



FENADIABETES

ISSN-3006-8096
Depósito Legal DC2023000225

DIABETES **ACTUAL**

**Revista de la Federación Nacional de
Asociaciones y Unidades de Diabetes**

Volumen 2 | N° 3 | Septiembre - Diciembre 2024



FENADIABETES

Revista de la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes

Revista Diabetes Actual
E mail: Diabetesactual@gmail.com

Editores en jefe

Sara Brito de González
(FENADIABETES)
Mary Lares Amaiz
(Universidad Central de Venezuela)

Editor Ejecutivo

Jorge Castro (Academia Militar de Medicina)

Editores Asociados

Elizabeth Rojas de Poller
(FENADIABETES)
Gloria Villabon
(Centro Médico Affidea Infanta Mercedes Madrid)
María Teresa Doti
(Hospital Dr. Domingo Luciani)
Eduardo Carrillo
(FENADIABETES)
María Gabriela Mena
(Hospital Militar Universitario Dr. "Carlos Arvelo")
Cruz Rodríguez
(FENADIABETES)
Tania Boom
(FENADIABETES)
Elizabet Busto
(FENADIABETES)

Comité Editorial

Maria Isabel Guiacopini-Venezuela
Ana María Miskiewicz-Venezuela
Xiomara Ramírez-Venezuela
Maricela Ramírez-República Dominicana
Alejandro Amaiz-Costa Rica
Marieta Borges -Venezuela
Yuri Milena Castillo Quiroga- Colombia
Luis Flores-Estados Unidos
Elevina Pérez-Venezuela
Miguel Ángel Flores-Costa Rica
Carina Gutiérrez-Colombia
Sandra El Khori El Khouri- Ecuador

Equipo Técnico

Lic. Ana María Reyes. Diagramadora

INDICE

Diabetes de inicio en el adulto joven relacionada a variante heterocigota del gen ABCC8 (MODY 12) <i>Fernando Carrera-Viñoles, Edgar García, Analiesse Marchan, Lucymar Escalona, Ligia Ramírez, Raúl Strocchia, Vlaneli Hernández, Sonia de Abreu.....</i>	145
Asociación de la periodontitis y los niveles de glicemia en pacientes adultos. A propósito de la pesquisa FENADIABETES-Facultad de Odontología UCV. Estudio transversal <i>Geraldine Tapias, Ilusión Romero, Gredy Lugo.....</i>	152
Tecnología al rescate: detección y prevención de hipoglucemia inducida por Aztreonam mediante monitoreo continuo de glucosa. <i>Thomas Betancourt, Daniela González-Guerrero, Darlenys Meneses, Zully Andreína Réquiz, L.R. Gaslonde Betancourt, Juan Celis, Fernando Javier Carrera-Viñoles.....</i>	163
Uso del extracto óseo en la dieta como coadyuvante en la prevención y control de la diabetes mellitus tipo 2: ¿cuáles son las evidencias? <i>Elevina Pérez Sira, Frederick Schroeder, Karla Zapata.....</i>	170
Uso de la ablación por microondas en el tratamiento de los nódulos tiroideos <i>Gestne Aure.....</i>	186
Información para los autores.....	194

DIABETES DE INICIO EN EL ADULTO JOVEN RELACIONADA A VARIANTE HETEROCIGOTA DEL GEN ABCC8 (MODY 12)

Fernando Carrera-Viñoles¹ , Edgar García¹ , Analiesse Marchan¹ ,
Lucymar Escalona¹ , Ligia Ramírez¹ , Raúl Strocchia¹ ,
Vlaneli Hernández¹ , Sonia de Abreu¹ .

Resumen

Las formas monogénicas de diabetes representan un grupo heterogéneo poco común de trastornos de un solo gen caracterizados principalmente por defectos funcionales de las células beta pancreáticas que dan como resultado una hiperglucemia de moderada a grave, MODY (Diabetes de inicio en la adultez temprana). Distinguir la Diabetes de inicio en el adulto joven (MODY) de otras formas de diabetes representa una oportunidad ya disponible para la llamada medicina personalizada o de precisión, ya que crea una oportunidad para seleccionar el tratamiento en función de la etiología. Presentamos el caso de una paciente femenina de 23 años de edad que inicio con hiperglucemia a los 19 años de edad, en el contexto clínico de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, IMC de 24,2 y seronegatividad autoinmune negativa para diabetes tipo 1 donde se determinó variantes heterocigotas de significado clínico incierto de tipo missense en el gen ABCC8 por lo que se decidió desescalar de insulinoterapia a sulfonilureas, obteniendo un mejor control metabólico (HbA1c: 9,1% a 6,6%), reducción considerable de episodios de hipoglucemias (Tiempo por debajo del rango 52% a 12% a 0%). Hasta la fecha, hay pocos estudios clínicos a gran escala sobre MODY 12, la mayoría de los cuales son informes de casos. Actualmente hay más de 50 casos informados. Ninguno de estos casos mostró su evolución clínica a través de monitoreo intersticial de glucosa. Hasta donde sabemos, el caso clínico presentado anteriormente correspondería al primer reporte de la mutación ABCC8 en Venezuela e incluso para Latinoamérica. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 145-151.*

Palabras clave: MODY 12, Diabetes monogénicas, otros tipos específicos de diabetes.

YOUNG-ONSET DIABETES RELATED TO A HETEROZYGOUS VARIANT OF THE ABCC8 GENE (MODY 12)

Abstract

Monogenic forms of diabetes represent a rare, heterogeneous group of single-gene disorders characterized primarily by functional defects in pancreatic beta cells resulting in moderate to severe hyperglycemia, MODY (Adult-onset Diabetes in Young Age). Distinguishing MODY from other forms of diabetes represents an already available opportunity for personalized or precision medicine, as it creates an opportunity to select treatment based on etiology. We present the case of a 23-year-old female patient who developed hyperglycemia at 19 years of age. She presented with polydipsia, polyphagia, polyuria, and weight loss, a BMI of 24.2, and negative autoimmune seronegativity for type 1 diabetes. Missense heterozygous variants of uncertain clinical significance in the ABCC8 gene were determined. Therefore, it was decided to de-escalate insulin therapy to sulfonylureas. The patient obtained improved metabolic control (HbA1c: 9.1% to 6.6%) and a considerable reduction in hypoglycemic episodes (Time Below Range: 52% to 12% to 0%). To date, there are few large-scale clinical studies on MODY 12, most of which are case reports. Currently, there are more than 50 reported cases. None of these cases showed clinical evolution through interstitial glucose monitoring. To our knowledge, the clinical case presented above would be the first report of the ABCC8 mutation in Venezuela and even in Latin America. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 145-151.*

Keywords: MODY 12, Monogenic diabetes, other specific types of diabetes

¹Servicio de Medicina Interna I, Hospital Vargas de Caracas, Sede de Posgrado Universidad Central de Venezuela.
Correo de correspondencia: Fernando Carrera, e-mail: Fernando.carrera589@hormail.com



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

INTRODUCCIÓN

Hasta el momento se han descrito más de 30 genes asociados con diferentes subtipos de diabetes monogénica, muchos de los cuales han proporcionado una visión considerable de las vías moleculares relevantes para la fisiología de las células beta, la secreción de insulina y la acción^{1,2}. Estos descubrimientos genéticos también han llevado a mejoras significativas en la atención al paciente con varios ejemplos de medicina genómica personalizada; para la guía ADA 2024² se sugiere este *screening* en niños y adolescentes que cumplas alguna de las siguientes características:

- Diabetes diagnosticada dentro de los primeros 6 meses de vida (con casos ocasionales que se presentan más tarde, en su mayoría mutaciones *INS* y *ABCC8*)
- Diabetes sin las características típicas de la diabetes tipo 1 o tipo 2 (autoanticuerpos negativos asociados a la diabetes, sin obesidad, sin otras características metabólicas, especialmente con fuertes antecedentes familiares de diabetes)
- Hiperglucemia leve y estable en ayunas (100–150 mg/dL), HbA1C estable entre 5.6 % y 7.6 %, especialmente si no hay obesidad.

La actividad del canal K ATP en la célula β está finamente equilibrada, lo que refleja su papel fisiológico como regulador clave de la liberación de insulina³⁻⁴. El aumento de la actividad conduce a una reducción de la secreción de insulina y, a la inversa, la reducción de la actividad del canal K ATP disminuye la liberación de insulina. En consecuencia, las mutaciones que alteran directa o indirectamente la actividad del canal K ATP de las

células β producen un espectro de enfermedades que van desde HI grave hasta el síndrome DEND⁵.

La alteración de la regulación metabólica de los canales K ATP, resultante de mutaciones en genes que influyen en el metabolismo de las células β, puede causar tanto Hiperinsulinismo congénito monogénico (HCM) como diabetes⁶⁻⁸. Como se describió anteriormente, las mutaciones en *GCK* y *GLUD1* causan HCM, probablemente al aumentar la generación metabólica de ATP y disminuir la actividad del canal K ATP⁹. Por el contrario, se puede esperar que las mutaciones que reducen la síntesis de ATP y, por tanto, el grado de inhibición del canal K ATP en respuesta al metabolismo de la glucosa, den lugar a diabetes^{10,11}.

La diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) se caracteriza por un inicio temprano, una herencia autosómica dominante y una disfunción de las células β pancreáticas. Aún no se ha establecido si otros factores de transcripción influyen en la función del canal K ATP. Finalmente, las mutaciones en el propio Kir6.2 también pueden dar lugar a MODY¹².

Una prueba de los beneficios de los test genéticos de MODY está en los diagnósticos genéticos de las mutaciones *KCNJ11* o *ABCC8* en donde la mayoría de los pacientes con diabetes se les permiten pasar de insulina a las sulfonilureas en dosis altas, con efectos excelentes en el control glucémico^{12,13}. Estas implicaciones clínicas han proporcionado la motivación necesaria para los estudios de la epidemiología de MODY en varias partes diferentes del mundo, ya que la gran mayoría de estas personas no reciben un diagnóstico correcto¹⁴. En Latinoamérica la información es aún más escasa, especialmente en Venezuela hasta donde sabemos, este sería el primer reporte de MODY¹².

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 23 años de edad, inicio con hiperglucemia a los 19 años de edad, en el contexto clínico de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, IMC de 24,2; realizan paraclínicos donde se evidencia glicemia en ayunas en 367 mg/dL y HbA1c en 9,1% por lo que se diagnostica diabetes mellitus planteándose la posibilidad de diabetes tipo 1 se solicita anticuerpos antiinsulina, anticuerpos anti GAD65+ y anticuerpos anti isletos siendo negativos, médico tratante decide iniciar tratamiento con insulina NPH 36 UDS/día e insulina regular 12 UDS/día distribuidas con cada comida, con pobre control metabólico posteriormente, por lo que acude a nuestra consulta con 21 años de edad en busca de asesoramiento, durante el interrogatorio se identifican múltiples episodios de hipoglucemia lo que conllevo a declarar la dosis total diaria de insulina a 18 UDS/ día. Refiere abuelo paterno con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 26 años de edad y tío paterno con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 24 años de edad, niega otras comorbilidades, IMC: 27,8; por lo que se decide solicitar nuevamente anticuerpos anti - isletos y anti - GAD65+, reportándose nuevamente negativos, se solicitó glicemia y péptido c pareado en ayunas donde se evidencia una glicemia venosa de 117 mg/dl y péptido c de 1,4 ng/Dl, por lo que se decidió iniciar monitoreo intersticial de glucosa intermitente (*Freestyle libre 2*) observando el siguiente análisis de índices glucométricos: glicemia promedio 73 mg/dl, indicador de gestión de glucosa 5,1%,

coeficiente de variabilidad glucémica 24,4%, TIR: 46%, Tiempo por debajo del rango en 54% (Bajo: 48%/ Muy Bajo: 6%), en vista de la alta tasa de hipoglucemia con requerimiento de insulina diarios bajos en el contexto familiar de diagnóstico de diabetes en la adultez temprana (antes de los 30 años) se solicitó secuenciación de exoma completo para diabetes monogénicas y se realizaron ajustes en la dosificación de insulina, educación terapéutica en diabetes para optimizar las conductas de evitación de hipoglucemias y conteo de carbohidratos (Ver Tabla N°1).

Posteriormente, recibe resultados de la secuenciación de exoma completo para diabetes monogénicas a través de secuenciación de próxima generación (NGS) + Variantes en número de copias (CNV) para 49 genes relacionados a diabetes monogénicas analizados bioinformaticamente a través del software *VarSome Clinical* donde se identificó dos variantes heterocigotas del gen ABCC8, la primera de ellas NM 000352.6 que consiste en el cambio de una citocina por una guanina en la posición 2.583 del ADNc en el exón 22 del gen (c.2583C>G) que a nivel de la proteína genera un cambio missense de una isoleucina por una metionina en el codón 861 (p.Ile861Met); por otra parte, se identifica una segunda variante heterocigota de significado clínico incierto en el gen ABCC8, consistente en el cambio de una guanina por una adenina en la posición 4.090 del ADNc, en el exón 33 del gen (c.4090G>A) que a nivel de la proteína genera un cambio missense de una valina por una isoleucina en el codón 1.368 (p.Val136Ile).

Tabla 1. Resumen clínico, dosis de insulina, índices de variabilidad glucémica e IMC

	DTD	HbA1c	TIR	TLR	CONDUCTA	IMC
14/11/2021	48 uds	9,1%	46%	54%	Reducción de DTD, Educación terapéutica en DM	24,2
26/05/2022	18 uds	7,4%	88%	12%	Desescalada de insulina + Sulfonilurea	27,8
27/01/2023	0 uds	6,6%	96%	0%	Sulfonilurea + educación terapéutica en DM	25,6

Ante la evidencia del diagnóstico de una diabetes monogénica no sindrómica de tipo Diabetes de inicio en el Adulto joven relacionado a variantes heterocigotas del gen ABCC8 (MODY 12) se decidió iniciar tratamiento con glimepirida a dosis de 2 mg día con el almuerzo, se sugiere

asesoramiento genético para los miembros de la familia y se mantiene monitoreo intersticial de glucosa intermitente, observando franca mejoría clínica de los índices glucométricos (Figura N°1) y hemoglobina glicosilada control de 6,6% a los 8 meses del seguimiento.

14/11/2021: Dosis total diaria de Insulina: 48UDS/día / Sin conteo de CHO / Sin educación terapéutica.



26/05/2022: Dosis total diaria de Insulina: 18UDS/día / Con conteo de CHO / Con educación terapéutica.



27/01/2023: Sin insulina / Glimepirida 2 mg/día / Con conteo de CHO / Con educación terapéutica.



Figura 1. Evolución de la conducta clínica e índices glucométricos

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, hay pocos estudios clínicos a gran escala sobre MODY 12, la mayoría de los cuales son informes de casos, actualmente hay más de 50 casos informados². Tarasov informó 3 casos de mutaciones Y356C ABCC8, que causaron deficiencia de insulina y niveles altos de glucosa en sangre en ayunas³. Una mutación sin sentido de ABCC8. Se encontró un gen en un paciente francés de 39 años con normopeso e hiperglucemia, en el que la tirosina sustituye a la cisteína (SUR1Y356C). En los últimos años, con la amplia aplicación de la secuenciación de genes, muchos países comenzaron gradualmente a estudiar las variantes genéticas de MODY. La prevalencia de MODY12 es muy baja. En Turquía, se realizó un análisis de mutaciones de los genes MODY en 106 pacientes con diagnóstico clínico de MODY³. Se reveló un total de 18 variantes entre todos los pacientes.

La mayoría de las variantes se identificaron en el gen de la glucoquinasa, y la frecuencia fue solo del 6% (1/18) para los genes ABCC8. Además, 102 brasileños que con sospecha clínica de MODY habían sido sometidos a secuenciación dirigida y se encontraron 7 variantes de ABCC8. En Corea, se evaluaron 40 pacientes con sospecha de diabetes monogénica que tenían más del 50 % de probabilidad MODY. Se identificaron un total de 7 variantes, incluidas 2 variantes de ABCC8⁵. Recientemente, un estudio en el Reino Unido encontró que el mitocondrial m.3243A > G y las mutaciones en HNF1B eran responsables de la mayoría de las mutaciones en los genes de la diabetes sindrómica, y en 11 pacientes, alrededor del 4 % de 1280 pacientes, se encontró la variante de ABCC8⁶. Sin embargo, un estudio realizado en el sur de la India mostró que HNF1A y ABCC8 son los genes MODY mutados con mayor frecuencia, con un 7,2 % (11/152) y un 3,3 % (5/152) respectivamente⁷.

Ninguno de estos casos mostró su evolución clínica a través de monitoreo intersticial de glucosa. Nuestro grupo de trabajo generó un algoritmo de fenotipificación para MODY que a mejorar nuestro rendimiento diagnóstico⁸. Hasta donde sabemos, el caso clínico presentado anteriormente correspondería al primer reporte de la mutación ABCC8 en Venezuela e incluso para Latinoamérica.

La variedad de fenotipos asociados con las canalopatías monogénicas de K ATP, que se presentan en el nacimiento, sugiere un espectro similar de polimorfismos del canal de K ATP que tienen efectos menos graves sobre la función del canal y predisponen a enfermedades poligénicas de aparición tardía como MODY¹⁵. La asociación del polimorfismo E23K en Kir6.2 con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 apoya esta idea. Debido a una disminución gradual en la función de las células β con la edad, es poco probable que los polimorfismos que causan una pequeña disminución en la actividad del canal K ATP predispongan al desarrollo tardío de HI, pero más bien pueden ayudar a proteger contra la diabetes tipo 2¹⁶.

Es de destacar que las mutaciones en Kir6.2 causan diabetes e HCM, mientras que las mutaciones en SUR1, hasta la fecha, están completamente asociadas con hiperinsulinismo. Sin embargo, esto no es inesperado. Una pérdida total de proteína (Kir6.2 o SUR1) necesariamente dará como resultado la pérdida de la actividad del canal KATP y, por lo tanto, HCM¹⁷. Sin embargo, la pérdida de la regulación metabólica tendrá efectos diferentes en Kir6.2 y SUR1. Para SUR1, la alteración de la unión/hidrólisis y/o transducción de nucleótidos de Mg disminuirá la actividad del canal K ATP, produciendo HI. Las mutaciones que mejoran la activación de los nucleótidos de Mg parecen inherentemente mucho menos probables. Por tanto, la diabetes

debida a mutaciones SUR1 será rara. Por otro lado, las mutaciones que alteran la unión de ATP a Kir6.2 mejorarán la actividad del canal K ATP y causarán diabetes. No se comprende por qué las mutaciones que afectan la activación de Kir6.2 aumentan invariablemente la apertura del canal (reduciendo así la sensibilidad al ATP), pero esto puede sugerir que el canal es más estable en el estado abierto¹⁸.

Finalmente, se puede esperar un espectro similar de trastornos secretores de insulina a partir de mutaciones en genes que regulan la actividad del canal K ATP, con mutaciones que aumentan indirectamente las corrientes de K ATP que median la diabetes y aquellas que reducen la actividad del canal produciendo HI. Como era de esperar, las mutaciones con pérdida de función en genes metabólicos causan PNDM o MODY dependiendo del grado en que alteran el metabolismo de las células β , mientras que las mutaciones con ganancia de función causan HCM de diversa gravedad¹⁹. Se puede predecir que los polimorfismos naturales en genes que causan variaciones menores en la regulación metabólica, o densidad, de los canales K ATP producirán pequeñas diferencias en la actividad del canal K ATP y la secreción de insulina, influyendo así en la susceptibilidad a la diabetes. Se han identificado algunos de estos polimorfismos y es probable que sigan más²⁰.

CONCLUSION

Los individuos pueden estar predisuestos a HMC o diabetes según la magnitud de la corriente de K ATP de sus células β en condiciones de reposo, y su posición en este delicado balancín del canal K ATP está determinada por su combinación única de polimorfismos en múltiples genes o un único gen con diferentes grados de penetración y variantes patogénicas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022 Sep;13(9):1465-1471. doi: 10.1111/jdi.13860. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35638342; PMCID: PMC9434589
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al; en nombre de la Asociación Estadounidense de Diabetes, 2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: Estándares de atención en diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 de enero de 2023; 46 (Suplemento_1): S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
3. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, et al. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K⁺ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes*. 2008;57:1595-604.
4. Özdemir TR, Kırkıyık Ö, Dündar BN, Abaci A, Kaya ÖÖ, Çatlı G, et al. Targeted next generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:1295-304.
5. De Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Franco PC, Dotto RP, Reis AF, et al. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e962.
6. Lee DH, Kwak SH, Park HS, Ku EJ, Jeon HJ, Oh TK. Identification of candidate gene variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing in early onset diabetes patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9: e002217.
7. Colclough K, Ellard S, Hattersley A. Syndromic monogenic diabetes genes should be tested in patients with a clinical suspicion of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*. 2022;71:530-7

8. Carrera Viñoles, F. J., Aure, G., Camperos, P., & Silva de Casanova, M. I. Heterogeneidad fenotípica en el diagnóstico de MODY. Una aproximación basada en la evidencia para el diagnóstico clínico. *Revista Científica CMDLT*.2022;14(2). <https://doi.org/10.55361/cmdl.v14i2.63>
9. Sakura H, Ammala C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic β -cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1995;377:338–344. [PubMed] [Google Scholar]
10. Inagaki N, et al. Cloning and functional characterization of a novel ATP-sensitive potassium channel ubiquitously expressed in rat tissues, including pancreatic islets, pituitary, skeletal muscle, and heart. *J. Biol. Chem.* 1995;270:5691–5694. [PubMed] [Google Scholar]
11. Tanabe K, Tucker SJ, Matsuo M, Proks P, Ashcroft FM, Seino S, et al. Direct photoaffinity labeling of the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel by 8-azido-ATP. *J. Biol. Chem.* 1999;274:3931–3933. [PubMed] [Google Scholar]
12. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, et al. Cloning of the β -cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268:423–426. [PubMed] [Google Scholar]
13. Nichols CG, Shyng SL, Nestorowicz A, Glaser B, Clement JP 4th, Gonzalez G, et al. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science*. 1996;272:1785–1787. [PubMed] [Google Scholar]
14. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The essential role of the Walker A motifs of SUR1 in KATP channel activation by MgADP and diazoxide. *EMBO J.* 1997;16:1145–1152. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Chutkow WA, Simon MC, Beau MML, Burant CF. Coning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes*. 1996;45:1439–1445. [PubMed] [Google Scholar]
16. Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic β -cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes*. 2002;51(Suppl. 3):S363–S367.
17. Reidel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? *Diabetes*. 2003;52:2630–2635.
18. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:573–577.
19. Florez JC, Burtt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*. 2004;53:1360–1368.
20. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest.* 2005 Aug;115(8):2047–58. doi: 10.1172/JCI25495. PMID: 16075046; PMCID: PMC1180549.

Recibido: 05/09/2024

Aceptado: 31/10/2024

ASOCIACIÓN DE LA PERIODONTITIS Y LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES ADULTOS. A PROPÓSITO DE LA PESQUISA FENADIABETES-FACULTAD DE ODONTOLOGIA UCV. ESTUDIO TRANSVERSAL

Geraldine Tapias ^{1,3} , Ilusión Romero ^{2,4} , Gredy Lugo ^{2,5} .

Resumen

La enfermedad periodontal (EP) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades crónicas no transmisibles. Existe una relación bidireccional entre ambas, la DM tiene un mecanismo de acción potencial sobre los tejidos periodontales mediante activación de respuestas inmunitarias e inflamatorias que conllevan a la destrucción periodontal, además, ciertos mediadores inflamatorios están elevados en la periodontitis contribuyendo a la inflamación sistémica afectando la señalización y resistencia de la insulina exacerbando la DM. Existe evidencia sobre la hiperglicemia como un factor de riesgo para la periodontitis. El objetivo es analizar la asociación de la periodontitis y los niveles de glicemia en pacientes adultos a propósito de la pesquisa FENADIABETES-Facultad de Odontología UCV en un estudio de corte transversal. Se recopiló información sobre características demográficas, evaluación clínica periodontal y valores de glicemia. La población estuvo compuesta pacientes adultos que acudieron a la pesquisa FENADIABETES-FACOUCV. Se tomó una muestra intencional seleccionada por criterios de inclusión, compuesta por 165 pacientes. Del total de la muestra, 57% de pacientes con periodontitis y 43% con gingivitis. La prevalencia de gingivitis fue de 42,9% en pacientes con niveles de glicemia entre 100-125 mg/dL y de periodontitis fue de 57,1%, 77,2% y 88,8% para niveles de glicemia entre los rangos de 100 a 125 mg/dL, 126 a 199 mg/dL y ≥ 200 mg/dL respectivamente. La hiperglicemia se asoció positivamente con la periodontitis. Se sugiere una asociación entre la gingivitis y los niveles de glucosa plasmática entre 100-125 mg/dL. Existe una tendencia hacia la periodontitis en la medida que aumentan los niveles de glicemia plasmática. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 152-162.*

Palabras clave: enfermedad periodontal, periodontitis, diabetes mellitus.

ASSOCIATION OF PERIODONTITIS AND GLYCEMIA LEVELS IN ADULT PATIENTS FOR THE PURPOSE OF THE FENADIABETES-FACULTY OF DENTISTRY UCV RESEARCH. TRANSVERSAL STUDY

Abstract

Periodontal disease (PD) and diabetes mellitus (DM) are chronic non-communicable diseases. There is a bidirectional relationship between the two. DM has a potential mechanism of action on periodontal tissues through the activation of immune and inflammatory responses that lead to periodontal destruction. In addition, certain inflammatory mediators are elevated in periodontitis, contributing to systemic inflammation, affecting insulin signaling and resistance, and exacerbating DM. There is evidence that hyperglycemia is a risk factor for periodontitis. The objective was to analyze the association between periodontitis and blood glucose levels in adult patients using the FENADIABETES-UCV Faculty of Dentistry survey in a cross-sectional study. Information on demographic characteristics, periodontal clinical evaluation, and blood glucose values was collected. The population consisted of adult patients who attended the FENADIABETES-FACOUCV survey. A purposive sample of 165 patients was selected according to inclusion criteria. Of the total sample, 57% were patients with periodontitis and 43% with gingivitis. The prevalence of gingivitis was 42.9% in patients with blood glucose levels between 100 and 125 mg/dL, and that of periodontitis was 57.1%, 77.2%, and 88.8% for blood glucose levels between 100 and 125 mg/dL, 126 and 199 mg/dL, and ≥ 200 mg/dL, respectively. Hyperglycemia was positively associated with periodontitis. An association between gingivitis and plasma glucose levels between 100 and 125 mg/dL is suggested. There is a trend toward periodontitis as plasma glucose levels increase. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 152-162.*

Keywords: periodontal disease, periodontitis, diabetes mellitus.

¹Odontólogo. Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela. ²Odontólogo. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ³Especialista en Periodoncia, Docente colaborador Catedra de Periodoncia. Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. ⁴Especialista en Periodoncia. Jefe de Catedra de Periodoncia. Docente del Programa de Especialización en Periodoncia. Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. ⁵Especialista en Periodoncia, Doctorado en Innovaciones Educativa. Directora de la Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correo electrónico: Geraldinetapias23@gmail.com



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades crónicas que afectan a una gran población alrededor del mundo, durante muchos años han sido consideradas enfermedades biológicamente conectadas. La DM se ha reconocido como un factor de riesgo para la enfermedad periodontal y se relaciona con una mayor prevalencia y severidad de periodontitis. La EP se ha considerado como una pandemia silenciosa que tiene una fisiopatología compleja multifactorial. Se caracteriza por ser una inflamación mediada por el hospedero, asociada a microorganismos, donde se produce una respuesta inmune inflamatoria que da como resultado la pérdida de la inserción periodontal y la pérdida de hueso alveolar por mediadores inflamatorios¹⁻³. La gingivitis se considera una afección inflamatoria específica del sitio iniciada por la acumulación de biopelícula dental y caracterizada por enrojecimiento, edema gingival y la ausencia de pérdida de inserción periodontal. Generalmente es indolora, rara vez produce sangrado espontáneo y a menudo se caracteriza por cambios clínicos sutiles, lo que hace que la mayoría de los pacientes desconozcan la enfermedad o no puedan reconocerla. A diferencia de la periodontitis, una particularidad de la gingivitis inducida por biopelícula es la reversibilidad completa de las alteraciones tisulares una vez que se elimina la biopelícula dental⁴⁻⁶. La periodontitis, es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelículas disbióticas y caracterizada por progresiva destrucción del aparato de soporte dentario. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, manifestada a través de pérdida de inserción clínica, sacos periodontales, sangrado al sondaje y pérdida de hueso alveolar evaluado radiográficamente^{1,2}. La periodontitis es un problema de salud pública que ha tenido un incremento dramático en las

últimas décadas, la prevalencia ha aumentado de 20% a 50% alrededor del mundo. A nivel mundial, el número de personas mayores afectadas es de 962 millones en 2017, y se prevé que aumente a 1.400 millones en 2030^{7,8}. Particularmente los estudios se centran en el efecto que causa la DM2 sobre los tejidos periodontales aun cuando se cree que la DM1 se comporta de forma muy similar⁹. La OMS estimó que para el 2014 un total de 422 millones de habitantes en el mundo sufrían de diabetes¹⁰. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (FID) la prevalencia en 2021 era de 537 millones de personas a nivel mundial en edades entre 20 y 79 años; para el 2024 se estima que 589 millones están afectadas de diabetes y esa cantidad aumentará a 783 millones para el año 2030. En Latinoamérica, la prevalencia en 2021 era de 11,2% y se calcula 112 millones de personas con diabetes y para el 2045 afectará a 49 millones de personas en la región de las Américas¹¹. En Venezuela, en el estudio EVESCAM del año 2020 la prevalencia de diabetes era de 12,3% en la población, un porcentaje mucho mayor que cualquier estudio anterior realizado¹², pero de acuerdo a la FDI para el 2021, 2.28 millones de personas tenían diabetes (12,6%) y 4.1 millones de personas están afectadas con la enfermedad para el año 2024 con lo cual es indiscutible la evidencia de la prevalencia de diabetes mellitus en el país¹¹.

Se ha reportado asociación entre ambas enfermedades desde la década de los 60 y se ha estudiado la relación entre DM y EP tanto en estudios humanos como en animales¹³. Así pues, la diabetes aumenta el riesgo de periodontitis porque contribuye a la inflamación de los tejidos periodontales, debido a un aumento en la deposición de productos finales de glicación avanzada (AGE), los cuales consisten en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares reductores como glucosa y ribosa con grupos de aminoácidos de una proteína que interactúan

con su receptor RAGE (receptores de productos finales de glicación avanzada) que se encuentran en los macrófagos y conducen a la activación de respuestas inmunitarias e inflamatorias y, en individuos con diabetes que presentan periodontitis estos están elevados^{8,9}. Además, ciertos mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-6 se encuentran elevados en enfermedades periodontales lo cual puede representar también una conexión entre la DM y la periodontitis¹³.

Los estudios reportan una asociación entre los niveles de glicemia plasmática como un factor de riesgo para periodontitis. El aumento crónico del nivel de glucosa plasmática y la inflamación podrían aumentar el estrés oxidativo en el periodonto, lo que podría conducir a niveles elevados de mediadores inflamatorios. Después de estos procesos, la destrucción del ligamento periodontal y hueso alveolar conduce a la periodontitis¹⁴⁻¹⁶. Al existir pocos reportes en Venezuela en relación a este problema, esta investigación pretende conocer como es la asociación de la periodontitis con los niveles de glicemia en pacientes adultos a propósito de la pesquisa FENADIABETES-Facultad de Odontología UCV con el fin de tener más evidencia sobre la posibilidad de que ambas enfermedades se presenten juntas.

METODOLOGÍA

Según el origen de los datos se trata de una investigación primaria, descriptiva, según la población estudiada es una investigación clínica, de acuerdo al nivel de investigación es relacional, con enfoque cuantitativo, propósito analítico y comparativo, prospectivo, observacional, de corte transversal. La población estuvo compuesta

pacientes adultos que acuden a la Facultad de Odontología de la UCV en el marco de la pesquisa FENADIABETES-FACOUCV. Se tomó una muestra intencional seleccionada por criterios de inclusión, compuesta por 165 pacientes, lo cual permitió obtener datos para el estudio sin afectar la validez de los resultados. Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron: pacientes de ambos sexos, pacientes >18 años, pacientes que asistieron a la pesquisa FENADIABETES-Facultad de Odontología UCV en ayunas o después de haber ingerido alimento; mientras que en los criterios de exclusión incluyeron pacientes que tuvieran condiciones sistémicas distintas a las que estén asociadas a alteraciones de la glicemia, pacientes que han sido sometidos a tratamiento periodontal en los últimos 6 meses, pacientes embarazadas, pacientes edéntulos totales.

Técnica/procedimiento de recolección de variables

Consentimiento informado, Se realizó anamnesis a cada paciente para obtener información demográfica (edad y género), estos datos se recogen a través de la historia clínica médico-odontológica. Se determinaron los niveles de glucosa plasmática a través de análisis de glucosa por medio del glucómetro. Para ello, cada paciente realizó higiene de las manos y la zona de punción con agua y jabón, las muestras de sangre capilar de los dedos se tomaron preferentemente de la mano no dominante del paciente de la superficie del tejido blando del dedo índice. Se limpió la superficie del tejido blando del dedo con alcohol quirúrgico y se dejó que se evaporara. Se puncionó el dedo con una lanceta estéril PRODIGY® Lancet (©2024 Prodigy Diabetes Care LLC, USA) y se dejó que se formara una gota de sangre en el dedo. Se descartó la primera gota de sangre y tan pronto como se formó la segunda gota de sangre, se aplica sobre la tira reactiva PRODIGY® No Coding Test Strips (©2024 Prodigy

Diabetes Care LLC, USA) la cual estaba ubicada en el dispositivo PRODIGY AutoCode® (Blood Glucose Monitoring System, (©2024 Prodigy Diabetes Care LLC, USA) y se mantuvo hasta que emitiera un pitido que mostraba las mediciones de glucosa en sangre en la pantalla en mg/dL. Una vez obtenido cada resultado se anotó en la historia clínica. Los pacientes fueron evaluados mediante dos criterios diagnósticos: ausencia de signos y síntomas mediante una concentración de glucosa en plasma en ayunas $\geq 126\text{mg/dL}$ o una concentración de glucosa en plasma venoso aleatoria $\geq 200\text{mg/dL}$ en presencia de poliuria, polidipsia y polifagia (considerándose la ayuna cuando el paciente no había comido por un lapso de ocho horas y la glicemia aleatoria cuando el lapso era menor de ocho horas). Se realizó evaluación clínica y diagnóstico de gingivitis y periodontitis según el siguiente criterio: gingivitis, definida como la condición que presenta una puntuación de SS $\geq 10\%$ sin pérdida de inserción y periodontitis a través de la pérdida de soporte periodontal estableciendo que el nivel de inserción clínica (NIC) interdental es detectable en dos dientes no adyacentes o si el NIC en la zona vestibular ≥ 3 mm con sacos > 3 mm es detectable en ≥ 2 dientes. La pérdida de soporte periodontal observada no puede atribuirse a causas no periodontales como: 1) recesión gingival de origen traumático; 2) caries dental que se extiende en el área cervical del diente; 3) la presencia de pérdida de inserción clínica en el aspecto distal de un segundo molar y asociada con la malposición o extracción de un tercer molar, 4) una lesión endodóntica que drena a través del periodonto marginal; y 5) la aparición de una fractura radicular vertical.

Aspectos éticos

Esta investigación se adecuó a los principios bioéticos generales que rigen la investigación en seres humanos, en relación al respeto absoluto

por las personas, la autonomía del paciente, quien decidió libremente su participación o su retiro si así lo consideró conveniente, la maximización de beneficios y disminución de la probabilidad de daño. Los pacientes fueron informados de forma verbal y por escrito sobre el propósito de la investigación. Las personas seleccionadas recibieron consentimiento informado, el cual fue tramitado previamente para su aprobación conjuntamente con el protocolo de esta investigación, ante el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela. La investigación estará enmarcada de acuerdo al Código de deodontología de Venezuela en su artículo 62°.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva para las variables cuantitativas (media \pm desviaciones estándar, frecuencias y porcentajes), con el fin describir los datos observados de forma sintética y significativa para poder analizarlos mejor.

RESULTADOS

La población que acudió a la pesquisa de Diabetes organizada por la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES), apoyada por la Sociedad Venezolana de Periodontología (SVP) el día 7 de mayo de 2024, fueron ciento ochenta y cinco (185) pacientes, de los cuales fueron excluidos: tres pacientes por ser menores de dieciocho (18) años, dieciséis (16) pacientes por padecer de otras condiciones sistémicas distintas a la patología estudiada y un (01) paciente debido a la insuficiencia de datos, por lo que la muestra del estudio quedó conformada por 165 pacientes.

Edad

La edad promedio de los pacientes fue $57,10 \pm 14,16$ (DS), siendo la edad mínima de veintitrés (23) años y la máxima de noventa y dos (92) años, en un rango de 69 años (Tabla 1).

Género

De los 165 pacientes evaluados, 33,3% (n=55) eran masculinos y 66,7% (n=110) femeninos (Tabla 2).

Condición periodontal

De acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos por la Federación Europea de Periodoncia y la Academia Americana de Periodoncia^{1,3}, las patologías periodontales observadas en estos pacientes fueron gingivitis y periodontitis, no encontrándose pacientes con salud periodontal (Tabla 3).

Condición sistémica

Los pacientes fueron evaluados mediante dos criterios diagnósticos: a) nivel de glicemia plasmática en ayuna y b) nivel de glicemia aleatoria, considerándose la ayuna cuando el paciente no había comido por un lapso de ocho a doce horas y la glicemia aleatoria cuando el lapso era menor de ocho horas. (Tabla 4).

La condición sistémica del paciente se estableció de acuerdo a las pautas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes¹⁷ para evaluar pacientes con condiciones metabólicas, sin embargo, es importante destacar que algunos pacientes reportaron ser diabéticos y otros desconocían que tenían niveles alterados de glicemia. Si bien para este estudio, los valores

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad

	N	Mínimo	Máximo	Media	Rango	Desviación Estándar
Edad	165	23	92	57,10	69	14,16

Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo al género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sexo	Masculino	55	33,3	33,3
	Femenino	110	66,7	100,0
Total		165	100,0	

Tabla 3. Distribución de los pacientes de acuerdo a la condición periodontal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Condición periodontal	Gingivitis	71	43,0	43,0
	Periodontitis	94	57,0	100,0
Total		165	100,0	

Tabla 4. Distribución de los pacientes de acuerdo al criterio diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Criterio diagnóstico	Glicemia plasmática en ayuna	90	54,5	54,5
	Glicemia plasmática aleatoria	75	45,5	100,0
Total		165	100,0	

obtenidos son referenciales, los pacientes con hiperglicemia recibieron las indicaciones pertinentes para una segunda evaluación que corrobora el diagnóstico, sobre todo aquellos que desconocían de su condición sistémica. Las condiciones para categorizarlo como diabético

surgieron cuando el paciente manifestaba haber sido diagnosticado previamente, cuando refirió que consumía medicamentos hipoglucemiantes prescritos por un especialista, cuando los valores obtenidos en ayuna superaban los 125 mg/dL o cuando la glicemia aleatoria superaba los 200 mg/dL en sangre plasmática en presencia de poliuria, polidipsia y polifagia. Un grupo de pacientes superaron los 100mg/dL de glicemia plasmática, sin embargo, se categorizaron por separado ya que no cumplían con los criterios diagnósticos para ser ubicados como prediabéticos (debido a que no habían cumplido con la ayuna de 8 horas) ni diabéticos (porque la glicemia aleatoria no superaba los 200 mg/dL) (Tabla 5).

Al categorizar los pacientes de acuerdo al nivel de glicemia obtenido se observó una tendencia a disminuir la cantidad de pacientes en función de valores glicémicos más elevados (Tabla 6).

Relación entre condición sistémica y condición periodontal

La condición sistémica fue asociada a la condición periodontal, encontrándose que, en los pacientes con valores glicémicos dentro de los rangos de normalidad, la presencia de gingivitis fue ligeramente mayor que la periodontitis. En los pacientes prediabéticos, la periodontitis fue mayor que la gingivitis en 15% (n=3). En los pacientes diabéticos controlados y los pacientes diabéticos no controlados la relación de periodontitis fue mayor que la gingivitis en ambos grupos. En los pacientes que superaron los umbrales de 100 mg/dL, que no pudieron ajustarse a las categorías anteriores, se observó más gingivitis que periodontitis. Esta última lectura amerita un análisis cuidadoso, ya que es importante destacar que los nueve (9) pacientes con valores superiores a 200 mg/dL, ocho (8) de ellos tenían periodontitis (Tabla 8).

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo a la condición sistémica

Condición sistémica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normoglicémico	74	44,8	44,8
Prediabético	20	12,1	57,0
Diabético controlado	14	8,5	65,5
Diabético no controlado	26	15,8	81,2
Supera los umbrales (más de 100 mg/dL) sin criterios diagnósticos	31	18,8	100,0
Total	165	100,0	

Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo a los niveles de glicemia

Niveles de glicemia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 100 mg/DL	85	51,5	51,5
De 100 a 125 mg/dL	49	29,7	81,2
De 126 a 199 mg/dL	22	13,3	94,5
≥ 200 mg/dL	9	5,5	100,0
Total	165	100,0	

Tabla 7. Distribución de pacientes según la condición sistémica y los niveles de glicemia

Condición sistémica	Niveles de glicemia				Total
	< 100 mg/dL	De 100 a 125 mg/dL	De 126 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL	
Diabético	11	3	17	9	40
	27,5%	7,5%	42,5%	22,5%	100,0%
Supera los umbrales sin cumplir criterios	0	26	5	0	31
	.0%	83,9%	16,1%	.0%	100,0%
Total	11	29	22	9	71
	15,4%	40,9%	31,0%	12,7	100%

Tabla 8. Distribución de pacientes relacionando la condición periodontal con la condición sistémica

Condición sistémica	Condición periodontal		Total
	Gingivitis	Periodontitis	
Normoglicémico	40	34	74
	54,1%	45,9%	100,0%
Prediabético	3	17	20
	15,0%	85,0%	100,0%
Diabético controlado	5	9	14
	35,7%	64,3%	100,0%
Diabético no controlado	4	22	26
	15,4%	84,6%	100,0%
Supera los umbrales (más de 100 mg/dL) sin cumplir criterios diagnósticos	19	12	31
	61,3%	38,7%	100,0%
Total	71	94	165
	43,0%	57,0%	100,0%

Finalmente, la condición periodontal fue relacionada con los niveles de glicemia encontrándose una tendencia hacia la periodontitis en la medida que aumenta los niveles de glicemia plasmática (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de pacientes relacionando la condición periodontal con los niveles de glicemia plasmática

Condición periodontal	Niveles de glicemia				Total
	< 100 mg/dL	De 100 a 125 mg/dL	De 126 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL	
Gingivitis	44	21	5	1	71
	55,8%	42,9%	22,8%	11,2%	100,0%
Periodontitis	41	28	17	8	94
	44,2%	57,1%	77,2%	88,8%	100,0%
Total	85	49	22	9	165

DISCUSIÓN

Existe una asociación compleja entre la DM y la EP, ambas patologías favorecen a un entorno sistémico inflamatorio, lo cual puede explicar la posible asociación bidireccional en la que aun siendo afecciones simultáneas, pero independientes, interactúan y presentan riesgo de empeorar la evolución de la otra¹⁶. Aunque la relación entre diabetes y periodontitis está bien establecida, la asociación entre periodontitis y niveles de glicemia se ha investigado en menor amplitud.

Un estudio de Noack, *et al*¹⁸ no encontró una diferencia significativa en el porcentaje de sitios que mostraban sangrado al sondaje entre individuos con alteración de glicemia en ayunas e individuos con niveles normales de glucosa. Según sus hallazgos, los autores sugieren que la tolerancia anormal a la glucosa, que es un factor predisponente para la diabetes mellitus, no parece ser un indicador de riesgo de periodontitis. Estos resultados difieren de lo reportado en esta investigación en cuanto a que 42,9% (n=21) de los pacientes con niveles de glicemia entre 100 y 125 mg/dL tenían gingivitis cuyos principales signos clínicos característicos son inflamación y sangrado al sondaje. Por otro lado, para determinar si existía una asociación entre el nivel de glucosa plasmática en ayunas y la condición periodontal en una población masculina no diabética, Zadick, *et al*¹⁹, analizaron los datos de los exámenes médicos periódicos de 815 adultos varones no diabéticos (edad media: 38,1 ± 7,0 años) y extrajeron muestras de sangre de cada sujeto tras un ayuno de 14 horas, luego, midieron la distancia entre la unión amelocementaria y la cresta ósea alveolar en puntos interproximales mediante dos radiografías de aleta de mordida posteriores estandarizadas. Observaron una

mayor prevalencia de pérdida ósea alveolar en individuos con una glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL (prediabéticos) lo cual se correlaciona con los resultados de este estudio donde se observa una tendencia hacia la periodontitis en la medida que aumenta los niveles de glicemia plasmática.

Choi, *et al*²⁰ en su estudio evaluaron la relación entre la periodontitis, la glicemia en ayunas y la diabetes en la población de los EE. UU. Para ello, realizaron la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición III, en la que los participantes de 20 años de edad, se sometieron a exámenes periodontales y proporcionaron muestras de sangre ($n = 12.254$) se agruparon en quintiles de pérdida de inserción clínica (PIC) y profundidad del saco periodontal, siendo la categoría más baja la de referencia. La glucemia plasmática en ayunas se clasificó en tres grupos (normal, 100 mg/dL; glicemia en ayunas, 100 pero < 126 mg/dL; y diabético, 126 mg/dL). Los niveles de glucosa plasmática en ayunas fueron más altos en las categorías superiores que en las inferiores de PIC (107,5 frente a 91,2 mg/dL) y profundidad del saco (103,6 frente a 95,0 mg/dL). Asimismo, al comparar los quintiles extremos, la profundidad de los sacos se asoció positivamente con alteración de glucosa en ayuna. La periodontitis medida por pérdida de inserción clínica y profundidad de saco se asoció positivamente en una relación lineal con alteración de glucosa en ayunas y diabetes en adultos estadounidenses, tal como lo observado en esta investigación donde la condición periodontal se vio afectada en todos aquellos pacientes que tenían niveles de glicemia en ayuna > 100 mg/dL.

El sangrado al sondaje es un signo de inflamación periodontal relacionado con enfermedad periodontal activa, sin embargo, su relevancia clínica en la progresión de la enfermedad desde la gingivitis a la

periodontitis sigue sin estar clara. Los hallazgos encontrados por Andriankaja y Joshipura²¹ sugieren una asociación entre la gingivitis y los niveles de glucosa entre 100–125 mg/dL donde 42,9% ($n=21$) de los pacientes de su muestra presentaba gingivitis, sin embargo, de 71 pacientes con gingivitis solo el 15% ($n=3$) era prediabético.

Ardila, *et al*¹⁵, realizaron un estudio de corte transversal, constituido por 94 pacientes, 80 con periodontitis y 14 sin periodontitis con el objetivo de evaluar la asociación entre periodontitis y niveles de glicemia en sangre en pacientes no diabéticos. Se realizó un examen periodontal completo que evaluó los parámetros periodontales. No se observaron individuos con niveles elevados de glicemia en ayunas en el grupo de pacientes sin periodontitis, mientras que en el grupo de pacientes con periodontitis un total de 22 individuos (23 %) presentaron niveles elevados de glicemia (> 110 mg/dL), lo cual difiere con nuestros resultados donde el 57,1% ($n=28$) de los pacientes tenían periodontitis y presentaron niveles de glicemia de 100 a 125 mg/dL, del grupo de pacientes con periodontitis el 77,2% ($n=17$) estaba en el rango de 126 a 199 mg/dL y el 88,8% ($n=8$) registraron valores de glicemia ≥ 200 mg/dL por lo que se observa una tendencia hacia la periodontitis en la medida que aumentan los niveles de glicemia plasmática.

En un estudio de cohorte prospectivo, Chiu, *et al*²² analizaron datos de un programa público de detección de sujetos taiwaneses de 35 a 44 años que inicialmente no presentaban periodontitis, durante 5 años. Los autores incluyeron en el estudio 57 personas con diabetes manifiesta (glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL) de las cuales 22 (38,6%) desarrollaron periodontitis demostrando que la DM conlleva un riesgo elevado de EP en adultos jóvenes de 35 a 44

años. Este resultado se diferencia de la presente investigación donde en el rango de 126 a 199 mg/dL se encontró el mayor porcentaje (77,2%) de pacientes con periodontitis, sin embargo, es importante destacar que para pacientes que registraron valores ≥ 200 mg/dL ocho de nueve pacientes tenían periodontitis, representando el 88,8% de total de evaluados en esta categoría.

Hong, *et al*²³, encontraron una relación dependiente entre la presencia de prediabetes o diabetes y periodontitis en un estudio surcoreano que comprendía 9977 adultos. La prevalencia de periodontitis fue significativamente mayor en los grupos con prediabetes y diabetes en comparación con el grupo sin diabetes, con una prevalencia de periodontitis de $23,2 \pm 1,4\%$ en glucosa en ayunas alterada de 100-110 mg/dL, aumentando a $29,7 \pm 2,7\%$ en glucosa en ayunas alterada de 111-125 mg/dL, y a $32,5 \pm 2,0\%$ en diabetes manifiesta, estos resultados son diferentes a los observados en esta investigación debido a que el 57,1% (n=28) de los pacientes con niveles de glicemia entre 100 y 125 mg/dL tenían periodontitis lo que pudiera deberse a los rangos de valores utilizados para clasificar los niveles de glicemia. En cuanto a la prevalencia de periodontitis por grupos, nuestros resultados son consistentes con la evidencia previa; en los pacientes prediabéticos, la periodontitis se diagnosticó en 85,0% (n=17), en los pacientes diabéticos controlados fue 64,3% (n=9), mientras que en los pacientes diabéticos no controlados la periodontitis se encontró el 84,6% (n=22).

Mirzaei, *et al*¹⁴, realizaron una revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue la asociación entre la hiperglucemia y la periodontitis, para ello, la búsqueda bibliográfica arrojó 340 estudios y, finalmente, se incluyeron 19 y 11 estudios en la revisión sistemática y el metanálisis, respectivamente. El tamaño total

de la muestra de los estudios elegibles fue de 38.896 participantes; 6 estudios utilizaron niveles de glucosa en sangre ≥ 110 mg/dL y un estudio utilizó niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dL. Según los hallazgos, la hiperglucemia se asoció con periodontitis. La asociación fue significativa independientemente del tipo de indicadores y la definición de diabetes. Los resultados mostraron heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Hubo una asociación significativa entre la hiperglucemia y los índices periodontales. Por tipo de índice periodontal, la hiperglucemia tiene una asociación significativa con la EP, pero según la definición de hiperglucemia (≥ 110 mg/dL), no se encontró ninguna asociación significativa entre la glicemia en ayunas con la EP. Este último hallazgo difiere de lo encontrado en esta investigación donde el 57,1% (n=28) de los pacientes con niveles de glicemia entre 100 y 125 mg/dL y el 77,2% (n=17) en el rango de 126 a 199 mg/dL tenían periodontitis lo que sugiere que en esta investigación de corte transversal si hay una asociación entre periodontitis y niveles de glicemia.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los niveles elevados de glicemia son un factor de riesgo para enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis) en pacientes diabéticos y no diabéticos en la población estudiada. La hiperglucemia se asoció positivamente con la periodontitis. Se sugiere una asociación entre la gingivitis y los niveles de glucosa plasmática entre 100-125 mg/dL. Existe una tendencia hacia la periodontitis en la medida que aumentan los niveles de glicemia plasmática. Teniendo en cuenta los resultados analizados, y como una implicación práctica de la investigación, realizar el seguimiento de estos pacientes mediante el

análisis exhaustivo de su situación sistémica y periodontal llevará a la concienciación sobre la importancia del control de la glucosa plasmática y el tratamiento de la diabetes para reducir los efectos adversos para la salud. La hiperglicemia, más que el diagnóstico y la etiología de la diabetes, se asocia con la periodontitis y la probabilidad de pérdida posterior de dientes. Por esta razón, está justificado en pacientes con alteración en niveles de glicemia realizar evaluaciones periódicas para establecer diagnósticos periodontales precisos. Considerando los problemas de salud pública actuales, realizar pesquisas constantes de forma multidisciplinaria para enfermedades como diabetes y periodontitis, permite conocer el verdadero estado de salud de una población teniendo como premisa que el diagnóstico y tratamiento temprano podría detener o retrasar la progresión de la enfermedad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun; 89 Suppl 1:S173-S182.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S149-S161. doi: 10.1111/jcpe.12945. Erratum in: *J Clin Periodontol.* 2019 Jul;46(7):787.
3. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun 1:45:S1-8.
4. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun 1:45:S44-67.
5. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun 1:89:S74-84.
6. Dávila L, Romero I, Lugo G, Giménez X, Rojas T, Yibrin C, et al. Gingivitis Inducida por Biopelícula dental y enfermedades gingivales no inducidas por biopelícula dental Gingivitis induced by dental biopellicle and gingival diseases not induced by dental biopell. 14(2).
7. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal.* 2020;2020.
8. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019 Oct 1;227(7):577-84.
9. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S183-S203.
10. Roglic G, World Health Organization. Global report on diabetes. 86 p.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>
12. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, Duran M, Dávila E, Constantino R, et al. Cardiometabolic risk factors in Venezuela. The EVESCAM study: a national cross-sectional survey in adults. *Prim Care Diabetes.* 2021 Feb 1;15(1):106-14.
13. Liccardo D, Cannava A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 20;20(6):1414.

14. Mirzaei A, Shahrestanaki E, Daneshzad E, Heshmati J, Djalalinia S, Asayesh H, *et al.* Association of hyperglycaemia and periodontitis: an updated systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Aug 11;20(2):1327-1336.
15. Ardila C, Botero L, Guzmán I. Asociación entre periodontitis crónica y altos niveles de glicemia en pacientes no diabéticos. *Archivo Médico de Camagüey.* 2014;18(5):507-518.
16. Salazar M, Chávez D, Carranza K. Actualización de la Relación Bidireccional de la Diabetes Mellitus y la Enfermedad Periodontal. *Int. J. Odontostomat.* 2022 Jun; 16(2):293-299.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S1–S4
18. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Lück C, Hanefeld M, Hoffmann T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol.* 2000 Jun;71(6):898-903.
19. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Levin L. Periodontal disease might be associated even with impaired fasting glucose. *Br Dent J.* 2010 May 22;208(10):E20
20. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):381-6
21. Andriankaja OM, Joshipura K. Potential association between prediabetic conditions and gingival and/or periodontal inflammation. *J Diabetes Investig.* 2014 Jan;5(1):108–14.
22. Chiu SY, Lai H, Yen AM, Fann JC, Chen LS, Chen HH. Temporal sequence of the bidirectional relationship between hyperglycemia and periodontal disease: a community-based study of 5,885 Taiwanese aged 35-44 years (KCIS No. 32). *Acta Diabetol.* 2015 Feb;52(1):123-31.
23. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. The Prevalence and Associated Factors of Periodontitis According to Fasting Plasma Glucose in the Korean Adults: The 2012-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(14):e3226

Recibido: 03/12/2024

Aceptado: 27/12/2024

TECNOLOGÍA AL RESCATE: DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR AZTREONAM MEDIANTE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

Thomas Betancourt¹ , Daniela González-Guerrero¹ , Darlenys Meneses¹ ,
Zully Andreína Réquiz² , L.R. Gaslonde Betancourt³ , Juan Celis⁴ ,
Fernando Javier Carrera-Viñoles⁵ .

Resumen

El aztreonam, un antibiótico monobactámico eficaz contra bacterias Gram-negativas, es utilizado comúnmente en infecciones graves, incluidas aquellas de piel y partes blandas. Sin embargo, la formulación de este antibiótico incluye L-arginina, un aminoácido que puede inducir hipoglucemía en pacientes con diabetes. Aunque la L-arginina tiene efectos beneficiosos como la mejora de la sensibilidad a la insulina y la vasodilatación, su administración junto con aztreonam podría provocar una liberación inapropiada de insulina, aumentando el riesgo de hipoglucemía, especialmente en pacientes que ya reciben insulina exógena. Este artículo presenta el caso de una paciente que vive con diabetes tipo 2, hospitalizada por un absceso en la región interescapular, quien experimentó episodios de hipoglucemía que coincidieron con la administración de aztreonam. Estos episodios fueron detectados gracias al monitoreo continuo de glucosa (MCG), que permitió la identificación temprana de las fluctuaciones glicémicas y la implementación de una carga de glucosa para contrarrestar la hipoglucemía. El MCG es crucial en el manejo de pacientes con diabetes, ya que ofrece mediciones continuas que permiten ajustes rápidos en la insulinoterapia, mejorando el control de la glucosa y reduciendo el riesgo de complicaciones. El uso de MCG en pacientes hospitalizados con diabetes y bajo tratamiento antibiótico, como aztreonam, mejora el manejo de la glicemia, ayudando a prevenir tanto hipoglucemias como hiperglucemias y optimizando el tratamiento en situaciones críticas. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 163-169.*

Palabras clave: Monitorización continua de glucosa, MCG, diabetes, diabetes tipo 2, hipoglucemía, aztreonam, L-arginina, óxido nítrico.

TECHNOLOGY TO THE RESCUE: DETECTION AND PREVENTION OF AZTREONAM-INDUCED HYPOGLYCEMIA BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Abstract

Aztreonam, a monobactam antibiotic effective against Gram-negative bacteria, is commonly used in severe infections, including those of the skin and soft tissue. However, the formulation of this antibiotic includes L-arginine, an amino acid that can induce hypoglycemia in patients with diabetes. Although L-arginine has beneficial effects such as improved insulin sensitivity and vasodilation, its administration together with aztreonam could lead to inappropriate insulin release, increasing the risk of hypoglycemia, especially in patients already receiving exogenous insulin. This article presents the case of a patient living with type 2 diabetes, hospitalized for an abscess in the interscapular region, who experienced episodes of hypoglycemia that coincided with the administration of aztreonam. These episodes were detected thanks to continuous glucose monitoring (CGM), which allowed early identification of glycemic fluctuations and implementation of a glucose load to counteract hypoglycemia. The CGM is crucial in the management of patients with diabetes, as it provides continuous measurements that allow rapid adjustments in insulin therapy, improving glucose control and reducing the risk of complications. The use of CGM in hospitalized patients with diabetes and under antibiotic treatment, such as aztreonam, improves glycemic management, helping to prevent both hypoglycemia and hyperglycemia and optimizing treatment in critical situations. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 163-169.*

Keywords: Continuous glucose monitoring, CGM, diabetes, type 2 diabetes, hypoglycemia, aztreonam, L-arginine, nitric oxide.

¹Médico residente de segundo año del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ²Médico Internista/Endocrinólogo, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ³Médico Internista, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ⁴Médico Internista/Oncólogo, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ⁵Médico Internista/Endocrinólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. Correo electrónico:



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

INTRODUCCIÓN

El aztreonam es un antibiótico bactericida que interfiere en la síntesis de la pared celular bacteriana, siendo su mecanismo similar al de las penicilinas y las cefalosporinas. Se une preferentemente a la proteína de unión a la penicilina-3 (PBP-3) de las bacterias gramnegativas y provoca su lisis y muerte. El aztreonam tiene poca afinidad por las PBP de las bacterias grampositivas y anaerobias, lo que explica su estrecho espectro de actividad¹.

Si bien no existe evidencia científica clara sobre el efecto directo del Aztreonam sobre el metabolismo de carbohidratos ni la síntesis o secreción de insulina, se propone la hipótesis de que los efectos hipoglucemiantes de la administración de aztreonam, como los evidenciados en la paciente descrita a continuación, pueda deberse a un efecto indirecto mediado por la L-arginina, un compuesto contenido en las formulaciones de dicho antibiótico usadas a nivel hospitalario en nuestro país.

Como fue mencionado, ciertas formulaciones de aztreonam pueden contener arginina como excipiente, aunque no es común en todos los productos. La arginina puede ser utilizada en algunas presentaciones inyectables de aztreonam para ajustar el pH de la solución y mejorar la solubilidad del fármaco, lo que contribuye a la estabilidad de la preparación.

La L-arginina es el único sustrato endógeno para la síntesis de óxido nítrico (NO) en el cuerpo humano. La producción de NO se produce durante la conversión de L-arginina en L-citrulina. La reacción se produce gracias al oxígeno molecular, sintasa de óxido nítrico (NOS) y diversos cofactores de la reacción.

Las enzimas NOS existen en 3 isoformas. Los tipos 1 y 3 se denominan NOS constitutiva y son componentes permanentes de las células. Las formas constitutivas producen pequeñas cantidades de NO de forma pulsátil. El tipo 2 es la forma inducible, cuando se activa sintetiza grandes cantidades de NO de forma continua hasta que se agota el sustrato L-arginina².

A pesar de la realización de numerosos estudios, todavía no se ha podido determinar el efecto exacto ni el mecanismo de acción de la L-arginina en los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y sus complicaciones. Los estudios muestran a menudo resultados diversos y contradictorios. Sin embargo, los que se pueden detectar en las investigaciones con mayor frecuencia y que muestran el mayor potencial terapéutico de la L-arginina son la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, el aumento de los niveles de NO y la vasodilatación de los vasos. En uso prolongado, la L-arginina también puede mejorar la tolerancia a la glucosa e incluso reducir el riesgo de diabetes.

En el siguiente caso clínico se demuestra como el uso de Aztreonam y uno de sus excipientes (L-arginina) ocasionaron diversos episodios de hipoglucemia en una paciente que vive con diabetes tipo 2 y quien se encontraba hospitalizada en el Hospital Vargas de Caracas por presentar absceso en región interescapular, la cual portaba durante su hospitalización un monitor continuo de glucosa para garantizar su control metabólico, evitando así la variabilidad glicémica vista mediante el monitoreo periódico de la glicemia capilar, hecho que permitió demostrar gráficamente los fortuitos eventos de hipoglucemia antes descritos y su correlación con la administración de Aztreonam.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 58 años de edad quien presentaba al ingreso dolor abdominal intenso en hipocondrio derecho desde el 1 de marzo de 2024, el cual se exacerba tras la ingesta alimentaria. El dolor es descrito como cólico, irradiado a la región supraescapular derecha, concomitantes náuseas y episodios eméticos de contenido bilioso. Además, presentaba ictericia, coluria y acolia, síntomas que persistieron hasta su ingreso al hospital el 6 de marzo.

La cual contaba con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) controlada, diabetes tipo 2 (DT2) en tratamiento con insulina NPH, e hipotiroidismo no tratado. Al ingreso, la paciente se encuentra en regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable, con una presión arterial de 160/100 mmHg y una frecuencia cardíaca de 96 lpm. En la piel se observan signos de palidez cutáneo-mucosa generalizada y úlcera por presión en la región interescapular, de 8 cm de diámetro, con bordes irregulares y descarga seropurulenta fétida a través de la misma. En el abdomen, presentaba dolor a la palpación en la región del hipocondrio derecho, con signo de Murphy positivo. Planteándose a su ingreso la presencia de síndrome ictero-obstructivo, diabetes tipo 2 descompensada, trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia e hiperkalemia) y úlcera por presión sobreinfectada en región interescapular.

Laboratorios al ingreso

Hematología completa:

22.02.2025: Leu: 21.37 Neu: 92% Lin: 5% HGB: 8.2
HCT: 25% VCM: 81 HCM: 27 CHCM: 33 PLT: 126

Química sanguínea

20.05.25: Glic: 270 Urea: 32 Creat: 2.0 TFG: 25 ml/min/1.73 m² TGO: 347 TGP: 70 Bil T: 2.8 Bil D: 0.7 Bil I: 2.10 GGT: 720 ALP: 1320 PCR: 6.40 Procalcitonina: 4.30

Electrolitos

22.02.25: Na+: 130 K+: 6.1 Cl-: 102

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante su hospitalización, la paciente fue tratada inicialmente para controlar la hiperglucemia y las alteraciones electrolíticas. La terapia de insulinoterapia basal-bolus se inició para corregir su diabetes, y la reposición de líquidos y electrolitos fue un aspecto clave en su manejo. La función renal mostró una leve mejoría en los primeros días de hospitalización. En el cuarto día de hospitalización, se observó una mejoría en la función renal, con una TFG de 52 ml/min/1.73 m². Además, se observó una disminución en la hiperglucemia, aunque persistieron valores elevados, lo que motivó ajustes en la dosis de insulina, así como la implementación de monitor continuo de glucosa. La paciente fue sometida a una cirugía para la corrección del absceso interescapular, relacionado con la úlcera por presión de grado III. Tras la cirugía, la paciente presentó signos de mejoría clínica, sin embargo, durante el curso de la antibioticoterapia dirigida a bacterias aisladas en cultivo de descarga purulenta del absceso interescapular, la misma presentó episodios periódicos de hipoglucemia que coincidieron con la administración del antibiótico monobactámico Aztreonam.



Figura 1. Registro diario de monitor continuo de glucosa que demuestra episodios de hipoglucemia posteriores a administración de Aztreonam cada 8 horas durante el segundo día del inicio de dicho tratamiento (flechas rojas indican momento de administración de Aztreonam).

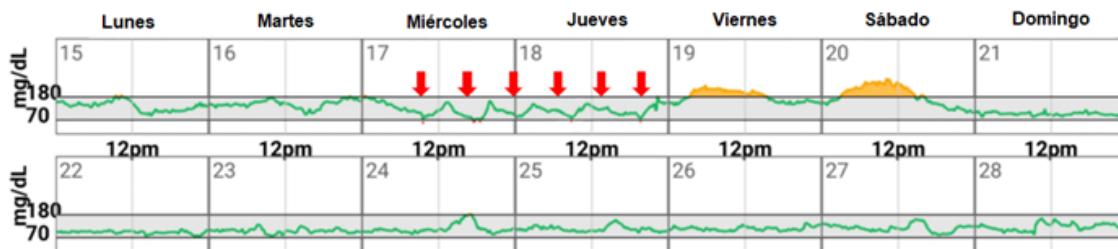


Figura 2. Registro semanal de monitor continuo de glucosa que demuestra episodios de hipoglucemia posteriores a administración de Aztreonam (flechas rojas). Dicho medicamento (flechas rojas) se inició en 17/03/24, coincidiendo así el efecto del tratamiento con períodos de hipoglucemia posteriores. → El día 19/03/24 se inició la administración de carga de glucosa de 25g previo a la administración del Aztreonam, logrando contrarrestar el efecto hipoglucemiante de tal fármaco y de sus componentes.

En vista de tal fenómeno, el cual se manifestó desde el día de inicio del tratamiento (Domingo 16/03/25) hasta el día en el que se produjeron tres marcados descensos de la glicemia de la paciente (Figura 1), llegando hasta la hipoglucemia nivel 3 en dos ocasiones, se decidió iniciar carga oral glucosada con 25g de carbohidratos de acción rápida previa a administración de Aztreonam. Lo cual ocasionó intervalos de hiperglucemia durante los dos primeros días (miércoles 19/03/25 y jueves 20/03/25), logrando valores dentro del rango en los días sucesivos (Figura 2).

DISCUSIÓN

El aztreonam es un antibiótico betalactámico de la clase de los monobactámicos que ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, un mecanismo común entre los antibióticos betalactámicos. Su actividad está dirigida principalmente a patógenos Gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros, siendo especialmente útil en infecciones nosocomiales, infecciones del tracto urinario y en infecciones complicadas de piel y partes

blandas. La utilización de aztreonam en pacientes con diabetes presenta ventajas debido a su perfil de seguridad relativamente favorable, especialmente en el tratamiento de infecciones producidas por patógenos Gram-negativos, dado que estos pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes por la alteración de la respuesta inmune y las comorbilidades asociadas a la diabetes³.

Sin embargo, en pacientes que viven con diabetes, la diabetes en sí misma es un factor que favorece la disfunción de la respuesta inmune, lo que aumenta el riesgo de infecciones crónicas y complicaciones. La administración de antibióticos, como el aztreonam, en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitorizada, no solo para evaluar la eficacia en la erradicación de la infección, sino también para prevenir efectos adversos relacionados con los tratamientos concomitantes, tales como las alteraciones en los niveles de glucosa en sangre. En estos pacientes, la infección y el tratamiento antimicrobiano pueden alterar el metabolismo glucídico, lo que requiere un ajuste cuidadoso de la terapia insulínica⁴⁻⁶.

La formulación del aztreonam incluye arginina como excipiente, una sustancia que puede tener efectos significativos en el metabolismo glucídico. La arginina es un aminoácido esencial involucrado en la síntesis de óxido nítrico (NO) a través de la actividad del óxido nítrico sintasa. Este proceso tiene efectos sobre la vasodilatación y la modulación del metabolismo energético, incluida la regulación de la glucosa. En pacientes con diabetes, la administración de arginina puede inducir una liberación significativa de insulina a través de la estimulación de las células β pancreáticas, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en sangre, creando un escenario propenso para el desarrollo de hipoglucemia^{7,8}.

El mecanismo exacto por el cual la arginina induce hipoglucemia es complejo e involucra la regulación tanto de la secreción insulínica como de la sensibilidad a la insulina. La arginina puede incrementar la liberación de insulina en respuesta a los cambios en la glucosa sanguínea y, en pacientes con diabetes de tipo 1 o 2, este incremento de insulina puede ser inapropiado, dado que estos pacientes ya están recibiendo terapias con insulina exógena. De este modo, la administración de aztreonam con arginina puede generar un efecto aditivo que resulte en un descenso excesivo de los niveles de glucosa, lo que potencialmente desencadena episodios de hipoglucemia. Este fenómeno resalta la necesidad de un manejo clínico más preciso y personalizado al utilizar este medicamento en pacientes diabéticos⁹.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha demostrado ser una herramienta invaluable en la gestión de pacientes hospitalizados, especialmente aquellos con diabetes y con condiciones que alteran el metabolismo de la glucosa, como infecciones y tratamientos farmacológicos complejos. El MCG permite una medición ininterrumpida de la glucosa en intersticio, ofreciendo datos continuos que pueden guiar las intervenciones terapéuticas de manera más precisa que las mediciones esporádicas mediante glucómetro tradicionales⁷. En pacientes hospitalizados con infecciones y mal control metabólico previo, el MCG facilita la detección temprana de fluctuaciones glicémicas, permitiendo ajustes inmediatos de la dosis de insulina, con el objetivo de evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia^{10,11}.

En este contexto, el MCG es especialmente útil en el manejo de pacientes que requieren insulina basal-bolus, como en el caso de la paciente con diabetes tipo 2, que presenta una infección bacteriana. El esquema de insulina

Glargina y Glulisina utilizado en estos pacientes, en combinación con el MCG, optimiza el control glicémico al permitir ajustes rápidos y adecuados de la dosis de insulina, según las fluctuaciones continuas de glucosa. Este enfoque no solo mejora la estabilidad de los niveles glicémicos, sino que también reduce el riesgo de efectos adversos asociados con las variaciones abruptas de glucosa, como la hipoglucemia y las complicaciones infecciosas prolongadas^{12,13}.

Además, el MCG puede contribuir a la identificación de hipoglucemias no detectadas en pacientes con alteración del nivel de conciencia o aquellos que no manifiestan síntomas clásicos de hipoglucemia. La capacidad de la tecnología para alertar a los profesionales de salud sobre la hipoglucemia potencial permite intervenciones tempranas que pueden prevenir complicaciones graves, como eventos cardiovasculares, alteraciones neurológicas y la prolongación de la estancia hospitalaria^{14,15}.

CONCLUSIÓN

En este estudio se destaca la importancia de reconocer los efectos hipoglucemiantes potenciales del aztreonam, particularmente debido a la presencia de L-arginina en su formulación. A pesar de que no existen estudios definitivos sobre el impacto directo de este antibiótico sobre el metabolismo de los carbohidratos, la evidencia clínica sugiere que la L-arginina podría inducir una liberación inapropiada de insulina, lo que lleva a episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes. El monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha demostrado ser una herramienta clave para gestionar estos efectos, permitiendo ajustes dinámicos en la insulinoterapia y reduciendo el riesgo de fluctuaciones glicémicas peligrosas.

Este enfoque personalizado en el manejo de pacientes hospitalizados con diabetes es crucial para mejorar la seguridad y el control metabólico, especialmente en el contexto de infecciones graves y tratamientos antibióticos complejos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1335-45. DOI: 10.1056/NEJMra1202619
2. Carmeli Y, Eliopoulos GM. Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: challenges and hope. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:18-22. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01858.x
3. Falagas ME, Koletsis G, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):135-41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.001
4. Bassetti M, Vena A, Croatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections: focus on ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3533-50. DOI: 10.2147/DDDT.S246288
5. Kaye KS, Pogue JM. Innovative strategies for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 1:S21-7. DOI: 10.1093/cid/ciu814
6. El-Sayed MH, El-Sayed NM, Rodriguez-Vazquez M, Sharma A, Webber M, Falconer RA. L-arginine: From metabolic functions to nanomedicine applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;195:114772. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114772
7. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, Galli L, Castelnuovo AM, Magni F, et al. L-arginine stimulates

insulin secretion in humans via a nitric oxide-dependent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):475-81. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7172

8. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galli-Kienle M, Piatti PM. Short-term intravenous L-arginine infusion fails to affect glucose metabolism in type 2 diabetic patients with or without microalbuminuria. *Metabolism.* 2006;55(11):1456-61. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.06.014

9. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M. L-arginine and blood pressure: evidence from experimental and human studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10(6):319-25. PMID: 11215495

10. Bergenstal RM, Tamborlane WV, моментально Ahmann A, Beck RW, Buse JB, съедобные Garg S, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1002853

11. Hermayer KL, Loftley AS, Reddy S, Narla SN, Epps NA, Zhu Y. Challenges of inpatient blood glucose monitoring: standards, methods, and devices to measure blood glucose. *Curr Diab Rep.* 2015 Mar;15(3):10. doi: 10.1007/s11892-015-0582-9. PMID: 25644818.

12. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, et.al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2022 Oct 1;45(10):2369-2375. doi: 10.2337/dc22-0716. PMID: 35984478; PMCID: PMC9643134.

13. Price C, Ditton G, Russell GB, Aloj J. Reliability of Inpatient CGM: Comparison to Standard of Care. *J Diabetes Sci Technol.* 2023 Mar;17(2):329-335. doi: 10.1177/19322968211062168. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34911384; PMCID: PMC10012376.

14. Rivas-Montenegro A, et al. Continuous Glucose Monitoring in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Step Forward in Inpatient Glycemic Control. *Endocr Pract.* 2025 Feb 13. doi: 10.1016/j.eprac.2025.02.007.

15. Baker M, Musselman ME, Rogers R, Hellman R. Practical implementation of remote continuous glucose monitoring in hospitalized patients with diabetes. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Mar 7;79(6):452-458. doi: 10.1093/ajhp/zxab456. PMID: 34849550; PMCID: PMC8767852.

Recibido: 01/10/2024

Aceptado: 30/10/2024

USO DEL EXTRACTO ÓSEO EN LA DIETA COMO COADYUVANTE EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: ¿CUÁLES SON LAS EVIDENCIAS?

Elevina Pérez Sira¹ , Frederick Schroeder² , Karla Zapata¹ .

Resumen

La revisión destaca generalidades sobre la *Diabetes Mellitus* y algunas deficiencias en las estrategias nutricionales actuales para el tratamiento de la Diabetes tipo 2; destacando la importancia del consumo potencial de extracto óseo o sus componentes en la dieta de los consumidores para la prevención y/o el control de la diabetes tipo 2 DMT2, basándose sobre la información encontrada en la literatura. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 170-185.*

Palabras clave: Diabetes Mellitus, DMT2, Extracto óseo, caldo de hueso, Composición del extracto de hueso

USE OF BONE EXTRACT IN THE DIET AS AN ADJUVANT IN THE PREVENTION AND CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: WHAT IS THE EVIDENCE?

Abstract

The review highlights the generalities of diabetes mellitus and some shortcomings in current nutritional strategies for treating type 2 diabetes. Based on the literature, it emphasizes the importance of potentially consuming bone extract or its components in consumers' diets for the prevention and/or control of type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 170-185.*

Keywords: Diabetes Mellitus, T2DM, Bone extract, Bone broth, Bone extract composition

INTRODUCCIÓN

La relación entre la alimentación y la salud ya fue reconocida por Hipócrates de Cos entre los siglos V y IV a. C. Desde entonces, la medicina preventiva se ha iniciado y desarrollado en parte en el contexto de su postulado "Que la comida sea tu mejor medicina, y tu mejor medicina sea tu comida"¹. Por lo tanto, las estrategias para la implementación de regímenes dietéticos especiales se enmarcan en este contexto, enfatizando; que no solo la dieta, sino también aspectos generales de la vida del paciente y cómo estos influyen en su salud y convalecencia.

La Diabetes, y más específicamente la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es una patología metabólica crónica y representa la forma más frecuente de diabetes, alrededor del 90% del total de casos, relacionada a diferentes factores como antecedentes familiares, sedentarismo y dieta inadecuada. Algunos cambios en los hábitos nutricionales se han relacionado a la prevención de esta condición.

Por otro lado, se ha reportado desde tiempos remotos que el extracto de hueso contiene varios componentes que pueden afectar positivamente el sistema inmunitario, la intolerancia a la glucosa

¹Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos, Facultad de Ciencias Universidad Central de Venezuela, Caracas Venezuela. Correo electrónico: elevina07@gmail.com, karlita.dzg@gmail.com. ²Facultad de Medicina Osteopática de Burrell. Las Cruces, Nuevo México. EE. UU. Correo electrónico: fred.35.schroeder@hotmail.com



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

y la sensibilidad a la insulina, y que conlleva un menor riesgo de fracturas óseas. Esta revisión analizará generalidades sobre la Diabetes y algunos aspectos de la asociación entre el consumo de extracto de hueso y la prevención de la diabetes encontrada en la literatura.

GENERALIDADES SOBRE LA DIABETES

La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debido a una secreción defectuosa, mecanismo defectuoso de la insulina o ambas^{2,3}. La DM se ve afectada por las variaciones diarias en la dieta, el ejercicio, las infecciones y el estrés⁴.

La DM se describió por primera vez en manuscritos egipcios hace unos 3000 años⁵, por lo que se cree que es una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre.

La palabra diabetes proviene del griego y significa "sifón". Thomas Willis añadió la palabra "mellitus" en 1675. "Mel" en latín significa "miel", asociado con lo dulce. Por lo tanto, diabetes mellitus significa "extraer agua dulce"⁶.

Según la Asociación Americana de Diabetes^{7,8}, y Cho *et al.*⁹ las muertes y los gastos sanitarios causados por la diabetes siguen aumentando en todo el mundo, con importantes implicaciones sociales, financieras y un produce gran impacto para el sistema de salud.

Según la Asociación Americana de Diabetes¹⁰, la hiperglucemia crónica asociada a la diabetes se asocia con complicaciones microvasculares que afectan los ojos, los riñones y los nervios, así como con un mayor riesgo de daño macrovascular que

se manifiestá como enfermedad cardiovascular principalmente aterosclerótica.

Otro término: "Prediabetes": Se refiere a niveles alterados de glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o hemoglobina glucosilada con valores de entre el 6,0 % y el 6,4 %. Estas condiciones indican un alto riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones³.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

La Asociación Americana de Diabetes en 2025¹¹ clasifica la Diabetes como: tipo 1, tipo 2, Diabetes Mellitus gestacional y otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas.

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1 dependiente de insulina)

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad metabólica multifactorial y crónica inmunomedida o idiopática, dependientes de la administración exógena de insulina. Esta enfermedad es caracterizada por la destrucción inmunológica progresiva e irreversible de las células beta (β) por un ataque selectivo del sistema inmunitario que conlleva la generación excesiva y prolongada de radicales libre y disminución de la capacidad para secretar insulina¹².

Diabetes tipo 1 (debida a la destrucción autoinmune de células B, que suele provocar una deficiencia absoluta de insulina, incluyendo diabetes autoinmune latente en adultos).

Las células β que son las productoras de insulina; son un grupo de células que conforman mayoritariamente los islotes de Langerhans en el

páncreas, por lo tanto, su pérdida provoca una deficiencia de insulina. En la DMT1 esta pérdida de células β se debe a un ataque autoinmune mediado por linfocitos T, que se manifiesta una destrucción progresiva de las células β en los islotes de Langerhans pancreáticos hasta en un 98 %, quedando solo un 2% a diferencia de 40 a 60% que queda en la DMT2, y también una tendencia a la cetoacidosis^{4,12-15}.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2 o DM no dependiente de insulina)

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico crónico debido a la secreción inadecuada de insulina, falta de sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina), deficiencia relativa de insulina (disminución de la producción de insulina) causadas por una eventual falla de las células β pancreáticas (se reducen en los islotes de Langerhans hasta en 40 a 60%) que conduce a una disminución en el transporte de glucosa al hígado, células musculares y células grasas con la consecuencia de hiperglucemia sanguínea y un aumento en la descomposición de la grasa^{12,16,17}.

El trastorno de DMT2 se debe a una combinación de factores, como el estilo de vida (obesidad, inactividad física y una dieta inadecuada con exceso de azúcares de rápida asimilación y carnes rojas), la genética (antecedentes familiares de diabetes, raza o grupo étnico) y el medio ambiente (contaminación atmosférica, calor, pesticidas)^{18,19}.

Según lo postulado por Asif en 2014²⁰, pequeños cambios en el estilo de vida pueden reducir considerablemente las probabilidades de padecerla. Por lo tanto, el autor destaca; que, para prevenir la Diabetes Mellitus tipo 2, se deben tomar medidas respecto a los factores modificables que influyen en su desarrollo: tales como el estilo de vida y los hábitos alimentarios.

En 1936, se reportó la distinción entre Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, posteriormente, en 1988, y se describió la Diabetes Mellitus tipo 2 como parte del síndrome metabólico¹⁷.

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo (obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia) que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes y otros problemas de salud. Carvajal Carvajal en 2017²¹ define síndrome metabólico como un desorden clínico que se caracteriza por presentar obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina, siendo un estado de inflamación crónica de bajo grado con efectos sistémicos profundos.

Diabetes Mellitus Gestacional.

La Diabetes Mellitus gestacional es una intolerancia a la glucosa que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo y se presenta en mujeres embarazadas no diabéticas en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era una diabetes claramente manifiesta antes de la gestación u otros tipos de diabetes que se presentan durante el embarazo, como la diabetes tipo 1. Esta afección suele desaparecer poco después del parto⁴.

Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus

Otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, ej., síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas. Estos tipos son afecciones relativamente poco comunes²².

PREVALENCIA DE LA DIABETES

En 2021, la Asamblea Mundial de la Salud acordó una Resolución sobre el fortalecimiento de la prevención y el control de la diabetes informando que la población diabética seguirá aumentando hasta alcanzar niveles cada vez más elevados^{23,24}. Shaw *et al.*, en 2010²⁵, estimaron que 439 millones de personas padecerán DMT2 para el año 2030. Los autores señalaron que la incidencia de este tipo de DM varía considerablemente entre regiones geográficas debido a factores de riesgo ambientales y del estilo de vida.

Por su parte, la Federación Internacional de Diabetes (FID), citada por Ogurtsova *et al.*²⁶, informó que el número de personas con diabetes de 20 a 79 años debe ascender a 642 millones (intervalo de incertidumbre: 521-829 millones) para 2040. El Atlas de IDF publicado en este año 2025²⁷ reporta 589.000 millones de persona en el mundo con Diabetes Mellitus.

Además, Saeedi *et al.*, en 2019²⁸ señalaron que se proyecta que la prevalencia mundial de intolerancia a la glucosa alcance un pronóstico elevado, e informan también más de 500 millones de personas viven con diabetes en todo el mundo. De los anteriores expuesto se proyecta un aumento del 25 % en 2030 y un 51 % en 2045.

De acuerdo con lo postulado por Abdel-Fattah y Rizk en 2012¹⁶, la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) es bastante constante, pero la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) está en aumento, probablemente como consecuencia de los cambios contemporáneos en el estilo de vida, el aumento de las tasas de obesidad y el envejecimiento de la población femenina.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES

La prevención y el tratamiento de la Diabetes incluyen, entre otros factores, una dieta saludable, para tener un peso corporal normal. La diferenciación entre los tipos de Diabetes tiene implicaciones importantes tanto para las decisiones terapéuticas como para los enfoques educativos y nutricionales.

El sobrepeso, el sedentarismo, los antecedentes familiares de diabetes, los antecedentes de diabetes gestacional, la edad y el origen étnico/racial son los principales factores de riesgo. La diabetes no tiene cura, pero se puede prevenir o controlar. Una dieta equilibrada, el ejercicio y los medicamentos (si son prescritos) ayudan a controlar el peso y a mantener la glucemia en rangos saludables previniendo o retrasando las complicaciones.

Como se ha postulado²⁹, las alteraciones nutricionales en la dieta se han establecido como un factor de riesgo clave para la DMT2, por lo que muchas personas con diabetes que están corrigiendo su alimentación, pudieran alcanzar una larga y saludable vida.

Así lo afirmó el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, en 2024³⁰: «Los países deben adoptar urgentemente medidas para controlar la epidemia mundial de diabetes. Y esto pasa por promulgar unas políticas que promuevan una alimentación saludable y la actividad física y, sobre todo, por disponer de unos sistemas de salud que ofrezcan servicios de prevención, detección temprana y tratamiento».

En relación con la buena alimentación en esta patología Romero-Díaz *et al.*, en 2021³¹ señalaron que la falta de atención o subestimación del

impacto de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) y tipo 2 (DMT2) en la salud ósea, se asocian con un mayor riesgo de fracturas a través de diferentes mecanismos. Segundo estos autores, la insulinopenia de la DMT1 afecta el tono anabólico del hueso y resulta en una reducción de la densidad mineral ósea; mientras que la DMT2 induce un aumento del riesgo de fracturas debido a alteraciones de la microarquitectura ósea y un ambiente humorar local que estimula la actividad osteoclástica.

Asimismo, se ha postulado que el consumo elevado de proteínas de buena calidad biológica mejora la densidad mineral ósea, la microestructura trabecular y cortical, y la resistencia ósea; además, cuando la ingesta de calcio es suficiente, una mayor ingesta de proteínas en la dieta se asocia con un menor riesgo de fractura³².

CONSUMO DE EXTRACTO DE HUESO Y PREVENCIÓN DE DMT2

Como se postuló previamente²⁰, los cambios en el estilo de vida pueden reducir la probabilidad de desarrollar DMT2. Por lo tanto, es fundamental abordar los factores modificables que influyen en su desarrollo; entre ellos uno muy importante la dieta.

Como se ha postulado³², los hábitos alimentarios para prevenir esta afección son importantes, incluyendo una dieta alta en proteínas. En este contexto, si una dieta alta en proteínas es un factor que puede impulsar la prevención de la diabetes, el incluir el extracto de hueso, que se ha demostrado que posee un alto contenido proteico, puede ser una alternativa.

El extracto de hueso podría ser uno de estos alimentos, ya que tiene un historial de efectos

positivos sobre el sistema inmunitario, la intolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, que se discutirá a continuación.

El extracto de caldo de huesos es un líquido nutritivo que se obtiene mediante la cocción prolongada en agua de huesos de animales como vacas, cerdo, pollo, pescado y otros no convencionales³³. A diferencia del caldo de sopa tradicional, que se cocina durante menos tiempo y usualmente se le añaden otros ingredientes, el extracto de caldo de hueso se cuece a fuego lento de 8 a 24 horas, a una temperatura que oscila entre 85 °C y 100 °C³⁴. Esta cocción prolongada permite extraer una mayor cantidad de nutrientes de los huesos, incluyendo minerales como calcio, fósforo y magnesio, así como proteínas y aminoácidos esenciales, a los que se les atribuyen propiedades beneficiosas para la salud³⁵.

Los pueblos indígenas de Norteamérica lo han consumido durante siglos³⁶, y la medicina tradicional oriental lo ha prescrito durante mucho tiempo³⁷. Desde la perspectiva de la medicina oriental, algunos de los principales beneficios del caldo de hueso incluyen el aumento del qi (fuerza vital que mantiene el equilibrio de la salud física, mental, emocional y espiritual), y el yin (una de las fuerzas opuestas y complementarias que se encuentran en todas las cosas, según la filosofía china) e incluso la esencia de una persona. Desde la perspectiva de la medicina oriental, se cree que el síndrome de fatiga crónica es el resultado de un estado de desequilibrio en las funciones interorgánicas o una condición de deficiencia en las características del qi o la sangre³⁷.

En el enfoque moderno de la nutrición, el extracto de caldo de huesos ha cobrado relevancia; destacando por su rica composición en vitaminas, minerales, colágeno y antioxidantes. Estos nutrientes presentes en el extracto aportan

beneficios saludables al cuerpo humano. Incluso la grasa ósea tiene beneficios, y se utilizan diversos nombres para describir la obtenida de huesos cocidos, como extracto de caldo de huesos, grasa ósea, médula ósea, mantequilla de huesos y sopa de huesos³⁶. En este estudio se referirá al término como extracto de caldo de huesos.

Como se ha señalado³⁸⁻⁴¹, la sopa o caldo de huesos es apreciado mundialmente por su sabor y sus funciones nutritivas, y por sus propiedades funcionales particulares, que facilitan la prevención y el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, el mal funcionamiento del sistema inmunitario, la intolerancia a la glucosa y la insensibilidad a la insulina *in vivo*.

Los estudios de Algehainy *et al.*,²⁹ demostraron el efecto de la composición nutricional y bioactivo de los extractos de hueso de fémur de varios animales en la salud de ratas con DMT2 inducida. El autor señaló que los resultados *in vivo* indicaron que los diferentes extractos óseos son beneficiosos contra la DMT2.

Algehainy *et al.*, en 2023²⁹ concluyeron que el extracto bovino fue el más bioactivo, en comparación con los extractos de huesos de oveja, cabra y pollo. Los autores señalaron que el uso de extracto de hueso como ingrediente en la dieta podría resultar en la creación de una técnica simple, no invasiva, económica y confiable para posibles mejoras en la nutrición, masa muscular y ósea, y algunos parámetros metabólicos de pacientes diabéticos. Sin embargo, enfatizan que se necesita más investigación para determinar la biodisponibilidad de estos nutrientes.

Composición del extracto de hueso

Según Richter en 2023⁴², los huesos animales son ricos en vitaminas y minerales necesarios

para el desarrollo y fortalecimiento de los huesos. La médula ósea aporta vitaminas A y B, y minerales como zinc, hierro, calcio y selenio. Todas estas partes también contienen proteínas como la osteocalcina y el colágeno, que se transforma en gelatina al cocinarse, y contienen varios aminoácidos importantes. A continuación, discutiremos algunos de ellos.

Osteocalcina

La osteocalcina se encuentra en el extracto óseo y se extrae de huesos de cerdo crudos y cocidos mediante separaciones alcalinas⁴⁰. Ulrich *et al.*, en 1987⁴³ afirmaron la prevalencia de osteocalcina extraída del hueso, incluyendo su composición de ácido gammacarboxiglutámico (responsable de la unión del calcio) y su actividad antigénica tras varios días de cocción a 120 °C.

La osteocalcina (OC) es una proteína no colágena derivada del hueso, dependiente de la vitamina K, que se secreta en la etapa tardía de la diferenciación de los osteoblastos. Funciona como una hormona que regula el metabolismo energético y es producida exclusivamente por los osteoblastos. Además, en varios estudios, se la puede considerar no solo como un secretagogo de insulina, sino también como un regulador de la homeostasis de la glucosa de forma independiente de la insulina⁴⁴.

La osteocalcina está formada por 49 aminoácidos con un peso molecular de 58 kDa. Es la proteína ósea más abundante en el hueso; existe en dos formas: carboxilada (GlaOC) y no carboxilada (GluOC), pero solo la carboxilada parece tener una función endocrina^{40, 45, 46}.

Según Basurto-Acevedo *et al.*, en 2017⁴⁷, en un estudio transversal descriptivo en 122 hombres sanos mayores de 60 años. Se les determinó

glucosa, lípidos, insulina, adiponectina y OC. La densidad mineral ósea (DMO) se analizó por absorciometría de doble fotón. Los resultados reportados por los autores⁴⁷ indican que el 42,8% de la muestra presentó síndrome metabólico (SM); observándose una correlación negativa entre la concentración de OC y el índice de masa corporal (IMC) ($r = -0,226$, $p = 0,04$), circunferencia de cintura ($r = -0,261$, $p = 0,02$), glucosa ($r = -0,245$, $p = 0,03$), insulina ($r = -0,235$, $p = 0,03$) y HOMA-IR ($r = -0,211$, $p = 0,04$). Los pacientes con DMO disminuida mostraron una concentración significativamente mayor de OC en comparación con aquellos con DMO normal. La OC se asoció inversamente con el índice de masa corporal (IMC), la obesidad abdominal, la glucosa, la insulina y la resistencia a la insulina en hombres mayores de 60 años. Los autores confirman la conexión que existe entre el tejido óseo y el metabolismo.

Otros estudios también han demostrado una clara relación entre los niveles de osteocalcina, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Los estudios muestran que, en condiciones carboxiladas (GlaOC), la osteocalcina estimula la producción y secreción de insulina por las células β pancreáticas y la expresión de adiponectina en los adipocitos, lo que resulta en una mejoría de la intolerancia a la glucosa^{48,49}. Además, Tiwari *et al.*, en 2024⁵⁰ señalan que los niveles de osteocalcina se reducen significativamente en pacientes con DMT2 y los autores demostraron una correlación negativa de los niveles de OC con hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa en la sangre en ayunas (FBS por sus siglas en inglés; *Fasting Blood Sugar*) y resistencia a la insulina.

Colágeno

Es el componente principal del tejido conectivo (cartílago, tendones, hueso, piel y ligamentos). El

colágeno contiene 19 aminoácidos, caracterizados por un alto contenido de prolina y glicina, incluyendo hidroxiprolina, que no se encuentra en otras proteínas; así como por la ausencia de cisteína⁵¹.

La investigación de Astre *et al.*, en 2018⁵² mostró resistencia a la obesidad en ratones con diabetes inducida, alimentados con péptidos de colágeno de peces de aguas cálidas. Se observó una glicemia basal más baja y una disminución de las citocinas inflamatorias, lo que sugiere una posible mejor sensibilidad a la insulina en el grupo de ratones diabéticos. Estos resultados describen por primera vez el papel beneficioso de los péptidos de colágeno de peces de aguas cálidas en el contexto de enfermedades metabólicas. Sin embargo, es necesario completar este estudio para allanar el camino hacia su posible utilización en humanos con obesidad asociada.

Mas aún Bondarenko en 2019⁵³, reporta información sobre las interrelaciones entre el desarrollo de la diabetes y el metabolismo y la estructura del colágeno. A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los cambios de colágeno en la Diabetes Mellitus aún no están muy claros, la autora señala que el colágeno, mediante ciertos mecanismos, también puede regular la homeostasis de la glucosa, tanto directa como indirectamente. La autora⁵³ con sus estudios precisa sobre los cambios en la composición de aminoácidos del colágeno tipo I en huesos y piel con la diabetes señalando que el profundizar en la comprensión de las interrelaciones entre el metabolismo del colágeno y la diabetes permitiría optimizar los enfoques para superar las consecuencias de esta enfermedad mediadas por el colágeno.

Glicina

La glicina es el aminoácido neutro no esencial más pequeño, que representa un tercio del colágeno. Es un sustrato esencial para la síntesis de biomoléculas y compuestos, como proteínas, glutatión tripéptido y reacciones de desintoxicación, además de actuar como neurotransmisor. La glicina posee un amplio espectro de propiedades antiinflamatorias, citoprotectoras e inmunomoduladoras en trastornos metabólicos como la Diabetes⁵⁴⁻⁵⁷.

Se ha postulado que la glicina es un regulador del azúcar en sangre, controlando la gluconeogénesis y la producción de glucosa en el hígado^{58,59} y un estimulador de la secreción de una hormona intestinal que potencia el efecto de la insulina sobre la eliminación de glucosa de la circulación⁶⁰.

Previamente, los resultados de Alvarado-Vásquez *et al.*, en 2003⁶¹ ya sugirieron que la glicina y la taurina reducían las alteraciones inducidas por la hiperglucemia en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, probablemente debido a la inhibición de los procesos oxidativos.

Prolina

Este aminoácido aumenta la estabilidad del colágeno^{62,63}.

Glutamina

Aminoácido abundante en la sangre; que las células intestinales e inmunitarias utilizan como combustible energético. Jafari-Vayghan *et al.*, en 2020⁶⁴ concluyeron que el uso de glutamina como suplemento podría mejorar el control glucémico y los niveles de incretinas (GLP-1 y GIP) en la Diabetes Mellitus. Esto también fue confirmado

por la revisión de Zhao *et al.*, en 2024⁶⁵, quienes señalaron que el metabolismo de la Gln mostró una tendencia ascendente gradual en el ámbito de la diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios en el área para su certificación científica.

Glucosamina (GlcN)

Es un amino azúcar que forma el cartílago articular. Existe preocupación con respecto a la ingesta de glucosamina y el control de la glucosa, ya que se ha informado que las dosis habituales de GlcN podrían estar contraindicadas en personas con diabetes o prediabetes. Sin embargo, otro estudio⁶⁶ demostró que cualquier dosis oral de GlcN en sujetos sanos, personas con prediabetes o diabetes no afectó los niveles de glucemia en ayunas, el metabolismo de la glucosa ni la sensibilidad a la insulina.

Sulfato de Condroitina (GAG)

El sulfato de Condroitina es un amino azúcar necesario para la formación del cartílago articular. Debido a la tendencia al uso de glicosaminoglicanos sulfatados (GAG) en pacientes con osteoartritis, existe preocupación médica sobre sus posibles efectos tóxicos. Sin embargo, Scroggie *et al.*,⁶⁷ demostraron que la suplementación oral con glucosamina no produce alteraciones clínicamente significativas en el metabolismo de la glucosa en pacientes con DMT2.

Minerales

Según informes sobre el contenido de minerales óseos^{68,69}, existe el consenso que los minerales presentes en el extracto de hueso incluyen calcio, magnesio, hierro, cobre, fósforo, potasio, sodio, manganeso y zinc.

Según la base de datos 2024 del Departamento de Agricultura de EE. UU.⁷⁰, una porción de caldo de hueso de res comercial típico aporta aproximadamente: 40 calorías, 0 gramos de carbohidratos, 10 gramos de proteína, 0,5 gramos de grasa, 0 gramos de fibra, 0 gramos de azúcar y entre 200 y 400 miligramos de sodio o más. Una sola porción de caldo de hueso generalmente equivale a una taza estándar o 240 mililitros; sin embargo, algunas personas pueden beber más o menos, especialmente si el caldo se añade a otra comida. Ciertos tipos y marcas contienen mucho más sodio que otros. Por otro lado, existen varias preocupaciones respecto al consumo de extracto de hueso, como las cantidades de minerales extraídos y la presencia de metales pesados.

Con respecto a los minerales, la importancia está en el riesgo de consumo de metales tóxicos, el estudio de Kosečková *et al.*, en 2024⁷¹, evaluó las fuentes potenciales de minerales en relación con su ingesta diaria de referencia, así como su riesgo de toxicidad para el cadmio (Cd) y el plomo (Pb). El objetivo principal de este estudio fue evaluar el contenido de Ca, Cd, cobre (Cu), Fe, K, Mg, sodio (Na) y Pb en diferentes tipos de caldos (de res, pescado, aves, cerdo y vegetales) típicos de la cocina checa. Una parte de las muestras fue preparada por los autores de este estudio según recetas checas, y la segunda se obtuvo de los comedores escolares checos donde los cocineros profesionales preparaban los caldos. Las concentraciones de Na en muestras de caldo fueron de 0,6 a 3,2 g/l, el amplio rango de los valores estuvo relacionado con el hecho de que algunos caldos eran salados o comerciales.

Los autores⁷¹ han señalado una variabilidad significativa en el contenido de los minerales investigados. Los resultados muestran que el alto contenido de minerales tóxicos del caldo no alcanza ni el 5% de la ingesta diaria recomendada.

Por lo tanto, el consumo de caldos presenta un riesgo mínimo en cuanto a la presencia de Cd y Pb. Sin embargo, solo pequeñas cantidades de estos nutrientes, menos del 5% del valor diario, llegan al caldo⁷¹.

Otro mineral considerado un problema de salud pública es el sodio (Na); el consumo excesivo de sal (cloruro de sodio) sigue siendo un problema y es el objetivo principal de muchas organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷².

La Base de Datos Nacional de Nutrientes para el Legado de Referencia Estándar del USDA 2018⁷³, reporta que 1 taza (8 onzas líquidas) de sopa, caldo de res, consomé o consomé, preparada con el mismo volumen de agua, tiene un contenido de sodio (Na) de 636 mg. La ingesta máxima recomendada es de 5 gramos/día⁷⁴. Por otro lado, se ha señalado⁷⁵ que el nivel típico de sodio presente en productos comerciales es de hasta 714 mg de sodio/100 ml de caldo, pero está por debajo del nivel en el que la sal es un irritante oral (> 0,4 M o aproximadamente 900 mg de Na/100 ml). El extracto de hueso natural no debe contener cloruro de sodio añadido para ser un alimento funcional.

IMPACTO DEL EXTRACTO DE HUESO EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Dado que el estrés oxidativo está estrechamente relacionado con la diabetes, una de las posibles estrategias para prevenir y tratar la diabetes es reducir sus niveles. Sin embargo, se requieren técnicas de producción emergentes y dilucidación de posibles propiedades beneficiosas para la salud de los péptidos bioactivos derivados de proteínas vegetales y animales y de más ensayos

clínicos para validar los hallazgos de los estudios in vitro y confirmar la eficacia de estos péptidos para sus aplicaciones^{76,77}.

Sottero *et al.*, en 2015⁷⁸, postularon que los péptidos bioactivos podrían utilizarse en la prevención y el manejo de la DMT2 a través de la elaboración de alimentos funcionales o suplementos nutracéuticos. Diversos estudios han reportado que algunos péptidos bioactivos tienen una doble función antioxidante e hipoglucemiante, como los péptidos de origen marino, levadura, leche y huevo, y los del extracto de hueso.

A pesar del historial de efectos positivos del extracto de hueso en el control del deterioro inmunitario, la intolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina existe muy poca investigación científica sobre su uso terapéutico. Hace apenas unos años que se empezó a estudiar científicamente su efecto curativo en la DMT2.

Zhu *et al.*, en 2010⁷⁹, estudiaron los efectos de los péptidos de colágeno marino hidrolizado de pescado en pacientes chinos con diabetes tipo 2. Los autores demostraron que el tratamiento con péptidos de colágeno marino mejoró el metabolismo de la glucosa y los lípidos en pacientes diabéticos. El estudio se realizó en 100 pacientes diabéticos chinos alimentados con 13 g adicionales de péptidos de colágeno marino al día durante 3 meses, utilizando un grupo de 50 pacientes sanos como control. Se midieron los niveles séricos de proteína C reactiva de ultra sensibilidad (PCR-us), óxido nítrico (NO), bradicinina, prostaciclina (PGI2) y adipocinas. Los resultados mostraron una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FPG; *Fasting Plasma Glucose*), hemoglobina glucosilada humana A1c (GHbA1c),

insulina en sangre en ayunas, triglicéridos totales, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y ácidos grasos libres en los pacientes diabéticos. Curiosamente, se detectaron niveles significativamente disminuidos de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y NO, pero niveles aumentados de bradicinina, PGI2 y adiponectina en pacientes con DMT2 tratados con péptidos de colágeno marino ($p < 0,01$), en comparación con sus valores basales o los niveles en los controles de pacientes.

Ulteriormente en 2017, Zhu, *et al.*⁸⁰ investigaron el uso de péptidos de colágeno marino (MCP) en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina utilizando un modelo de rata con DMT2. Los autores concluyeron que dosis medias y altas de MCP ($\geq 4,5$ g/kg/día) mejoraron el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratas con DMT2. Estos efectos beneficiosos de los MCP podrían estar mediados por la disminución del estrés oxidativo y la inflamación, así como por la sobreexpresión de la actividad de GLUT4 y PPAR- α .

Los estudios de Andrade Gaspardi, *et al.* en 2022⁸¹ tuvieron como objetivo caracterizar y evaluar las diferencias in vitro del potencial biológico de los hidrolizados de colágeno comerciales de bovino, pescado y porcino en cuanto a su actividad antioxidante e hipoglucemiante. A partir de sus resultados, los autores proponen una nueva aplicación para los hidrolizados de colágeno con actividad hipoglucemiante y antioxidante. Sin embargo, los autores señalan la necesidad de estudios futuros sobre los beneficios adicionales derivados del consumo de péptidos de colágeno para la prevención de complicaciones del envejecimiento o condiciones hiperglucémicas, como las observadas en enfermedades crónicas como la DMT2.

En 2023, Algehainy *et al.*²⁹ estudiaron la composición nutricional, así como el posible efecto terapéutico sobre la regresión de la DMT2 en ratas albinas, a partir de extractos de hueso de fémur de diferentes animales (bovino, pollo, oveja y cabra). Los datos *in vivo* indicaron una mejora considerable de la DMT2 en ratas alimentadas con extracto de hueso, observados en los niveles séricos más bajos del perfil lipídico (TL, TG, TC, HDL-C), el índice de enfermedad hepática (ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALP: fosfatasa alcalina, bilirrubina), marcadores de función renal (creatinina, urea) y marcadores proinflamatorios (interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α), molécula de adhesión intercelular soluble-1 [sICAM-1] y malondialdehído [MDA]). Los autores concluyeron que esta investigación podría resultar en la creación de un método simple, no invasivo, de bajo costo, confiable y de aplicación terapéutica temprana para el control de la DMT2.

La investigación de Satheesh y Pari en 2004⁸² y Farimani *et al.*, en 2015⁸³ describe la forma de sensibilización a la insulina a través de GluOC cuando se utiliza resveratrol, clorhidrato de metformina y extractos de *Boerhavia diffusa* L. en ratas con diabetes inducida. Los autores informan que la hiperglucemia promueve la liberación de

radicales de oxígeno que reducen el potencial antioxidante en el cuerpo y dañan las células β pancreáticas. Las células β son las células de los islotes de Langerhans en el páncreas que producen insulina. El transportador GLUT-4 se expresa específicamente en dos tejidos sensibles a la insulina, es decir, el tejido adiposo y el músculo esquelético, y es esencial para la captación de glucosa. La resistencia a la insulina se debe al transporte deficiente de glucosa por defectos en la translocación de GLUT-4 mediada por insulina. Dado que el tejido adiposo es un órgano sensible a la insulina, la resistencia a la insulina, resulta en una transferencia deficiente de GLUT-4 en vesículas que afecta la captación de glucosa por los adipocitos.

A pesar de que el extracto óseo se ha utilizado desde hace mucho tiempo, existe poca investigación científica al respecto de su uso y su impacto en diferentes enfermedades. Esta revisión comienza con las recomendaciones nutricionales para pacientes diabéticos y el uso de polímeros bioactivos extraídos del colágeno óseo de diferentes orígenes, así como su impacto en el control y la prevención, para llamar la atención de las diferentes organizaciones involucradas y los consumidores. La Tabla 1 resume la escasa información disponible en la literatura sobre el tema.

Tabla 1. Resume la escasa información disponible en la literatura sobre el tema.

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS	LIMITACIONES
Fang ⁸⁴	Correlación de los nutrientes dietéticos con la diabetes tipo 2	207 pacientes con DMT2 215 pacientes saludables	Un patrón alimentario rico en grasas y sal mostró un mayor riesgo de padecer DMT2.	1. Los mecanismos patogénicos aún requieren elucidación completa para proporcionar orientación para la prevención y el tratamiento de enfermedades.
Landgraf ⁸⁵	Recomendaciones nutricionales	Revisión de literatura	Recomendaciones de ingesta diaria de proteínas a pacientes con DMT2 y con insuficiencia renal	2. Se necesitan estudios sobre estos péptidos para que se puedan demostrar sus propiedades beneficiosas para la salud.

Tabla 1. Resume la escasa información disponible en la literatura sobre el tema (cont.)

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS	LIMITACIONES
Sottero ⁷⁸ Patil ⁸⁶ Antony ⁷⁶ Elisha ⁷⁷	Elaboración y uso de péptidos en la prevención y manejo de DMT2	Revisión de literatura	Reduction of the oxidative stress and impact in the prevention and control of Type 2 diabetes	3. Es necesario realizar más ensayos en humanos utilizando extracto de hueso en la dieta de pacientes diabéticos.
Zhu ⁷⁹	Efectos de péptidos de colágeno de pescado en pacientes con DMT2	100 pacientes con DM 50 pacientes saludables	Niveles reducidos de marcadores de síntomas diabéticos	
Zhu ⁸⁰	Uso de péptidos de colágeno marino (MCP) en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina	Ratas con diabetes inducida	Mejoras del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.	
Andrade ⁸¹	Efecto de hidrolizados de colágeno comerciales sobre las actividades hipoglucémicas.	In vitro sobre enzimas pancreáticas/ensayos de ORAC y ABTS	Una aplicación de los hidrolizados de colágeno como actividad hipoglucemiente/antioxidante.	
Algehainy ²⁹	Composición nutricional y efecto terapéutico de extractos de hueso de fémur de diferentes animales (bovino, pollo, oveja y cabra) en ratas albinas diabéticas.	STZratas con diabetes inducida	Creación de un método sencillo, no invasivo, de bajo coste, fiable y de aplicación terapéutica temprana para el control de la DMT2	
Tiwari ⁵⁰	Relación entre los niveles circulantes de osteocalcina con los parámetros de control glucémico y la resistencia a la insulina en pacientes con DMT2	234 sujetos/117 T2DM pacientes	Este estudio muestra que los niveles de osteocalcina se reducen significativamente en pacientes con DMT2 y demuestran una correlación negativa con HbA1c, FBS y resistencia a la insulina.	

CONCLUSIÓN

Existe consenso en que el estado nutricional es un componente crítico y a menudo descuidado en los pacientes con diabetes y su importancia radica en el manejo nutricional de la diabetes para controlar sus síntomas. En este contexto el extracto de caldo de hueso es una opción sencilla, no invasivo, de bajo coste, fiable y de aplicación dietética temprana para ayudar en el control de la DMT2. Sin embargo, se necesitan más estudios sobre el extracto de carne y sus nutrientes y realizar más ensayos de intervención utilizando extracto de hueso en la dieta de pacientes diabéticos para que se pueda demostrar sus propiedades beneficiosas para la salud.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grammaticos PC, Diamantis A. Useful known and unknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus. *Hell J Nucl Med.* 2008;11(1):2-4.
2. Craig ME, Andrew Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2010; 10(Suppl. 12):3-12.
3. Goldenberg R, Punthakee Z. 2013. Classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can. J. Diabetes.* 2013; 37: S8eS11.
4. Shivashankar M, Mani T. A brief overview of diabetes. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011; 3(Suppl 4): 22-27.
5. Ahmed AM. Historia de la diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002;23(4):373-378.
6. Suresh Lal B. Chapter-5. Diabetes: Causes, symptoms and treatments. In: *Public Health Environment and Social Issues in India*: Publisher: Serials Publications. 2016.
7. American Diabetes Association (ADA). Position of the academy of nutrition and dietetics: Use of nutritive and non-nutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2012; 1112:739-758.
8. American Diabetes Association (ADA). Eating Patterns and Meal Planning. 2017. Available from: www.diabetes.org.
9. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huanga Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.* *DRCP.* 2018; 138: 271-281.
10. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37(Supplement 1): S81-S90.
11. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025; 48(Supplement_1): S27-S49.
12. Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? Tema Pediátrico. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 2008. pp., 306-324.
13. Delli AJ, Lernmark A. Chapter 41-Autoimmune (Type 1) Diabetes, In: *The Autoimmune Diseases* 5th Edition, Academic Press, 2014. pp 575-586.
14. Shouip HA. *Diabetes Mellitus: Signs and Symptoms.* Sinai University Press, North Sinai.2014.
15. Burrack AL, Martinov T, Fife BT. Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8: 343.
16. Abdel-fattah M, Rizk DEE. Diabetes mellitus and female urinary incontinence: a time for change. *IUJ,* 2012;23:1481-1482.
17. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med. J.* 2012;27(4):269-273.
18. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 8(4):228-36.

19. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *RDS*. 2012; 9(1): 6–22.
20. Asif M. 2014. The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J Educ Health Promot*. 2021; 21(3):1.
21. Carvajal Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med. leg. Costa Rica*. 2017; 34(1): ISSN 1409-0015.
22. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. 2018-Clinical Practice Guidelines Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can. J. Diabetes*. 2018; 42(Suppl 1): S10–S15.
23. OPS/WHO. Diabetes, [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
24. Johnston CA, Stevens B, Foreyt JP. The role of the low-calories sweeteners in diabetes. *US Endocrinol*. 2013; 9:13-21.
25. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
26. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
27. IDF International Diabetes Federation Atlas. 11^a ed. 2025. [Internet]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
28. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019;157:107843.
29. Algehainy NA, Mohamed EM, Aly HF, Younis EA, Altemani FH, Alanazi MA, et al. Nutritional Composition and Anti-Type 2 Diabetes Mellitus Potential of Femur Bone Extracts from Bovine, Chicken, Sheep, and Goat: Phytochemical and In Vivo Studies. *Nutrients*, 2023; 15(18):4037.
30. OPS/WHO Organización Panamericana de la Salud/organización Mundial de la Salud. Noticias, NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2024. [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/14-11-2024-ante-aumento-numero-casos-todo-mundo-que-se-han-cuadruplicado-ultimos-decenios>
31. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Therapy*. 2021; 12(1):71-86.
32. Rizzoli R, Chevalley T. Nutrition and Osteoporosis Prevention. *Curr Osteoporos Rep*. 2024; 22:515–522.
33. Seki Y, Chiba R, Ohkuma M, Miyakawa Y, Karakida T. Hyaluronan and chondroitin sulfate in chicken-vegetable bone broth delay osteoporosis progression. *J Food Sci*. 2024; 89:1791-1803.
34. Chotechuang N, Lokkhumue M, Deetae P. Effect of temperature and time on free amino acid profile in Thai chicken bone soup stock preparation. *TJPS*. 2018; 42: (3).
35. Chimegee N, Dashmaa D. The daily value of micronutrients in newly produced beef and horse concentrated bone broths. *MJAS*. 2018; 23(01).
36. Saint-Germain C. The production of bone broth: A study in nutritional exploitation. *Anthr. Zool*. 1997; 25(26):153-156.
37. Kwak K, Cho J, Son C. Study on chronic fatigue syndrome from oriental medicine point of view. *J. Int. Korean Med*. 2008; 29(4), 962-969.
38. Siebecker A. Traditional bone broth in modern health and disease. *Townsend Letter*, 2005; 259/260, 74–81.
39. Morell S, Daniel K. Nourishing broth: An old-fashioned remedy for the modern world. *Grand Central Life & Style*, Hachette Book Group. 2014.
40. Mizokami A, Wang DG, Tanaka M, Gao J, Takeuchi H, Matsui T, et al. An extract from pork bones containing osteocalcin improves glucose metabolism in mice by oral administration. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2016; 80(11):1-8.
41. Ke L, Wang H, Gao G, Rao P, He L, Zhou J. Direct interaction of food derived colloidal micro/nano-particles with oral macrophages. *NPJ Sci Food*, 2017;1-9.
42. Richter A. Nutrition-Written by Kayla McDonnell, RD-Updated on October 24, 2023. [Internet]. Disponible en: <https://www.healthline.com/nutrition/bone-broth#recipe>
43. Ulrich MMW, Perizonius WRK, Spoor CF, Sandberg P, Vermeer C. Extraction of Ulrich MMW, Perizonius WRK, Spoor CF, Sandberg P., Vermeer C. 1987. Extraction of osteocalcin from fossil bones and teeth. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1987; 149(2):712-719.

44. Karsenty G. Annual Review of Nutrition Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. *Annu. Rev. Nutr.* 2023;43:55-71.

45. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol.* 2013; 228(6):1149-53.

46. Brown JP, Don-Wauchope A, Douville P, Albert C, Vasikaran SD. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin. Biochem.* 2022;109-110: 1-10.

47. Basurto-Acevedo L, Saucedo-García R, Vázquez-Martínez A, Cruz-García M, Valle-Hernández MM, Rosales-Cruz E, et al. 2018. Relación entre la actividad ósea y el metabolismo en el adulto mayor. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro So.* 2018; 56(1):6-11.

48. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 Diabetes Mellitus. *Osteoporos Int.* 2011; 22:187-194.

49. Addai D, Zarkos J, Tolekova A. 2019. The bone hormones and their potential effects on glucose and energy metabolism. *Endocr. Regul.* 2019; 53(4):268-273.

50. Tiwari R, Singh S, Bajpai M, Verma N, Verma S. Impact of Osteocalcin on Glycemic Regulation and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Cureus*, 2024; 17;16(10):e71675.

51. Gauza-Włodarczyk M, Kubisz L, Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017; 104 (Part A):987-991.

52. Astre G, Deleruyelle S, Dortignac A, Bonnet C, Valet P, Dray C. Diet-induced obesity and associated disorders are prevented by natural bioactive type 1 fish collagen peptides (Naticol®) treatment. *JJ. Physiol. Biochem.* 2018; 74(4):647-654.

53. Bondarenko LB. Diabetes and Collagen: Interrelations. *AJMB.* 2019; 7(2):64-71.

54. Pérez-Torres I, Zuniga-Munoz A, Guarner-Lans V. 2017. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. *Mini Rev Med Chem.* 2017;17(1):15-32.

55. Adeva-Andany M, Souto-Adeva G, Ameneiros-Rodríguez E, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Domínguez-Montero A. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. *J. Amino Acids.* 2018; 50, 11-27.

56. Imenshahidi M, Hossenzadeh H. Effects of glycine on metabolic syndrome components: a review. *J. Endocrinol. Invest.* 2022; 45, 927-939.

57. Wang B, Song X, Zhang X, Li Y, Xu M, et al. Harnessing the benefits of glycine supplementation for improved pancreatic microcirculation in type 1 diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2024; 151:104617.

58. Ruiz-Ramírez A, Ortiz-Balderas E, Cardozo-Saldaña G, Diaz-Diaz E, El-Hafidi M. Glycine restores glutathione and protects against oxidative stress in vascular tissue from sucrose-fed rats. *Clin Sci (Lond).* 2014; 1;126(1):19-29.

59. El-Hafidi M, Franco M, Ramírez AR, Sosa JS, Flores JAP, Acosta OL, et al. Glycine Increases Insulin Sensitivity and Glutathione Biosynthesis and Protects against Oxidative Stress in a Model of Sucrose-Induced Insulin Resistance. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 21:2101562.

60. Gannon MC, Nuttall JA, Nuttall FQ. The metabolic response to ingested glycine. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(6):1302-7.

61. Alvarado-Vásquez N, Zamudio P, Cerón E, Vanda B, Zenteno E, Carvajal-Sandoval G. Effect of glycine in streptozotocin-induced diabetic rats. *CBPC,* 2003; 134 (4): 521-527.

62. Persikov AV, Ramshaw JAM, Brodsky B. Prediction of collagen stability from amino acid sequence*, *J. Biol. Chem.*, 2005; 280(19):19343-19349.

63. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry,* 2009; 78:929-58.

64. Jafari-Vayghan H, Varshosaz, P, Hajizadeh-Sharafabad F, Hamid Reza R, Mahdi A, OmidMohammadet T-R, et al. A comprehensive insight into the effect of glutamine supplementation on metabolic variables in diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Metab (Lond).* 2020; 17:80.

65. Zhao M, Wang K, Lin R, Mu F, Cui J, Tao X, et al. Influence of glutamine metabolism on diabetes Development: A scientometric review. *Heliyon,* 2024; 10(4):e25258.

66. Simon RR, Marks V, Leeds A, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine uses and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 7;27(1):14-27.

67. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2023; 163(13):1587-1590.

68. Reznikov N, Bilton M, Lari L, Stevens MM, Kröger R. Fractal-like hierarchical organization of bone begins at the nanoscale. *J Sci.* 2018;360:eaao2189.

69. Grandfeld K, Vuong V, Schwarcz HP. Ultrastructure of Bone: Hierarchical Features from Nanometer to Micrometer Scale Revealed in Focused Ion Beam Sections in the TEM. *Calcif. Tissue Int.* 2018;103: 606-616.

70. U.S. Department of Agriculture. 2024. FoodData Central USDA's comprehensive source of food composition data with multiple distinct data types. [Internet]. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/>

71. Kosečková P, Zvěřina O, Letková K. Nutritional insights into broths in relation to elemental composition. *Eur. Food Res. Technol.* 2014; 250:2545-2551.

72. World Health Organization (WHO). Salt reduction. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/salt-reduction>

73. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Legacy. 2018. Nutrients: Sodium.

74. World Health Organization (WHO). Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization. 2012.

75. Giguère J-F, Pelletier S-C, Doré M, Gallani M-C. Measurement properties of an assay measuring supra threshold intensity and acceptability for chicken broth containing different amounts of sodium chloride. *Braz. J. Food Technol.* 2023; 26, e2022127.

76. Antony P, Vijayan R. Bioactive Peptides as Potential Nutraceuticals for Diabetes Therapy: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16):9059.

77. Elisha C, Bhagwat P, Pillai S. Emerging production techniques and potential health promoting properties of plant and animal protein-derived bioactive peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;1-30.

78. Sottero B, Gargiulo S, Russo I, Barale C, Poli G, Cavalot F. Postprandial Dysmetabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Med. Res. Rev.* 2015; 35:968-1031.

79. Zhu CF, Li GZ, Peng HB, Zhang F, Chen Y, Li Y. Therapeutic effects of marine collagen peptides on Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and primary hypertension. *AJMS.* 2010; 340(5):360-6.

80. Zhu C, Zhang W, Mu B, Zhang F, Lai N, Zhou J et al. Effects of marine collagen peptides on glucose metabolism and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *AJMS.* 2017; 54(8):2260-2269.

81. Andrade Gaspardi AL, Da Silva DC, Saboia Ponte LG, Galland F, Nunes da Silva VS, Moreira Simabuco F, et al. In vitro inhibition of glucose gastro-intestinal enzymes and antioxidant activity of hydrolyzed collagen peptides from different species. *J. Food Biochem.* 2022; 46:e14383.

82. Satheesh MA, Pari L. Antioxidant effect of Boerhavia diffusa L. in tissues of alloxan induced diabetic rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2024; 42(10): 989-992.

83. Farimani AR, Saidijam M., Goodarzi MT, Azari RY, Asadi S, Zarei S, et al. Effect of Resveratrol Supplementation on the SNARE Proteins Expression in Adipose Tissue of Stroptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats. *ran. J. Med. Sci.* 2015; 40(3): 248-255.

84. Fang M, Hu Z-F, Feng L-J. Association between dietary pattern and the risk of type 2 diabetes mellitus in Zhejiang Province, China: A case control study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2020; 29(4):821-826.

85. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Klein H, et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2024; 132(07): 340-388.

86. Patil P, Mandal S, Tomar SK, Anand S. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *Eur. J. Nutr.* 2015; 54(6):863-80.

Recibido: 10/12/2024

Aceptado: 30/12/2024

USO DE LA ABLACIÓN POR MICROONDAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Gestne Aure¹ 

Resumen

La ablación por microondas (AMO) se ha aplicado como terapia térmica guiada por imagen para reducir el volumen de los nódulos tiroideos y ayudar a aliviar los síntomas de compresión y las preocupaciones estéticas. Es una estrategia terapéutica para el carcinoma papilar de bajo riesgo. Esta técnica permite una mayor área de ablación en menos tiempo, logrando la destrucción completa del tumor, y es posible gracias a un tratamiento rápido con anestesia local. Es eficaz y segura, con menos complicaciones y tiempos de hospitalización más cortos en comparación con la cirugía. El aprendizaje automático y los modelos computacionales son útiles en los procedimientos de ablación térmica, y algunos investigadores han incorporado inteligencia artificial (IA) en sus modelos para predecir mejores resultados, pero se espera más investigación en esta área. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 186-193.*

Palabras clave: Ablación, microondas, nódulos tiroideos.

USE OF MICROWAVE ABLATION IN THE TREATMENT OF THYROID NODULES

Abstract

Microwave ablation (MWA) has been applied as an image-guided thermal therapy to reduce the volume of thyroid nodules and helps relieve symptoms of compression and aesthetic concerns. It is a therapeutic strategy for low-risk papillary carcinoma. It is a technique that allows for a larger ablation area in less time, producing complete tumor destruction, and is possible since it is a rapid treatment with local anesthesia. It is effective and safe, with fewer complications and shorter hospitalization times compared to surgery. Machine learning and computational models are useful in thermal ablation procedures, and some researchers have incorporated Artificial Intelligence (AI) into their models to predict better outcomes, but more research in this area is awaited. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 186-193.*

Keywords: Ablation, microwaves, thyroid nodules.

INTRODUCCIÓN

Las microondas son una forma de radiación electromagnética, la aplicación de la energía de microondas en medicina se ha constituido en un área de gran interés desde 1980 cuando fue utilizado en el tratamiento del cáncer. La

energía de microondas es una forma de radiación electromagnética con frecuencias que van desde 300 MHz a 300 GHz. La frecuencia más común es de aproximadamente 2,45 GHz, dentro de la banda de radio industrial, científica y médica. En los últimos años, la energía de microondas ha sido utilizada en la industria de la salud para diversos

¹Centro Médico Docente La Trinidad, Servicio de Endocrinología. Correo electrónico: gestneaire@gmail.com



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

fines, especialmente con frecuencias distintas de 2,45 GHz. Como la energía de microondas es una forma de radiación no ionizante, no altera la estructura molecular del tejido biológico y tiene importantes aplicaciones biomédicas¹.

La ablación térmica por microondas es considerada un fenómeno biológico que se consigue al aplicar energía a través de ondas de origen electromagnético a moléculas que en el caso de la medicina pertenecen a un tejido vivo, es decir la técnica de ablación por microondas (MWA) es una técnica mínimamente invasiva que produce necrosis del tejido tisular usando calor²⁻⁴, esta técnica ha sido utilizada históricamente para el tratamiento de tumores hepatocelulares².

El principio de esta técnica se fundamenta en la agitación de las moléculas de agua por ondas electromagnéticas que dan como resultado una necrosis por coagulación en las áreas sometidas al proceso de ablación, la ventaja de esta técnica sobre la radiofrecuencia es que permite una ablación mayor de la zona a tratar, se puede usar en nódulos que miden más de 40 mm, con una completa destrucción del tumor en un menor tiempo requerido⁵.

Hay interacciones térmicas y no térmicas de la energía de microondas, los efectos de este tipo de energía están representados por la emisión continua de energía que hace que la vibración de los electrones y los iones oscilen en un campo eléctrico cambiante que aumenta la temperatura en el tejido biológico⁶. El Dr. Jocelyn Paré fue uno de los destacados investigadores y líder mundial en el campo de tecnologías innovadoras de microondas en su interés y conocimiento en el uso de radiación electromagnética lo llevaron a ser el principal inventor de la familia de tecnologías de Procesos Asistidos por Microondas con aplicaciones en diferentes áreas⁷.

Las interacciones no térmicas de la energía de microondas en el campo de la medicina son utilizadas para diagnóstico de enfermedades a través de estudios de imagen y en el laboratorio para diagnóstico molecular ya que permite lisar y extraer ADN⁸. En la actualidad la ablación de nódulos tiroideos con el uso de microondas constituye un nuevo enfoque en el tratamiento de esta enfermedad teniendo como objetivo la reducción del volumen de los nódulos para mejorar síntomas de compresión tiroidea, esta técnica ya ha sido utilizada en el tratamiento de tumores malignos localizados en hígado, pulmón y riñones.

1. NÓDULOS TIROIDEOS Y TÉCNICA DE ABLACIÓN POR MICROONDAS

Los nódulos tiroideos (NT) son comunes en la población general. Si tomamos en cuenta la prevalencia de nódulos tiroideos encontrados durante la palpación en el examen físico esta puede estar entre 4 a 5 %, pero en los estudios⁹ de ecografía y autopsia la prevalencia puede aumentar hasta 50 a 67 %.

La ecografía es el estudio preferido para evaluar NT. Con la utilización de transductores de alta frecuencia y resolución, la ecografía puede caracterizar la estructura de glándula y los nódulos subyacentes de manera eficaz permitiendo que las características observadas puedan ser utilizadas para estratificar el riesgo de nódulos en forma individual y así guiar la selección o el tratamiento a seguir. La ecografía define la ubicación anatómica de los nódulos dentro de la glándula tiroides y proporciona mediciones de nódulos en tres dimensiones, lo cual es importante para determinar el crecimiento de los mismos. La ecografía también permite

determinar la homogeneidad del parénquima tiroideo que puede ser heterogéneo en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune o tiroiditis⁹.

La mayoría de los NT son asintomáticos y no causan disfunción tiroidea, una vez que son diagnosticados se recomienda seguimiento clínico para los NT asintomáticos no funcionantes benignos. Los síntomas atribuibles a la compresión de estructuras adyacentes por los nódulos ubicados en la tiroides incluyen disfagia, sensación de globo, disfonía y disnea, los tratamientos médicos tienen un valor limitado en la resolución de los síntomas de compresión y problemas estéticos. La cirugía en enfermedades tiroideas nodulares suele preferirse en pacientes con síntomas compresivos, en presencia de cáncer de tiroides y en los casos seleccionados con hipertiroidismo. Una de las prioridades más importantes en el seguimiento y tratamiento de los NT es proteger a los pacientes de una cirugía innecesaria¹⁰.

La MWA se ha ido aplicando como una nueva terapia de ablación térmica guiada por imagen que ayuda a aliviar los síntomas de compresión y/o problemas estéticos del nódulo⁵. Las técnicas de ablación de nódulos tiroideos benignos por MWA, con laser o con radiofrecuencia constituyen tratamientos novedosos en tratamiento de nódulos tiroideos¹¹.

El principio de MWA busca apuntar al tumor sólido guiado por ultrasonido en tiempo real, para esto se utiliza una aguja de ablación percutánea en la lesión, se produce gran calentamiento local por las microondas en un tiempo corto, el tumor se coagula y se necrosa instantáneamente debido a las altas temperaturas. Las altas temperaturas causan daño transmural en los vasos sanguíneos, lo que activa una respuesta autoinmune. Esto

lleva a una degradación y absorción del tejido necrótico, reduciendo y eliminando el tumor. Aunque la MWA se ha usado mucho en nódulos tiroideos benignos, no hay consenso sobre su valor clínico a largo plazo¹².

En el 2020 fue publicada la Guía de práctica Clínica de la Asociación Europea para el uso de ablación guiada por imágenes en nódulos tiroideos benignos, en esta guía se establece que la ablación térmica guiada por imágenes debe considerarse como una alternativa rentable a el tratamiento quirúrgico sobre todo en pacientes adultos con nódulos benignos que puedan causar compresión y/o problemas estéticos y que rechazan la cirugía, en estos casos la ablación por microondas constituye una alternativa nueva que puede superar las limitaciones de la ablación por radiofrecuencia¹³.

2. EFICACIA SEGÚN EL TIPO DE NÓDULOS

En los diferentes estudios la eficacia de la técnica se consigue con una reducción mayor o igual al 50% del volumen del nódulo, mejoría estética del cuello y de los síntomas de compresión¹⁴.

La efectividad de MWA en nódulos sólidos está respaldada por evidencia limitada. Los estudios retrospectivos muestran una reducción del 74,6% al 90% en un año. Los metanálisis indican una reducción del 74% en 6 meses y del 89% en 12 meses. Sin embargo, los estudios prospectivos reportan solo una reducción del 40% y 29%¹³.

En nódulos quísticos se ha conseguido una reducción de 92% en 12 meses¹⁵ y los nódulos espongiformes tienen una reducción de 86%, similar a los quísticos¹⁴.

No se recomienda la técnica MWA para tratar nódulos autónomos benignos debido a la falta de estudios que demuestren su eficacia y seguridad, así como la baja probabilidad de restaurar la función tiroidea¹³.

La correlación entre el realce del nódulo y la eficacia de MWA aún no está establecida. Sin embargo, los nódulos con mayor realce muestran mejores resultados tras 12 meses del procedimiento comparados con los de menor realce. Esto podría deberse a que el realce refleja la microcirculación en el nódulo. Los nódulos con más realce tienen menos tejido fibroso e intersticial y más sangre con moléculas de agua. La mayor cantidad de agua contribuye a generar más calor rápidamente, mejorando la coagulación térmica. En resumen, los nódulos con mayor circulación responden mejor a la ablación¹⁶.

3. ABLACIÓN POR MICROONDAS Y CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

El carcinoma papilar de tiroides es el subtipo más frecuente de cáncer diferenciado de tiroides, representa el 85% de todos los cancer diferenciados de esta glándula y la tasa de mortalidad específica de la enfermedad es menos de 3%, 17 cuando las lesiones son menores de 10 mm son denominados microcarcinomas¹⁸.

La MWA se ha utilizado ampliamente no solo en el tratamiento de nódulos tiroideos benignos (NTB)¹⁹, sino también en cáncer papilar de tiroides sobre todo en microcarcinomas^{20,21}. La MWA se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo y tiene la ventaja de proporcionar un área de ablación más grande en un tiempo más corto y producir una

destrucción tumoral completa permitiendo que el tratamiento sea rápido y con anestesia local^{22,23}.

La RFA y la MWA han demostrado eficacia en reducir el volumen tumoral del carcinoma papilar. Estudios recientes indican que estos métodos podrían ser alternativas a la cirugía por sus altas tasas de supervivencia libre de enfermedad y bajas complicaciones. Se necesitan estudios prospectivos y a largo plazo, ya que la mayoría de los estudios actuales son retrospectivos y de corto plazo.

4. EFECTOS SECUNDARIOS

Esta técnica es eficaz y segura en términos de efectos secundarios, cosméticos, menos complicaciones y reducción de los días de hospitalización cuando se compara con la intervención quirúrgica²⁴. El seguimiento de los pacientes en los que se ha utilizado la técnica de microondas para ablación de nódulos tiroideos requiere evaluaciones al mes, a los tres y luego a los seis meses del procedimiento, durante la consulta se evalúan los síntomas, cambios producidos en la lesión y reducción del volumen observados por ecosonografía y pruebas de función tiroidea²⁵.

Al usar la técnica de MWA en el tratamiento de nódulos tiroideos es importante considerar los límites de la anatomía del cuello y las importantes estructuras críticas proximales, como la tráquea, los grandes vasos del esófago, los plexos nerviosos, los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides, esto requiere que el operador comprenda el mecanismo y tengan un intensivo entrenamiento para evitar complicaciones graves.

Aunque los efectos secundarios son poco, leves y en su mayoría transitorio es importante conocer que se puede presentar. Los efectos secundarios observados con el uso de esta técnica en la patología nodular de tiroides van desde lesiones localizadas en cuello como hematomas, edema, quemadura en piel hasta hipotiroidismo y cambios en la voz. La lesión nerviosa conocida como la complicación más grave fue descrita en 3,6% (8 de 222) de los pacientes descritos en el trabajo de Yue *et al.* quien además informó que hubo una recuperación espontánea dentro de los tres meses siguientes²⁶.

Se han descrito otras complicaciones como Síndrome de Horner leve con Ptosis palpebral y miosis, síntomas que desaparecen sin ningún tratamiento al igual que enfermedad de Graves que se ha presentado posterior al tratamiento ablativo²⁷.

5. RADIOFRECUENCIA Y MICROONDAS

La ablación por MWA utiliza ondas de mayor frecuencia que la radiofrecuencia (RFA) lo que permite aumento de temperatura a mayor velocidad en la zona expuesta pudiéndose también aplicar en zonas más pequeñas, pero como resultado del rápido aumento de la temperatura la carbonización del tumor puede ser más grave y bloquear la entrada de calor cuando esto ocurre disminuyendo el tiempo de exposición²⁷.

En comparación con RFA, tiene una mayor velocidad de aumento de temperatura y zonas de ablación más pequeñas. La reducción del tiempo de tratamiento puede ser más valiosa cuando se tratan tumores más grandes. La zona de ablación restringida podría ayudar a evitar lesiones en

estructuras críticas alrededor del tumor. Sin embargo, como resultado del rápido aumento de la temperatura, la carbonización del tumor puede ser más grave que en la RFA y puede bloquear la transmisión de calor²⁷.

Existen nódulos que no desaparecen por completo después de MWA, esto puede deberse a un retraso en el sistema inmunitario, ya que las células inmunes deben viajar al lugar de la ablación. Cuando se comparan los resultados de la MWA con los obtenidos con la ablación por radiofrecuencia en nódulos tiroideos benignos no hay una diferencia significativa en el estudio publicado por Yue y colaboradores²⁸, pero en el trabajo realizado por Chen *et al.* se consiguieron mejores resultados con la ablación por radiofrecuencia²⁹.

Una estrategia para lograr la ablación completa de todo el nódulo es aumentar el tiempo de ablación o el área de tratamiento, pero esto puede traer como consecuencia riesgo de dañar los tejidos sanos adyacentes. Un trabajo realizado por Jeong, *et al.*³⁰ se encontró que 33% de los nódulos requieren de 2 a 6 sesiones de ablación para completar el tratamiento, en otro trabajo realizado por Liu³¹ se encontró que los nódulos benignos necesitaron de 2 a 6 sesiones. Actualmente se recomienda que de 3 a 6 meses después del primer tratamiento es momento correcto para esperar repetir el procedimiento³².

Uno de los riesgos del uso de la ablación con MWA es pasar por alto que pueden existir pequeños focos de microcarcinomas que solo pueden observarse cuando se hace tiroidectomía en el estudio de anatomía patológica³³.

El estudio publicado por Deng, *et al.*³⁴ demostró una alta eficacia de MWA para el tratamiento de microcarcinoma papilar de tiroides durante un

periodo de seguimiento de 5 años, de 41 nódulos sometidos a ablación 40 de ellos (74,28%) presentaron ablación completa, y la recurrencia o metástasis no ocurrió en este tiempo.

Durante el proceso de ablación en microcarcinoma papilar, es importante colocar la punta de la antena de ablación en el borde de la lesión cerca del tejido normal para asegurar que el rango del área de ablación se puede expandir más allá de la que abarca el nódulo³⁴.

6. MICROONDAS Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

Los estudios han demostrado que MWA puede preservar la función tiroidea en pacientes incluso con ablación bilateral de nódulos tiroideos. Sin embargo, también se ha informado tiroiditis transitoria en algunos casos, con respecto a esto los resultados en los estudios publicados han sido contradictorios ya que algunos han descrito que esta técnica aplicada en nódulos tiroideos benignos puede dar lugar a elevación de anticuerpos tiroideos como los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPOAb), la tiroglobulina (TgAb) y el receptor de tirotropina (TRAb), mientras que otros estudio no han informado cambios significativos en TgAb y TPOAb. En la actualidad pocos estudios se han centrado en la función tiroidea y los cambios de anticuerpos después de MWA de nódulos tiroideos²¹.

7. USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA ABLACIÓN CON MICROONDAS

El desarrollo aprendizaje automático y los modelos computacionales son de gran utilidad

en la aplicación de procedimientos de ablación térmica, aunque han sido poco utilizados y hay poca información del uso de inteligencia artificial en la aplicación de esta para predecir resultados con el uso de la ablación de tejido por microondas algunos investigadores la han incorporado en sus modelos para poder predecir los resultados se necesitan mas investigación en esta área²¹.

CONCLUSIONES

- Las microondas son una forma de radiación electromagnética y la aplicación de la energía de microondas en medicina cada día adquiere mayor utilidad
- La ablación por microondas es una técnica novedosa en el tratamiento de nódulos tiroideos ya que esta técnica tiene ventajas cosméticas, menor complicación que la Tiroidectomía
- La ablación por microondas se ha utilizado no solo en el tratamiento de nódulos tiroideos benignos, sino también en cáncer papilar de tiroides sobre todo en microcarcinomas.
- Los estudios han demostrado que MWA puede preservar la función tiroidea en pacientes incluso con ablación bilateral de nódulos tiroideos.
- La recomendación de este tipo de técnicas requiere de estudios prospectivos y a largo plazo, ya que la mayoría de los estudios hasta ahora publicados son retrospectivos, descriptivos y con períodos cortos de observación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gartshore A, Kidd M, Joshi LT. Applications of microwave energy in medicine. *Biosensors*. 2021; 26;11(4):96.
2. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant Liver Tumors: Treatment with Percutaneous Microwave Ablation—Complications among Cohort of 1136 Patients. *Radiology*. 2009; 251(3):933-940.
3. Wolf F, Grand D, Machan J, DiPetrillo T, Mayo-Smith W, Dupuy D. Microwave Ablation of Lung Malignancies: Effectiveness, CT Findings, and Safety in 50 Patients. *Radiology*. 2008;247(3):871-879
4. Sainz Sánchez I, Lesta Margarita M, Latorre Tomey R, Guirola JA, De Gregorio MA. Tratamiento ablativo de nódulos tiroideos benignos mediante ablación por microondas y radiofrecuencia. *Intervencionismo*. 2019;19(2):67-76.
5. Feng B, Liang P, Cheng Z, Yu X, Yu J, Han Z et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(6):1031-1037.
6. Mumtaz, S.; Rana, JN; Choi, EH; Han, I. La radiación de microondas y el cerebro: mecanismos, estado actual y perspectivas futuras. En t. J. Mol. ciencia 2022, 23, 92880.
7. Paré, J. J., Bélanger, J. M., Cormier, G., Foucher, D., Thériault, A., Savoie, J. C., & Rochas, J. F. (2023). Microwave-assisted chemical ablation (MA-CA): a novel microwave-assisted tissue ablation procedure—preliminary assessment of efficiency. *Applied Sciences*. 13(12), 7177.
8. Gopalakrishnan K, Adhikari A, Pallipamu N, Singh M, Nusrat T, Gaddam S, Samaddar P, Rajagopal A, Cherukuri AS, Yadav A, Manga SS. Applications of Microwaves in Medicine Leveraging Artificial Intelligence: Future Perspectives. *Electronics*. 2023 23;12(5):1101.
9. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules. *Annual Review of Medicine*. 2022 27;73:517-28.
10. Erturk, M. S., Cekic, B., Celik, M., & Ucar, H. (2020). Microwave ablation of symptomatic benign thyroid nodules: Short- and long-term effects on thyroid function tests, thyroglobulin and thyroid autoantibodies. *Clinical Endocrinology*.
11. Mauri G, Pacella CM, Papini E, Solbiati L, Goldberg SN, Ahmed M, et al. Image-Guided Thyroid Ablation: Proposal for Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *Thyroid*. 2019;29(5):611-8
12. R. Wanqing Tang, Wenhui Sun, Xiaoyan Niu, Xufu Wang, Xinya Wang, Mingzhu Zhang, Rongling Wang, Wenbin Jiang, Danni Jiang, Cheng Zhao. (2022) Evaluating the safety and efficacy of microwave ablation in treatment of cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma compared to repeat surgery. *International Journal of Hyperthermia* 39:1, 813-821
13. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European thyroid association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *European thyroid journal*. 2020;9(4):172-85.
14. Vallejo EC, Hermosin A, Gargallo M, Villalba Á, Dáguer E, Flores J, Periñez J, Amorín J, Santos E. Multiple overlapping microwave ablation in benign thyroid nodule: a single-center 24-month study. *European Thyroid Journal*. 2023 1;12(1).
15. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. *Int J Hyperthermia*. 2018 ;34(5):644-52.
16. Fu, Q. Q., Kang, S., Wu, C. P., Wang, S. Y., Liu, Y. Y., Tian, J. W. A study on the efficacy of microwave ablation for benign thyroid nodules and related influencing factors. *International Journal of Hyperthermia*, 2021; 38(1), 1469-1475.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 Pautas de manejo de la American Thyroid Association para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado: Grupo de trabajo de pautas de la American Thyroid Association sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. *Tiroides*. 2016; 26(1):1-133.

18. Zafon C, Baena JA, Castellví J, Obiols G, Monroy G, Mesa J. Differences in the form of presentation between papillary microcarcinomas and papillary carcinomas of larger size. *J Thyroid Res.* 2011;6:39156.
19. Z. Cheng and P. Liang, "Advances in ultrasound-guided thermal ablation for symptomatic benign thyroid nodules," *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 29, no. 9, pp. 1123–1129, 2020.
20. Zheng L, Dou JP, Han ZY, Liu FY, Yu J, Cheng Z, et al. Microwave Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma with and without US-detected Capsule Invasion: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Radiology*. 2023;7:220661.
21. Zhen-Long Z, Wei Y, Cai-Hong L, Li-Li P, Li Y, Lu NC, Wu J, Ming-An Y. Changes in Thyroid Antibodies after Microwave Ablation of Thyroid Nodules. *International Journal of Endocrinology*. 2022;2022.
22. Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, Kuang M, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1983–1990.
23. Effect of variation of portal venous blood flow on radiofrequency and microwave ablations in a blood-perfused bovine liver model. *Radiology*. 2013;267(1):129–136.
24. Ding J, Wang D, Zhang W, Xu D, Wang W. Ultrasound-Guided Radiofrequency and Microwave Ablation for the Management of Patients With Benign Thyroid Nodules: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound Quarterly*. 2023 Mar 1;39(1):61–8.
25. Yang YL, Chen CZ, Zhang XH. Microwave ablation of benign thyroid nodules. *Future Oncology*. 2014 Jun;10(6):1007–14.
26. Yue W, Wang S, Wang B et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur. J. Radiol.* 82(1), e11–e16 (2013).
27. Baldwin CK, Natter MB, Patel KN, Hodak SP. Minimally Invasive Techniques for the Management of Thyroid Nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2022 Jun 1;51(2):323–49.
28. Yue WW, Wang SR, Lu F, Sun LP, Guo LH, et al. Radiofrequency ablation vs. Microwave ablation for patients with benign thyroid nodules: a propensity score matching study. *Endocrine* 55 (2017) 485–495.
29. Cheng Z, Che Y, Yu S, Wang S, Teng D, Xu H, et al. US-guided percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for benign thyroid nodules: a prospective multicenter study. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):9554.
30. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur. Radiol.* 2008; 18(6):1244–1250.
31. Liu LH, Yang BB, Liu Y, Wang JL, Wang DD, Ding HY, et al. "Factors related to the absorption rate of benign thyroid nodules after image-guided microwave ablation: a 3-year follow-up." *International Journal of Hyperthermia*. 2022; 39(1):8–14.
32. Cui T, Jin C, Jiao D, Teng D, Sui G. Safety and efficacy of microwave ablation for benign thyroid nodules and papillary thyroid microcarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2019 1;118:58–64.
33. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid* 2013; 23:1578–1582.
34. Deng-Ke Teng, Wen-Hui Li, Jia-Rui Du, Hui Wang, Dong-Yan Yang, Xiao-Li Wu. Effects of Microwave Ablation on Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Five-Year Follow-Up Report. *Thyroid*. 2020;1752–1758

Recibido: 16/09/2024

Aceptado: 21/10/2024

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Sobre la revista

La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, con ISSN-e: (En trámite), es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición cuatrimestral, fundada y editada en el 2023 por la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES). Recoge en sus páginas temas relacionados con la Educación en Salud y Ciencias de la Salud; divulgando artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial. Los idiomas admitidos son el español e inglés.

Frecuencia de publicación

Cuatrimestral, con 3 números al año, publicados al inicio de cada período: Enero-Abril, Mayo- Agosto y Septiembre-Diciembre. Además, con carácter extraordinario, se podrán publicar números especiales, de acuerdo con la consideración del comité editorial.

Política de acceso abierto

Esta revista es una revista de acceso abierto, lo que significa que todo el contenido está disponible de forma gratuita sin cargo para las personas o su institución bajo los términos que establece la licencia Creative Commons de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Por lo que los usuarios y usuarias pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o vincular los textos completos de los artículos, o utilizarlos para cualquier otro propósito legal, sin pedir permiso previo del editor/a o del autor/a. Esta definición de acceso abierto está de acuerdo con la Iniciativa

de Acceso Abierto de Budapest (*Budapest Open Access Initiative, BOAI*).

Derechos de autor/a

Los autores conservan los derechos patrimoniales (copyright) de las obras publicadas. Todos los contenidos se distribuyen bajo una licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 (CC BY 4.0).

Con esta licencia se permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear a partir del material para cualquier finalidad), siempre que se reconozca la autoría y la primera publicación en esta revista, se proporcione un enlace a la licencia y se indique si se han realizado cambios.

Este tipo de licencia facilita la libertad de reutilización y asegura que los contenidos de esta revista puedan ser utilizados para las necesidades de investigación.

Se permite a las autorías la reutilización de los trabajos publicados, es decir, se puede archivar el post-print (versión final PDF de la editorial). Además, se recomienda su depósito en redes sociales, en repositorios institucionales y públicos, en redes sociales científicas, en páginas web personales, blog, etc. Con estas acciones se favorece su circulación y difusión más temprana y con ello un posible aumento en su citación y alcance entre la comunidad académica.

Política de revisión por pares

Todos los artículos de investigación publicados

en esta revista serán sometidos a una rigurosa revisión por pares a doble ciego, basada en la selección inicial del editor, el arbitraje anónimo de revisores expertos e independientes y la consiguiente revisión por parte de las autorías del artículo cuando es necesario.

El equipo editorial asignará el artículo a un mínimo de dos expertos/as que revisarán el artículo y emitirán recomendaciones de mejora, así como un veredicto de aceptación o rechazo del artículo. Para la publicación definitiva se requerirá la valoración positiva de ambos. En caso de no tener una valoración positiva por las dos personas evaluadoras, se someterá a una tercera valoración. El resultado final conducirá a la aceptación del manuscrito, a la necesidad de introducir correcciones para reevaluar la posible aceptación del trabajo o al rechazo de su publicación en la revista.

El proceso de revisión se realizará de forma ciega, de tal manera que los/as expertos/as no sabrán de quién es el artículo, ni las autorías sabrán qué expertos han evaluado sus artículos.

Todos los revisores deberán seguir las siguientes pautas éticas:

- Solo aceptarán revisar manuscritos en los que tengan suficiente experiencia, comprometiéndose a realizarlos en los tiempos establecidos.
- Deberán ser objetivos y constructivos en su revisión, absteniéndose de hacer comentarios personales difamatorios o denigrantes.
- Tendrán que declarar sus potenciales conflictos de intereses; esto incluye cualquier relación con el autor o autora que pueda sesgar su revisión.
- Juzgarán a cada manuscrito por sus méritos, sin distinción de raza, religión, nacionalidad, sexo, antigüedad o afiliación institucional de los autores.

- Mantendrán la confidencialidad del proceso de revisión por pares.
- Proporcionarán un informe de revisión por pares constructivo, completo, comprobado y adecuadamente sustancial.
- Avisarán al editor o editora de la revista sobre cualquier similitud significativa entre el manuscrito en consideración y cualquier artículo publicado o manuscrito enviado del que tengan conocimiento.
- El Comité editorial, teniendo en cuenta todos los informes externos, será el que tome la decisión final sobre la publicación o rechazo de cada artículo y siempre comunicará dicha decisión a las autorías.

Política Antiplagio

Se les solicitará a los autores a no cometer plagio, definido este como apropiación de textos de otros autores sin su consentimiento y sin citar la fuente de los mismos, aun si el permiso hubiere sido expreso por parte de estos últimos autores. Asimismo, se comprometen a no incluir en los textos postulados otros textos ya creados por ellos mismos, evitando que exista más de un 20 % de coincidencia entre un texto previo y el postulado. Los editores comprueban cada artículo con un software antiplagio y, si se detecta, el trabajo es rechazado.

Declaración sobre ética y malas prácticas en la publicación científica

La Declaración sobre Ética y Malas Prácticas en esta Publicación Científica se basa en los principios éticos que, con carácter general, siguen las líneas establecidas por el Committee on Publication Ethics (COPE), en conjunto con los esfuerzos combinados de autores, editores y revisores

para producir una publicación de investigación responsable.

1. Responsabilidad de los autores

Los textos presentados para su publicación han de ser el fruto de una investigación original e inédita. Han de incluir los datos obtenidos y utilizados, así como una discusión objetiva de sus resultados. Se ha de aportar la información suficiente para que cualquier especialista pueda repetir las investigaciones realizadas y confirmar o refutar las interpretaciones defendidas en el trabajo.

Los autores deben:

- Conocer y abstenerse de involucrarse en faltas de conducta científicas e infringir la ética de publicación.
- Presentar sus resultados con claridad, honestidad y sin falsificación, o manipulación inadecuada de los datos.
- Asegurar que los datos y resultados expuestos en el trabajo son originales y no han sido copiados, inventados, distorsionados o manipulados.
- Evitar el plagio en todas sus formas, la publicación múltiple o redundante, así como la invención o manipulación de datos constituyen faltas graves de ética y se consideran fraudes científicos.
- Proporcionar autoría y reconocimiento apropiados. Los autores deben abstenerse de tergiversar deliberadamente la relación de un científico con el trabajo publicado. Todas las autorías deben haber contribuido significativamente a la investigación.
- Informar al editor o editora cuando tengan un conflicto de interés directo o indirecto

con los/las editores/as o miembros del equipo editorial o del comité científico internacional.

- Asegurar que ninguna parte significativa del artículo se ha publicado previamente, ya sea como un artículo o como un capítulo, o estará bajo consideración para su publicación en otro lugar.
- Aceptar que todos los materiales enviados, deben participar en un proceso de revisión por pares.
- Cuando un autor o autora descubre un error grave en su trabajo tiene la obligación de comunicarlo a la revista lo antes posible, para modificar su artículo, retirarlo, retractarse o publicar una corrección o fe de erratas.
- Si el posible error es detectado por cualquiera de los miembros del Comité de Redacción, la autora o autor está obligado a demostrar que su trabajo es correcto.

2. Responsabilidad de los editores

El Comité Editorial será imparcial al gestionar los trabajos propuestos para su publicación y ha de respetar la independencia intelectual de los autores, a quienes se debe reconocer el derecho de réplica en caso de haber sido evaluados negativamente.

Las personas que componen el Comité Editorial tienen la obligación de guardar confidencialidad sobre los textos recibidos y su contenido hasta que hayan sido aceptados para su publicación. Solo entonces se puede difundir su título y autoría.

Asimismo, ningún miembro del Comité Editorial podrá usar para sus propias investigaciones datos, argumentos o interpretaciones contenidos en trabajos inéditos, salvo consentimiento expreso

por escrito de quien o quienes lo hayan realizado.

2.1. Decisión de publicación

Todas las contribuciones serán evaluadas inicialmente por el Comité Editorial. Este es el único responsable de seleccionar, procesar y decidir cuál de los artículos presentados a la revista cumple con los objetivos editoriales y, por lo tanto, podría publicarse. Cada documento que se considera adecuado se envía a dos revisores independientes, expertos en su campo y capaces de evaluar las cualidades específicas del trabajo. El editor es responsable de la decisión final sobre si el documento es aceptado o rechazado.

La decisión de publicar un artículo siempre se medirá de acuerdo con su importancia para los investigadores, profesionales y lectores potenciales. Los editores deben tomar decisiones imparciales independientemente de las consideraciones comerciales.

Los editores que toman las decisiones finales sobre los manuscritos deben retirarse de las decisiones editoriales si tienen conflictos de interés o relaciones que plantean problemas potenciales con respecto a los artículos en consideración. La responsabilidad de la decisión final con respecto a la publicación se atribuirá a un editor que no tenga ningún conflicto de intereses.

2.2. Revisión de los trabajos

El Comité editorial asegurará que los trabajos de investigación publicados han sido evaluados por, al menos, dos especialistas en la materia, y que dicho proceso de revisión ha sido justo e imparcial.

Los artículos revisados son tratados confidencialmente por los miembros del equipo editorial, los miembros del comité científico internacional y los/as revisores/as.

El Comité editorial valorará y agradecerá la contribución de quienes hayan colaborado en las evaluaciones de los trabajos remitidos a la revista. Los revisores pueden solicitar el reconocimiento de su labor en portales como Publons o ReviewerCredits. Asimismo, el comité deberá prescindir de quienes realizan evaluaciones de baja calidad, incorrectas, irrespetuosas o entregadas fuera de los plazos establecidos.

2.3. Identificación y prevención de conductas indebidas.

En ningún caso, los miembros del comité de redacción y del comité científico fomentarán la mala conducta de cualquier tipo o, a sabiendas, permitirán que se produzca dicho mal comportamiento.

Los miembros del comité editorial y del científico internacional intentarán prevenir la mala conducta informando a las autorías y revisores sobre el comportamiento ético que se les exige.

Se solicitará al personal revisor y a los miembros de los comités que estén al tanto de todos los tipos de conducta indebida para identificar documentos en los que haya ocurrido o parezca que se ha producido una conducta indebida de investigación de cualquier tipo y tramitar las denuncias en consecuencia.

En caso de mala conducta, el editor de la revista es responsable de resolver el problema. Puede trabajar en conjunto con los miembros del comité editorial y el

comité científico, los revisores expertos y los expertos en la materia.

El problema será documentado en consecuencia. Todas las preguntas fácticas deben documentarse: quién, qué, cuándo, dónde, por qué. Deben conservarse todos los documentos pertinentes, en particular los artículos en cuestión.

El editor de la revista se pondrá en contacto con los autores. De este modo, se le da a la autoría la oportunidad de responder o comentar sobre la queja, alegación o disputa.

En el caso de que haya ocurrido o parezca que ha ocurrido una mala conducta, o en el caso de las correcciones necesarias, el comité editorial se ocupará de los diferentes casos siguiendo las recomendaciones del COPE.

Se tendrá mucho cuidado para distinguir los casos de error humano honesto de la intención deliberada de defraudar.

El consejo editorial considerará la posibilidad de retirar una publicación en caso de mala conducta, o emitir una nota en caso de prueba no concluyente de mala conducta, o solicitar la corrección del segmento falso.

3. Responsabilidad de los revisores

Los revisores deben conocer y tener en cuenta la política editorial y la declaración de ética y mala práctica de la publicación.

La revista requerirá que los revisores potenciales tengan experiencia científica o experiencia laboral significativa en un campo relevante. Deben haber realizado recientemente investigaciones

y/o trabajos y haber adquirido una experiencia reconocida por parte de sus compañeros. Deben proporcionar información personal y profesional que sea precisa y que brinde una representación justa de su experiencia.

Asimismo, todos los revisores deben retirarse si saben que no están cualificados para evaluar un manuscrito, si consideran que su evaluación del material no será objetiva o si se consideran en conflicto de intereses.

Los revisores deben señalar el trabajo publicado relevante que aún no se ha citado en el material revisado. Si es necesario, el editor puede emitir una solicitud de corrección a este efecto.

Se solicita a los revisores que identifiquen los documentos en los que haya ocurrido o parezca que ha ocurrido una mala conducta de investigación e informen al comité editorial, que tratará cada caso en consecuencia.

4. Conflicto de intereses

Los miembros del equipo de redacción y los revisores se retirarán en caso de conflicto de intereses con respecto a una autoría o autorías, o el contenido de un manuscrito que se evaluará. Se evitará todo conflicto de intereses entre las autorías, revisores/as y miembros del equipo editorial y el comité científico.

Los editores y revisores deben retirarse de tomar decisiones cuando:

- Existe una relación directa entre una autoría y un revisor o revisora.
- Existe una colaboración profesional reciente y significativa entre revisores/as y autorías.
- Un editor o revisor es un colaborador en el proyecto que se envía.

- El editor o revisor tiene un interés financiero en una compañía o compañía competidora con un interés financiero en la presentación.
- El editor o revisor considera que no puede ser objetivo, ya sea por razones personales o por un interés financiero que no esté cubierto de otra manera en la política.

Aceptación de Preprints

Esta revista acepta documentos previamente publicados en servidores preprints reconocidos (SciELO Preprints, Medxiv, ArXiv, bioRxiv, Plos y otros que se consideren por el comité editorial).

Si un artículo se encuentra publicado total o parcialmente en las páginas web de un evento o congreso, en un servidor preprint (SciELO Preprints, PMC, Plos, MedRxiv) o red social académica (ResearchGate), los autores deberán mencionar en su envío la disposición del documento en cualquiera de estos servidores y su localización exacta.

Archivado y preservación digital

Esta revista utiliza el sistema CLOCKSS (Controlled Lots of Copies Keep Stuff Safe) a través de Scielo para crear un archivo distribuido entre las bibliotecas participantes, permitiendo a dichas bibliotecas crear archivos permanentes de la revista con fines de preservación y restauración.

La revista hace uso de los identificadores persistentes DOI (para los artículos) y ORCID (para los autores).

Además de los procedimientos habituales de copia de seguridad múltiple y versionada, el contenido de la revista se replica en el repositorio institucional SABER de la Universidad Central de Venezuela (SABER-UCV), basado en DSpace.

Recepción de originales

La recepción de documentos se encuentra abierta todo el año.

Política editorial

El Comité editorial, consistente en Editores-jefes, Editor Ejecutivo, Editores asociados y Comité Editorial. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores con sus respectivos códigos ORCID responsables del mismo. En caso de ser aceptado, el Comité de Redacción no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado.

Modelo de preparación de los manuscritos

La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, se adhiere a las recomendaciones para los manuscritos que se publican en el área biomédica del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés), que deben cumplir todos los manuscritos. La información en detalle puede ser consultada en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>

Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Redacción a doble espacio en idioma español, tamaño carta. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 20 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras, leyendas y tablas.
2. Cada uno de los componentes del original

deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

- a. Página del título.
- b. Resumen y palabras claves.

Se recomienda a los autores de los artículos al colocar las palabras clave utilicen el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) que puede ser consultado en la siguiente dirección: <https://decs.bvsalud.org/es/>

- c. El nombre del departamento(s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
- d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
- e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
- f. Cuerpo del artículo
- g. Agradecimientos.
- h. Referencias.
- i. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
- j. Figuras: use una hoja distinta para comenzar cada una.

Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo inferior izquierdo de la misma.

3. La página del título deberá contener:

3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.

- a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
- b. Primer nombre, segundo nombre y apellido, nombrar el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores con sus respectivos códigos ORCID.

c. El nombre del departamento(s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.

d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.

e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.

4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 250 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones.

Después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (DECS).

5. En caso de un artículo original, el texto del artículo debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

6. En caso de un artículo de revisión, el texto del artículo debe dividirse en: introducción, contenido y conclusiones.

7. En caso de un caso clínico, el texto del artículo, debe dividirse en: introducción, presentación del caso, discusión y conclusiones.

8. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

9. Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad

para manuscritos presentados a revistas Biomédicas. Esta revista sigue el Manual de estilo de Vancouver para referencias y citas que puede consultar en: <http://www.icmje.org>. Para cada cita, se debe proporcionar información suficiente para que el lector pueda saber en qué medio apareció el material y acceder a la información. Por favor, enumere todos los autores si hay seis o menos; para siete o más autores, enumere los tres primeros seguidos de "et al".

10. Tablas: En hojas aparte cada tabla, a doble espacio; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.
11. Figuras: Deben ser de buena calidad; las fotos con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. Las figuras e ilustración deberán llevar indicando el número de la figura. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, ésta no debe ser identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.
12. Se debe incluir una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado.
13. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.
14. La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, no se hace solidaria con las opiniones expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.
15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.
16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.