentación y la saciedad por la vía leptina-melanocortina³⁹⁻⁴¹.

Respuesta a la administración de la metreleptina y ajuste de dosis

Luego del inicio del tratamiento con metreleptina, los cambios metabólicos suelen presentarse en un plazo de 4 a 6 semanas. Uno de los primeros cambios esperados, que el paciente o su familia notarán, es la disminución del apetito, lo cual se acompaña de una disminución del peso. Incluso en niños en crecimiento, se tolera cierta pérdida de peso. Según la experiencia de los NIH, no es necesario modificar la dosis si la pérdida de peso es <10% del peso corporal del paciente. Si la pérdida de peso es >10%, la dosis debe ajustarse al nuevo peso sin modificar la dosis total en mg/kg/día. Si la pérdida de peso continúa un mes después del ajuste de peso, la dosis total en mg/kg/día debe reducirse entre 0,05 y 0,1 mg/kg/día. Después de 6 meses de tratamiento, si la pérdida de peso continúa, se debe ajustar inicialmente la dosis según el peso y luego reducirla entre 0,01 y 0,02 mg/kg/día. Los cambios de dosis deben realizarse como máximo cada 4 semanas y se deben monitorear los parámetros metabólicos. Luego de 4 a 6 meses de tratamiento, si no se observan mejoras metabólicas, se debe aumentar la dosis de metreleptina en 0,02-0,04 mg/kg/día. Además, la dosis puede administrarse cada 12 horas, aunque esto no está indicado en la ficha técnica de los Estados Unidos. Si la HbA1c >9%, se debe iniciar el tratamiento con insulina U-500 antes o simultáneamente con metreleptina para acelerar las mejoras metabólicas. Si el paciente ya recibe insulina exógena al iniciar con metreleptina, el cambio en la dosis de insulina generalmente no se produce hasta 4 a 6 semanas después del inicio del tratamiento, y entonces el profesional sanitario debe comunicarse con el paciente y su familia para reducir la dosis de insulina y minimizar el riesgo de hipoglucemia. Algunos pacientes pueden suspender por completo la terapia con insulina exógena una vez instaurado el tratamiento con metreleptina⁴². Si bien la metreleptina no ha sido aprobada para su uso en embarazadas, se han producido varios embarazos en pacientes que la recibían, y se ha continuado el tratamiento con metreleptina en las dosis previas al embarazo, durante el embarazo y en la lactancia sin teratogenicidad evidente⁴³.

El grupo del NIH informó por primera vez en 2005 acerca de los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo de leptina en una cohorte de pacientes con LDG. Quince pacientes con LDG recibieron tratamiento con metionil leptina humana recombinante dos veces al día durante 12 meses. Se evaluaron los parámetros metabólicos al inicio y cada 4 meses. La medicación antidiabética se redujo o suspendió según fuera necesario. Se observaron reducciones significativas en los niveles de GPA, HbA1c, TG, LDL y colesterol total, y no se detectaron cambios en los niveles de HDL. El volumen hepático se redujo significativamente, lo que reflejó disminución de la EH. Se encontraron disminuciones en el peso corporal total y en el gasto energético en reposo. La metreleptina produjo mejoras significativas y sostenidas en la glucemia, la dislipidemia y la EH⁴⁴.

Un estudio más reciente del NIH -de fase 3, abierto y de un solo brazo- evaluó el tratamiento con metreleptina en 48 pacientes con LDG y DM, HTG o aumento de la insulinemia en ayunas. Luego de un año de tratamiento, el 80% de los pacientes presentó una disminución de $\geq 1\%$ en la HbA1c y de $\geq 30\%$ en los TG. Se observaron resultados significativos ya en el cuarto mes. Además, uno de cada tres pacientes alcanzó una reducción de $\geq 2\%$ en la HbA1c y de $\geq 40\%$ en los TG. De los pacientes con medicación, el 41% suspendió la insulina, el 22% los antidiabéticos orales y el 24% los hipolipemiantes. Asimismo, en un subgrupo de pacientes con LDG con datos de imágenes hepáticas, la disminución media del volumen hepático a los 12 meses fue del 33,8%⁴⁵.

Un estudio retrospectivo evaluó las consecuencias clínicas y socioculturales de la LDG y su tratamiento. Los datos de las historias clínicas se extrajeron de una cohorte de 68 pacientes con LDG tratados con metreleptina en los NIH⁴⁶. Luego de 12 meses de tratamiento, se observaron múltiples beneficios clínicos: el 68% de los pacientes refirió mejoría en su apariencia física, el 79% mostró una mayor capacidad para realizar tareas escolares y laborales, y el 100% reportó disminución de la hiperfagia. En cuanto a las comorbilidades, el 77% mejoró las cifras de presión arterial, el 35% presentó mejoría de las alteraciones renales y el 51% evidenció mejoría en los parámetros de enfermedad hepática. Asimismo, el 95% mostró una reducción en la incidencia de pancreatitis y el 57% mejoró la función reproductora. Desde el punto de vista metabólico, el 88% de los pacientes con

HbA1c $\geq 6,5\%$ redujo sus valores de HbA1c, y el 90% de aquellos con TG >200 mg/dl presentó mejoría de los niveles de TG.

Metreleptina y parámetros metabólicos

La metreleptina evidenció beneficios metabólicos significativos en personas con LD, registrándose mejoras rápidas y sostenidas en parámetros fundamentales como la glucemia, los lípidos y la función hepática^{30,36-41,47}.

En el tratamiento de la LDG, la respuesta clínica es especialmente destacada: se observan reducciones sustanciales de los TG (cercasas al 60% en 4 meses), disminución de la HbA1c ($-1,9\%$ en personas con DM), reducción del volumen hepático (-28%) y la posibilidad de suspender tratamientos concomitantes, como insulina y antidiabéticos orales, en más de tres cuartas partes de los casos a largo plazo^{30,45}.

En la LDP, si bien la respuesta presenta una mayor variabilidad, existen subgrupos que experimentan resultados favorables, reducciones significativas en los meses 12, 24 y 36 en la HbA1c, TG en ayunas y el volumen hepático, particularmente quienes exhiben déficits severos de leptina y alteraciones metabólicas significativas^{48,49}.

Es fundamental la individualización terapéutica: ajustar la administración de la metreleptina en función de los valores basales de leptina, la gravedad de la alteración metabólica y la presencia de variantes genéticas relevantes permite optimizar la eficacia y reducir riesgos como la hipoglucemia, la cual puede manifestarse al inicio en personas con buen control glucémico y requiere una reducción previa de la dosis de insulina⁴⁹⁻⁵¹. La metreleptina contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina, suprime la gluconeogénesis basal y reduce la EH y las transaminasas, reflejando una mejoría tanto histológica como funcional del hígado^{38,49,52}.

Las hepatoquinas implicadas en la HTG también disminuyen de manera significativa después del tratamiento⁵³. En cuanto a los mecanismos implicados en los cambios lipídicos, la metreleptina se asocia a una disminución notoria de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína C-III y de la proteína similar a la angiopoyetina 8 (ANGPTL8), ambas reconocidas como inhibidores de la lipoproteína lipasa y mediadoras de la HTG. Este efecto contribuye significativamente a la reducción de los niveles de TG observada tras el tratamiento, reforzando el perfil metabólico favorable de la metreleptina^{53,54}.

La metreleptina también redujo los niveles de colesterol total y colesterol LDL, pero no alteró los niveles de colesterol HDL⁵⁵⁻⁵⁸. El efecto beneficioso de la metreleptina en las medidas glucémicas y lipídicas en la LDG es claro y usualmente bastante notable. Aunque la respuesta es variable en pacientes con LDP, los estudios demostraron que algunos pacientes pueden responder favorablemente al tratamiento con metreleptina. Un porcentaje considerable alcanza descensos notables en la HbA1c y en los TG, lo que subraya la importancia de seleccionar cuidadosamente a aquellos con mayor probabilidad de respuesta clínica^{54,55,59}.

El análisis de variantes genéticas patogénicas en personas con LDP, específicamente de PPARG y LMNA, muestra que ambas presentan respuestas metabólicas similares al tratamiento con metreleptina. Luego de 12 meses de tratamiento, se encontraron reducciones significativas en la HbA1c, dosis de insulina y TG⁶⁰⁻⁶³, lo que respalda el uso de la metreleptina en subgrupos genéticos específicos con descontrol metabólico.

En conclusión, la metreleptina constituye una herramienta eficaz y segura en el abordaje de la LD, particularmente la generalizada, así como en casos seleccionados de LDP, incluidos aquellos con variantes patogénicas en PPARG y LMNA, siempre que se realice una valoración individualizada y un seguimiento riguroso del perfil metabólico^{54,55,59-68}.

Uso de metreleptina en las complicaciones

Metreleptina y enfermedad hepática

La metreleptina demostró mejorar significativamente la EH y reducir los niveles de transaminasas en períodos de 6 a 12 meses^{38,49,64} junto con una disminución del volumen hepático^{37,64}. Además, se ha reportado mejoría en puntuaciones de esteatohepatitis metabólica (*metabolic dysfunction associated steatohepatitis*, MASH) sin progresión de la fibrosis hepática^{65,66}. Luego de un año de tratamiento, la mayoría de las personas presentó mejorías en la histología hepática, la EH y la balonización de hepatocitos, permaneciendo solo el 33% con criterios de MASH^{66,67}. En pacientes pediátricos, la puntuación de la enfermedad hepática metabólica (*metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*, MASLD) también mejoró tras el tratamiento⁶⁹. Los mecanismos propuestos incluyen el aumento de la secreción hepática de VLDL-TG, posiblemente mediado por el nervio vago⁷⁰ y la reducción de la lipogénesis *de novo*⁷¹.

Metreleptina y enfermedad renal

La metreleptina demostró reducir la proteinuria en la mayoría de las personas tratadas^{38,72}. En 11 de 15 pacientes, esta reducción coincidió con una mejoría de la hiperfiltración, aunque en cuatro casos la función renal empeoró, lo que resalta la importancia de un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento. Resultados adicionales confirmaron una disminución significativa de la proteinuria en casos de LDG tratados con metreleptina⁷².

Metreleptina y enfermedad cardiovascular

La metreleptina reduce la inflamación endotelial⁷³ y mejora los perfiles de lipoproteínas aterogénicas, lo que puede reducir el riesgo cardiovascular. Además, se ha observado una regresión de aproximadamente el 30% en la hipertrofia ventricular izquierda⁷⁴. Un análisis retrospectivo multicéntrico mostró que el uso de metreleptina, ajustando por diagnóstico y otras variables, se asoció con una reducción de la mortalidad superior al 60%⁷⁵.

Metreleptina y sistema nervioso central

Un estudio de resonancia magnética funcional reveló que la leptina puede inducir alteraciones en la actividad cerebral en el área subgenual (área 25 de Brodmann), una región no estrictamente vinculada a la conducta alimentaria conocida por sus conexiones con la red de recompensa. Esto sugiere que la leptina también puede afectar a otras regiones del cerebro, además de la conducta alimentaria⁷⁶.

Metreleptina y sistema reproductor

En mujeres se encontró que la metreleptina normalizó la secreción de gonadotropina; condujo a la progresión normal de la pubertad, ciclos menstruales normalizados y mejoró la fertilidad^{38,77-79}. Se han producido varios embarazos en pacientes con LD mientras tomaban metreleptina sin ninguna evidencia de teratogenicidad^{42,43}, aunque no se ha aprobado su uso en el embarazo. La terapia de reemplazo con leptina se asoció con un pequeño aumento (clínicamente no significativo) de la testosterona sérica y la SHBG en varones.

Uso de metreleptina antes del inicio de la enfermedad metabólica grave en las lipodistrofias generalizadas

Un trabajo reciente observó que iniciando el tratamiento con metreleptina en pacientes con LDG antes de la aparición de la enfermedad meta-

bólica clínicamente significativa, resultó en un mejor control a largo plazo de la DM, la proteinuria y la HTG. En cuanto a la progresión menos grave de la enfermedad hepática, si bien existe cierta evidencia de que la evolución podría ser menos grave, se requieren más estudios para arribar a conclusiones definitivas⁸⁰.

Metreleptina: efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en ensayos clínicos fueron cefalea, hipoglucemia, pérdida de peso y dolor abdominal⁸¹; también se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, urticaria o exantema generalizado)⁸².

Durante el tratamiento con metreleptina, los parámetros de hierro podrían estar afectados y podría observarse una disminución en los niveles de ferritina⁸³.

En algunos casos se han notificado anticuerpos neutralizantes *in vivo* contra la metreleptina^{84,85} y es la razón principal que subyace a la restricción de su uso por parte de la FDA. Los anticuerpos antimetreleptina se desarrollaron en la mayoría de los pacientes con LD; sin embargo, la actividad neutralizante concurrente con empeoramiento del control metabólico se ha informado solo en un pequeño número de pacientes tratado con metreleptina^{42,84}. Se ha detectado linfoma de células T en tres pacientes con LDG adquirida que recibieron metreleptina probablemente asociado a la enfermedad en sí misma y no al tratamiento con metreleptina^{86,87}.

El *Metreleptin Efficacy and Safety Registry* (MEASuRE), un registro voluntario que recopila

datos de seguridad y eficacia a largo plazo de la metreleptina, se desarrolló como requisito luego de la autorización por la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA). Esta base de datos contiene información completa sobre los efectos adversos a largo plazo y la eficacia del fármaco en pacientes con LD que utilizan metreleptina comercial⁸⁸.

Terapias hipolipemiantes para el manejo de las dislipidemias

La dislipidemia presenta un perfil aterogénico distintivo:

- HTG marcada: frecuentemente >500 mg/dl, ocasionalmente >1000 mg/dl.
- HDL disminuido: <40 mg/dl en hombres, <50 mg/dl en mujeres.
- LDL pequeñas y densas: mayor potencial aterogénico.
- Aumento de lipoproteínas ricas en TG (LRTG) y remanentes: quilomicrones, VLDL, IDL.
- Elevación apoB: incluso con LDL moderadamente elevado.

Con respecto a la fisiopatología, se incluye capacidad limitada de almacenamiento lipídico, lipólisis incrementada, lipogénesis hepática aumentada, *clearance* disminuido de LRTG.

En la Tabla 5 se mencionan los objetivos del control lipídico según el riesgo cardiovascular.

Las prioridades incluyen:

- Control de los TG (especialmente si >500 mg/dl).
- Reducción del LDL según riesgo.
- Reducción del colesterol no-HDL.
- Optimización del HDL.

Objetivo	Muy alto riesgo	Alto riesgo	Riesgo moderado
LDL	<55 mg/dl o $\downarrow \geq 50\%$	<70 mg/dl o $\downarrow \geq 50\%$	<100 mg/dl
No-HDL	<85 mg/dl	<100 mg/dl	<130 mg/dl
TG	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl
ApoB	<65 mg/dl	<80 mg/dl	<100 mg/dl

Tabla 5: Objetivos del control lipídico.

Intervenciones terapéuticas

Tratamiento no farmacológico

- Dieta: hipocalórica en caso de sobrepeso, grasas saturadas $<7\%$ (15% en caso de HTG), carbohidratos refinados restringidos, omega 3, fibra soluble, esteroides vegetales, alcohol limitado.
- Ejercicio: 150-300 minutos/semana aeróbico + resistencia 2-3 por semana.
- Otros: cesación tabáquica, control del peso.

Tratamiento farmacológico convencional

- Estatinas: primera línea para LDL/no-HDL. Considerar resistencia insulínica para efectos adversos.
- Ezetimiba: 10 mg/día. Complemento a estatinas o monoterapia. Menor impacto glucémico.
- Fibratos: primera línea para triglicéridos severos. Fenofibrato preferido con estatinas.
- Omega 3: 2-4 g/día EPA+DHA. Complemento en TG severos.

Terapias emergentes

- Volanesorsén (anti-apoC-III)
- 285 mg subcutánea (SC) semanal.
- TG >500 mg/dl con riesgo pancreatitis recurrente.

- Monitorización plaquetas por trombocitopenia.

- Tirzepatida (agonista GLP-1/GIP dual):

En un estudio observacional²⁵ en 17 pacientes con LDP se observó una reducción significativa de la

HbA1c (-1,1%), de los TG (-35%), del IMC (1,7 kg/m²) y de las dosis de insulina (-109 U/día).

- Dosis: 5-15 mg SC semanal.

- Indicaciones: LDP con respuesta subóptima, LDG sin respuesta a la metreleptina, DM/preDM + TG moderados-severos.

En la Tabla 6 se resumen las recomendaciones de tratamiento de la dislipemia en personas con LD.

Condición	Recomendaciones
TG >500 mg/dl	Medidas no farmacológicas + fibratos Omega 3 (2-4 g/día) Considerar anti-apoC-III refractarios
Dislipidemia mixta (LDL↑ + TG 200-500)	Medidas no farmacológicas + estatinas potentes Ezetimiba si LDL no controlado Fibratos si TG persistentes
Hipercolesterolemia predominante	Medidas no farmacológicas + estatinas potentes Ezetimiba

TG: triglicéridos.

Tabla 6: Pautas de tratamiento de la dislipemia en personas con lipodistrofias.

Seguimiento y monitorización

La evaluación inicial incluye la determinación del perfil lipídico completo, ApoB/Lp(a) (si se en-

cuentra disponible), función hepática/renal, CPK, glucemia/HbA1c. Los parámetros de monitorización se resumen en la Tabla 7.

Parámetro	Inicial	Mantenimiento	Especiales
Perfil lipídico	4-6 semanas	3-6 meses	Más frecuente TG severos
Función hepática	4-6 semanas	6-12 meses	Más frecuente EH severa
CPK	Si síntomas	No rutinario	Factores riesgo miopatía
Función renal	4-6 semanas fibratos	Anual	Semestral FG <60
HbA1c	3-6 meses	3-6 meses	Efecto estatinas glucemia

TG: triglicéridos; EH: esteatosis hepática; FG: filtrado glomerular; CPK: creatina fosfoquinasa.

Tabla 7: Monitorización bioquímica de dislipemia.

Evaluación de eficacia y seguridad

Eficacia: alcance de objetivos LDL/TG según riesgo. **Ineficacia:** verificar adherencia, factores contribuyentes, intensificar/combinar.

Seguridad:

- Toxicidad hepática: suspender si ALT/AST >3x.
- Toxicidad muscular: suspender si CPK >5x o síntomas severos.
- Alteraciones glucémicas: cambiar a pitavastatina o reducir dosis.

El manejo de las dislipidemias requiere de un enfoque integral personalizado considerando el

riesgo cardiovascular global. Las terapias hipolipemiantes han evolucionado significativamente y proporcionan un arsenal terapéutico para distintos perfiles lipídicos y objetivos exigentes.

La estratificación adecuada del riesgo, la selección racional de los fármacos según el fenotipo dislipidémico y el seguimiento sistemático son claves para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

En la LD, el desafío es mayor, y requiere enfoques especializados y frecuentemente terapias emergentes para el control adecuado y la reducción del riesgo cardiovascular asociado^{3,89-93}.

Monitoreo de las complicaciones asociadas

El monitoreo de las complicaciones asociadas a las LD es crucial para prevenir y manejar de manera efectiva las comorbilidades que puedan surgir en estos pacientes. Las LD se asocian a múltiples complicaciones metabólicas y cardiovasculares. A

continuación, se describen las áreas clave a considerar en el seguimiento de estos pacientes. Se sugiere realizar estos estudios complementarios y de laboratorio anualmente según la evolución del paciente y el criterio médico (Tabla 8).

Área evaluada	Exámenes a solicitar	Frecuencia	A tener en cuenta
Metabolismo hidrocarbonado	Glucemia en ayunas, HbA1c	. Anualmente . Cada 3 a 6 meses en caso de DM o insulinoresistencia	Considerar curva de glucosa si es necesario
Perfil lipídico	Colesterol total, HDL, LDL y TG	. Anualmente . Cada 3 a 6 meses si hay dislipemia	Vigilar riesgo cardiovascular
Evaluación hepática	Hepatograma, ecografía hepática, elastografía	. Anualmente . Cada 6 a 12 meses las imágenes en caso de alteraciones	Alta prevalencia de EH y fibrosis hepática
Función renal	Creatinina, urea, proteinuria o relación albumina/creatinina	Anualmente	Se aumenta la frecuencia en caso de nefropatía
Evaluación cardiovascular	Tensión arterial y electrocardiograma, ecocardiograma	Anualmente	Riesgo aumentado de miocardiopatía en la LCG tipo 2
Función reproductiva y puberal	Estadios de Tanner (edad pediátrica) LH, FSH, estradiol, testosterona, TSH, ecografía ginecológica	Cada 6 a 12 meses en niños y anual en los adultos	Valorar según alteraciones puberales o amenorrea
Soporte multidisciplinario	Evaluación por los servicios de Endocrinología, Nutrición, Genética, Psicología y Cardiología	Según cada caso en particular	Se agregarán otras disciplinas según el requerimiento particular de cada paciente

TG: triglicéridos; EH: esteatosis hepática; LCG: lipodistrofia congénita generalizada; DM: diabetes mellitus.

Tabla 8: Resumen de las evaluaciones basadas en las guías prácticas.

Estrategias de monitoreo

- Consultas regulares: establecer un calendario de visitas médicas para el seguimiento y la evaluación continua es fundamental para abordar estas condiciones.

- Educación del paciente: es importante informar a los pacientes sobre la relevancia de la detección temprana de las complicaciones y el auto-control de su salud. Esto incluye educación sobre la enfermedad, el tratamiento y los cambios en el estilo de vida.

- Intervenciones dietéticas y de estilo de vida: fomentar cambios saludables en la dieta y la actividad física es crucial para mejorar la salud metabólica y cardiovascular de los pacientes. Programas de intervención que incluyan asesoramiento nutricional y ejercicio pueden resultar beneficiosos.

Un enfoque integral en el monitoreo y el manejo de las complicaciones asociadas a las LD puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones graves^{3,8,94,95}.

Aspectos psicosociales y apoyo al paciente

La LD se asocia a una imagen corporal negativa que afecta la vida diaria de los pacientes, quienes deben contar con apoyo psicológico junto con el

tratamiento médico ya que se trata de un componente fundamental del tratamiento de este tipo de entidades⁹⁶.

Los pacientes con LD cursan con una alteración de su imagen corporal que puede generar estigmatización y aislamiento social, depresión y ansiedad. Por otro lado, pueden tener dificultades en la adherencia al tratamiento.

El objetivo del abordaje psicológico debería orientarse a favorecer la aceptación de su imagen corporal y su condición, así como crear un espacio de comunicación y apoyo social a fin de potenciar la adherencia al tratamiento médico.

Consejo genético

Hay que recordar que en las formas de herencia autosómicas dominantes existe un 50% de probabilidad en cada embarazo de pacientes afectados, no hay portadores asintomáticos, y que esta forma no se relaciona necesariamente con la consanguinidad; sin embargo, en las que tienen herencia autosómica recesiva, hay un 25% de probabilidad en cada embarazo de que el recién nacido esté afectado, es más frecuente en poblaciones endogámicas y hay un 50% de probabilidad de portadores.

Importancia del soporte emocional y educación en el manejo de la enfermedad

El control del apetito es un desafío significativo en estos niños. Los bebés pueden llorar para pedir comida, ya que siempre se sienten hambrientos. El control del hambre es casi imposible, especialmente durante el crecimiento activo, sin la ayuda de la terapia con metreleptina. Incluso bajo este tratamiento, los pacientes y los padres pueden tener dificultades para decidir la cantidad adecuada de comida para consumir. La metreleptina puede causar pérdida de peso en la mayoría de los pacientes, lo que puede ser un desafío para los padres preocupados por la apariencia física de sus hijos.

Los niños pequeños pueden tener dificultades para comunicar sus síntomas, como el dolor abdominal causado por la pancreatitis aguda, los síntomas de hipoglucemia o de hiperglucemia. También puede ser difícil explicar a los niños y adolescentes por qué el control metabólico es crucial.

La necesidad de diferentes tipos de terapias, como la insulina y la metreleptina, y el monitoreo de la glucosa en sangre, las pruebas de sangre rutinarias y las visitas hospitalarias regulares pueden ser abrumadoras para muchos. Puede ser difícil lograr que un niño activo acepte las inyecciones múltiples que incluyen insulina y metreleptina. Además, la falta de tejido subcutáneo puede hacer que la técnica de inyección sea más desafiante en la LD.

Para proporcionar un diagnóstico oportuno y mejorar la calidad de atención, se deben crear centros especializados para tratar la LD en niños y adolescentes afectados. Esos centros brindarían una educación mejor y más eficiente a los pacientes y sus padres acerca de la LD y su manejo, lo que resultaría en una mayor adherencia a las terapias y una mejor calidad de vida⁷.

CONCLUSIONES

Las LD son un grupo poco frecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida parcial o generalizada del TA, que puede ser de origen congénito o adquirido. Las alteraciones metabólicas y las complicaciones que la caracterizan son resistencia a la insulina, dislipidemia, EH, pancreatitis, alto riesgo de desarrollar DM y la consecuente enfermedad cardiovascular prematura.

Debido a la complejidad del diagnóstico y de la implementación del tratamiento adecuado, resulta fundamental contar con recomendaciones claras y actualizadas para abordar los casos de personas

con LD tanto en sus formas congénitas como adquiridas, generalizadas o parciales.

Este documento tiene como objetivo proporcionar una guía basada en la evidencia y en la experiencia clínica acumulada para mejorar el reconocimiento temprano de estos síndromes, estandarizar los criterios diagnósticos y optimizar el abordaje terapéutico, incluyendo tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019 42(1):61-73.
2. Lightbourne M, Brown RJ. Genetics of lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(2):539-54.
3. Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes. A multi-society practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101(12):4500-11.
4. González-Rodríguez M, Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Guía Nutricional para las Lipodistrofias. AELIP, editor. AELIP. 2019. Disponible en: <https://aelip.es/wp-content/uploads/2024/09/Guia-Nutricional-para-las-Lipodistrofias.pdf>.
5. Araújo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, Fernández-Pombo A. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias infrecuentes. AELIP, editor. 2018. Disponible en: <https://aelip.es/wp-content/uploads/2024/09/Guia-practica-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-las-Lipodistrofias-infrecuentes.pdf>.
6. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the diabetologist. What to look for. *Curr Diab Rep* 2022;22(9):461-70.
7. Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *JCRPE* 2020;12(1):17-28.
8. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *JCEM* 2011;96(11):3313-25.
9. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *NEJM* 2004;350(12):1220-34.
10. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: Old or new insights? *Diabetologia* 2013;56(9):1898-906.
11. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28(5):1240-4.
12. Sklate R, Houssay S, García A, Montero C, Rey R. Tumor de células de la granulosa ovárica en paciente con síndrome de Sheehan asociado a lipodistrofia parcial familiar variedad Dunnigan: desafío clínico-terapéutico. IV Congreso Internacional de Clínica y Medicina Interna / IV Congreso Argentino de Clínica Médica. Abstract n° 10506.
13. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabetic Medicine* 2005;22(10):1444-5.
14. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356(9228):443-5.
15. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45(4):783-97.
16. Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, Engeli S, Adams F, Birkenfeld AL, et al. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: A case series. *Hormone and Metabolic Research* 2012;44(4):306-11.

17. Simha V, Rao S, Garg A. Prolonged thiazolidinedione therapy does not reverse fat loss in patients with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1275-6.
18. Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigouroux C, Lucescu C, Lascols O, Sapin R, et al. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. *Diabetes Metab* 2007 Nov;33(5):385-9.
19. Sleilati GG, Leff T, Bonnett JW, Hegele RA. Efficacy and safety of pioglitazone in treatment of a patient with an atypical partial lipodystrophy syndrome. *Endocrine Practice* 2007;13(6):656-61.
20. Iwanishi M, Ebihara K, Kusakabe T, Chen W, Ito J, Masuzaki H, et al. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2009 Dec;58(12):1681-7.
21. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133(4):263-74.
22. Foss-Freitas MC, Imam S, Neidert A, Gomes AD, Broome DT, Oral EA. Efficacy and safety of glucagon like peptide 1 agonists in a retrospective study of patients with familial partial lipodystrophy. *Diabetes Care* 2024;47(4):653-9.
23. Valerio CM, De Almeida JS, Moreira RO, Aguiar LBS, Siciliano PO, Carvalho DP, et al. Dipeptidyl peptidase-4 levels are increased and partially related to body fat distribution in patients with familial partial lipodystrophy type 2. *Diabetol Metab Syndr* 2017 Apr 24;9(1).
24. Tong J, Sandoval DA. Is the GLP-1 system a viable therapeutic target for weight reduction? *Rev Endocr Metab Disord* 2011 Sep;12(3):187-95.
25. Meral R, Celik Guler M, Kaba D, Prativadi J, Frontera ED, Foss-Freitas MC, et al. Metabolic improvements with tirzepatide in lipodystrophy: a novel option? *Diabetes Care* 2025;48(5):756-62.
26. Melvin A, Adams C, Flanagan C, Gaff L, Gratton B, Gribble F, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery in the management of familial partial lipodystrophy type 1. *JCEM* 2017;102(10):3616-20.
27. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014;5(3):265-75.
28. González-Clavijo AM, Fierro-Maya LF, Muñoz-Loaiza JD, Perilla-Roa D, Pérez-Moreno EJ, Guzmán-Rojas JD, et al. Use of metformin and an SGLT2 inhibitor to treat congenital generalized lipodystrophy. Case report. *Revista Facultad de Medicina*. 2020 Oct 1;68(4):639-43.
29. Bansal R, Cochran E, Startzell M, Brown RJ. Clinical effects of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors in patients with partial lipodystrophy. *Endocrine Practice* 2022;28(6):610-4.
30. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *NEJM* 2002;346(8):570-8.
31. Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy syndromes. 7th ed. Larry Jamenson J, De Groot J, Eds. 2015;Vol. 2.
32. Food and Drug Administration. Myalepta 2020 May. Disponible en: www.fda.gov/medwatch.
33. European Medicines Agency. Myalepta European Medicines Agency 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta>
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Myalept (metreleptina): novo registro. 2023. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/myalept-metreleptina-novo-registro>.
35. Meral R, Malandrino N, Walter M, Neidert AH, Muniyappa R, Oral EA, et al. Endogenous leptin concentrations poorly predict metreleptin response in patients with partial lipodystrophy. *JCEM* 2022;107(4):e1739-51.
36. McDuffie JR, Riggs PA, Calis KA, Freedman RJ, Oral EA, DePaoli AM, et al. Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *JCEM* 2004;89(9):4258-63.
37. Moran SA, Patten N, Young JR, Cochran E, Sebring N, Reynolds J, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism* 2004;53(4):513-9.
38. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *JCEM* 2007;92(2):532-41.
39. Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Miehle K, Püschel J, Villringer A, et al. Leptin substitution in patients with lipodystrophy: Neural correlates for long-term success in the normalization of eating behavior. *Diabetes* 2016;65(8):2179-86.
40. Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Pleger B, Miehle K, Möller H, et al. Leptin-substitution in patients with congenital lipodystrophy increases connectivity in reward-related brain structures: an fMRI study. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2014;122(03):OP3_07.
41. Schlögl H, Horstmann A, Miehle K, Möller H, Müller K, Pleger B, et al. Leptin-substitution increases connectivity in reward-related brain areas in patients with congenital lipodystrophy Stockholm: EASD; 2015. Disponible en: <https://www.easd.org/media-centre/#resources/leptin-substitution-increases-connectivity-in-reward-related-brain-areas-in-patients-with-congenital-lipodystrophy>
42. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(1):59-68.
43. Maguire M, Lungu A, Gorden P, Cochran E, Stratton P. Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy leptin's vital role in reproduction. *Obstetrics and Gynecology* 2012;119(part 2):452.5.
44. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005 Jul 1;54(7):1994-2002.
45. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018;60(3):479-89.
46. Cook K, Adamski K, Gomes A, Tuttle E, Kalden H, Cochran E, et al. Effects of metreleptin on patient outcomes and quality of life in generalized and partial lipodystrophy. *J Endocr Soc* 2021;5(4).
47. Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka S, et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *JCEM* 2012 Oct;97(10):3663-71.
48. Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine* 2019 Jun 15;64(3):500-11.
49. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002 May 15;109(10):1345-50.
50. Muniyappa R, Brown RJ, Mari A, Joseph J, Warren MA, Cochran EK, et al. Effects of leptin replacement therapy on pancreatic β -cell function in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care* 2014;37(4):1101.
51. Vatier C, Fetita S, Boudou P, Tchankou C, Deville L, Riveline JP, et al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(7):693-7.

52. Quaye E, Chacko S, Startzell M, Brown RJ. Leptin decreases gluconeogenesis and gluconeogenic substrate availability in patients with lipodystrophy. *JCEM* 2024;109(1):e209-15.
53. Lightbourne M, Wolska A, Abel BS, Rother KI, Walter M, Kushchayeva Y, et al. Apolipoprotein CIII and angiopoietin-like protein 8 are elevated in lipodystrophy and decrease after metreleptin. *J Endocr Soc* 2021;5(2):1-15.
54. Adamski K, Cook K, Gupta D, Morris E, Tuttle E, Carr E, et al. Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use. *Curr Med Res Opin* 2021;37(11):1881-9.
55. Mosbah H, Vantighem MC, Nobécourt E, Andreelli F, Archambeaud F, Bismuth E, et al. Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real life experience from a national reference network. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(8):1565.
56. Chan J, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocrine Practice* 2011;17(6):922-32.
57. Kamran F, Rother KI, Cochran E, Zadeh ES, Gorden P, Brown RJ. Consequences of stopping and restarting Leptin in an adolescent with lipodystrophy. *Horm Res Paediatr* 2012;78(5-6):320-5.
58. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53(1):27-35.
59. Ajluni N, Dar M, Xu J, Neidert AH, Oral EA. Efficacy and safety of metreleptin in patients with partial lipodystrophy. Lessons from an expanded access program. *J Diabetes Metab* 2016;7(3):659.
60. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: Comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *JCEM* 2015;100(5):1802-10.
61. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the dunnigan variety. *JCEM* 2012;97(3):785-92.
62. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism* 2007;56(4):508-16.
63. Sekizkardes H, Cochran E, Malandrino N, Garg A, Brown RJ. Efficacy of metreleptin treatment in familial partial lipodystrophy due to PPARG vs LMNA pathogenic variants. *JCEM* 2019;104(8):3068-76.
64. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2003;26(1):30-5.
65. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005;41(4):753-60.
66. Akinci B, Subauste A, Ajluni N, Esfandiari NH, Meral R, Neidert AH, et al. Metreleptin therapy for nonalcoholic steatohepatitis: Open-label therapy interventions in two different clinical settings. *Med* 2021;2(7):814-835.e6.
67. Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, et al. The liver diseases of lipodystrophy: The long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013;59(1):131-7.
68. MacHado MV, Cortez-Pinto H. Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: Are we there already? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(6):513-5.
69. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *JCEM* 2017;102(5):1511-9.
70. Metz M, Beghini M, Wolf P, Pfleger L, Hackl M, Bastian M, et al. Leptin increases hepatic triglyceride export via a vagal mechanism in humans. *Cell Metab* 2022;34(11):1719-1731.e5.
71. Baykal AP, Parks EJ, Shamburek R, Syed-Abdul MM, Chacko S, Cochran E, et al. Leptin decreases de novo lipogenesis in patients with lipodystrophy. *JCI Insight* 2020;5(14):e137180.
72. Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, Depaoli AM, Oral EA, et al. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: Baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *JCEM* 2004;89(7):3199-207.
73. Elena Sturzebecher P, Kralisch S, Schubert MR, Filipova V, Hoffmann A, Oliveira F, et al. Leptin treatment has vasculo-protective effects in lipodystrophic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119(40).
74. Nguyen M Le, Sachdev V, Burklow TR, Li W, Startzell M, Auh S, et al. Leptin attenuates cardiac hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy. *JCEM* 2021;106(11):e4327-39.
75. Cook K, Ali O, Akinci B, Foss De Freitas MC, Montenegro RM, Fernandes VO, et al. Effect of leptin therapy on survival in generalized and partial lipodystrophy: a matched cohort analysis. *JCEM* 2021;106(8):e2953-67.
76. Schlögl H, Janssen L, Fasshauer M, Miehle K, Villringer A, Stumvoll M, et al. Reward processing during monetary incentive delay task after leptin substitution in lipodystrophy. An fMRI case series. *J Endocr Soc* 2023;7(6).
77. Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, Depaoli AM, et al. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *JCEM* 2002;87(7):3110-7.
78. Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, DePaoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism* 2005;54(2):255-63.
79. Abel BS, Muniyappa R, Stratton P, Skarulis MC, Gorden P, Brown RJ. Effects of recombinant human leptin (metreleptin) on nocturnal luteinizing hormone secretion in lipodystrophy patients. *Neuroendocrinology* 2016;103(3-4):402-7.
80. Brush M, Auh S, Cochran E, Tuska R, Koh C, Kleiner DE, et al. Effects of metreleptin in patients with generalized lipodystrophy before vs after the onset of severe metabolic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(4):e1051-61.
81. Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Cobelo-Gómez S, Hermida-Ameijeiras Á, Araújo-Vilar D. Familial partial lipodystrophy syndromes. *Presse Medicale* 2021;50(3).
82. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *JCEM* 2017;102(5):1511-9.
83. Akinci EY, Boutros S, Ryan BJ, Sargin P, Akinci B, Neidert AH, et al. Iron parameters in patients with partial lipodystrophy and impact of exogenous leptin therapy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1).
84. Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, et al. Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(1):137-49.
85. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, et al. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: An immunological origin. *Eur J Endocrinol* 2010;162(6):1083-91.
86. Brown RJ, Chan JL, Jaffe ES, Cochran E, Depaoli AM, Gautier JF, et al. Lymphoma in acquired generalized lipodystrophy. *Leuk Lymphoma* 2016;57(1):45-50.
87. Aslam A, Savage DB, Coulson IH. Acquired generalized lipodystrophy associated with peripheral T cell lymphoma with cutaneous infiltration. *Int J Dermatol* 2015;54(7):827-9.

88. Haymond MW, Araújo-Vilar D, Balser J, Lewis JH, Louzado R, Musso C, et al. The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): concept, design and challenges. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1).
89. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Aversa M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(1):50-67.
90. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *NEJM* 2019;380(1):11-22.
91. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-143.
92. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
93. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023 Jul;91(3). Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2024/05/COMPLETO-F-19.pdf>.
94. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in children. *Horm Res Paediatr* 2022;95(4):305-20.
95. Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 2001;103(18):2225-9.
96. Mosbah H, Vazier C, Andriess B, Belalem I, Delemer B, Janmaat S, et al. Health-related quality of life, social, and psychological well-being of 109 adult patients with genetic lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;110(8).