

ANEXO: SUBSIDIOS 2024

Subsidios 2024 a proyectos de Investigación Clínica

S1

IMPACTO DE LA INGESTA SOBRE LA SECRECIÓN POSPRANDIAL DE GLUCAGÓN EN DIABETES TIPO 1

Natalia PRESNER, María Isabel ROSÓN, María Andrea SVERDLICK, Lucía GALLO VAULET, Marcelo RODRÍGUEZ FERMEPIN, Beatriz PERAZZI, Victoria ORTIZ, María Eugenia GÓMEZ, Nahuel FERNÁNDEZ MACHULSKY, Darío JACOBSEN, Andrea MILLÁN

HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, CABA. CONTACTO: NATALIAPRESNER@YAHOO.COM.AR

Objetivos: Analizar la secreción posprandial de glucagón ante la ingesta de grasas y proteínas en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y comparar las curvas de respuesta luego de tres cargas diferentes de macronutrientes, así como también comparar dicha curva con la de personas sanas (CNT). Se habían planteado las siguientes hipótesis: a) en DM1, el área bajo la curva de glucagón (AUC) es mayor a medida que aumenta la cantidad de proteínas y grasas consumidas; b) en DM1, el AUC de glucagón es mayor que en CNT ante un estímulo de ingesta con altas cantidades de macronutrientes.

Materiales y métodos: Estudio transversal, prospectivo, de intervención, de casos y controles en el que se incluyeron siete personas con DM1 de más de 15 años de diagnóstico, en insulinoterapia intensificada (con conteo de hidratos de carbono), de ambos sexos, mayores de 18 años, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) <8%, sin antecedentes de cetoacidosis diabética. El grupo control (CNT) estuvo formado por personas mayores de 18 años, de ambos sexos, sin enfermedades metabólicas, con una HbA1c <5,6%. El grupo DB concurrió en tres oportunidades a consumir tres desayunos diferentes. Cada paciente se aplicó la insulina correspondiente según su ratio insulina/hidratos de carbono (HC) 15 minutos antes de la ingesta del desayuno. El grupo CNT concurrió una sola vez a consumir el desayuno 3 (D3). El desayuno 1 (D1) contenía 40 g HC, 9,5 g de proteínas y 3 g de grasa, el desayuno 2 (D2) contenía 40,3 g HC, 17,3 g de proteínas y 6,6 g de grasa, y el desayuno 3 (D3) contenía 42,8 g HC, 21,1 g de proteínas y 26,6 g de grasa. Además de medir el peso, la talla y la circunferencia de cintura en todos los participantes, se obtuvieron los siguientes datos de la historia clínica: años de diagnóstico de DM, UI diaria basal y en bolos, IU/kg y ratio I/HC. En el laboratorio se procesaron las muestras de sangre para obtener HbA1c, glucosa (0, 60, 120 y 180 minutos), glucagón (0, 60 y 120 minutos) y péptido C (0, 60 y 120 minutos) luego de cada desayuno.

Resultados:

- En DM1 se observó:
 - Diferencias estadísticamente no significativas en el AUC glucosa entre D1, D2 y D3 ($p=0,8669$).
 - Diferencias estadísticamente no significativas en el AUC péptido C entre D1, D2 y D3 ($p=0,6065$).
 - Diferencia estadísticamente significativa en AUC glucagón entre D1, D2 y D3 ($p=0,0057$), siendo la menor AUC la observada en D3. En el análisis *post hoc* no se observaron diferencias significativas en AUC glucagón de D1 vs. AUC glucagón de D2 ($p=0,5887$), pero sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas en AUC glucagón de D1 vs. AUC glucagón de D3 ($p=0,0125$) y en AUC glucagón de D2 vs. AUC glucagón de D3 ($p=0,0401$).
 - Correlaciones significativas entre AUC glucagón D3 con peso ($R= -0.82/p=0,04$) e IMC ($R= -0.82/p=0,04$); y entre AUC glucosa D3 con edad ($R= 0.96/p=0,000$) y circunferencia de cintura ($R= 0.82/p=0.02$).
- En DM1 y CNT se observó:
 - Diferencia estadísticamente significativa entre CNT y DB en AUC glucosa D3 ($p=0,0023$); diferencia estadísticamente significativa entre CNT y DB en AUC péptido C D3 ($p=0,0017$) y no se observó diferencia estadísticamente significativa entre CNT y DB en AUC glucagón D3 ($p=0,7308$).
 - Correlaciones significativas entre AUC glucagón D3 con circunferencia de cintura ($R= -0.64/p=0,02$), IMC ($R= -0.68/p=0,01$) y peso ($R= -0.72/p=0,007$); entre AUC glucosa D3 con AUC de péptido C del D3 ($R= -0.6/p=0,02$) y entre AUC de péptido C del D3 con AUC glucosa del D3 ($R= -0.6/p=0,02$) y con HbA1c ($R= -0.81/p=0,000$).

Subsidios 2024 a proyectos de Investigación Básica

S2

RESPUESTA INTEGRADA AL ESTRÉS (ISR) EN LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS: IDENTIFICACIÓN DE EIF2A-QUINASAS ESPECÍFICAS EN RESPUESTA A LA GLUCOLIPOTOXICIDAD Y/O INFLAMACIÓN

Marcelo PERONE

LABORATORIO DE INMUNO-ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y METABOLISMO, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA TRASLACIONAL (IIMT-CONICET-UNIV. AUSTRAL), PILAR, ARGENTINA. FACULTAD DE CIENCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDAD AUSTRAL, PILAR, ARGENTINA. CONTACTO: PERONEMJ@GMAIL.COM

Las células eucariotas poseen mecanismos conservados para adaptarse a desafíos ambientales y patológicos. Entre ellos, la respuesta integrada al estrés (ISR) coordina la adaptación frente a la privación de nutrientes u oxígeno, el estrés del retículo endoplásmico (ER), mitocondrial u oxidativo, y las infecciones virales. En las células β pancreáticas, la ISR actúa junto con la autofagia, la respuesta antioxidante y la degradación proteasomal para preservar la homeostasis celular¹.

La ISR puede ser activada por cuatro quinasas sensibles a distintos estresores -PERK, GCN2, PKR y HRI- que convergen en la fosforilación de la subunidad α del factor eucariota de iniciación de la traducción 2 (eIF2 α) en Ser51. Este evento atenúa transitoriamente la traducción global, favorece la expresión de proteínas implicadas en la adaptación celular y redirige recursos/energía hacia la preservación de la sobrevivencia celular. Entre ellas, se destaca el factor de transcripción ATF4, cuya traducción está regulada por marcos abiertos de lectura localizados río arriba (uORF) en su mRNA. No obstante, cuando el estrés persiste, la señalización sostenida del eje eIF2 α -ATF4 incrementa la expresión de CHOP y puede promover apoptosis². Aunque el estrés celular ocurre en la diabetes, la regulación de ATF4 y su contribución a la respuesta de las células β aún no se conocen por completo.

Para evaluar la activación de la ISR y su relación con el estrés del ER, tratamos células INS1E (insulinoma) con citoquinas proinflamatorias (CYT: IL-1 β +IFN- γ). Este tratamiento incrementó los niveles de ATF4, CHOP y caspasa-3 clivada ($p<0,05$; $p<0,01$ y $p<0,001$ vs. control, respectivamente).

Recientemente, demostramos que el precondicionamiento con IL-1 β reduce significativamente la sensibilidad de las células β al estrés³. La presencia de TUDCA durante el precondicionamiento abolió su efecto protector, lo que sugiere que un grado leve de estrés del ER es necesario para inducir la adaptación celular. En concordancia, el precondicionamiento con IL-1 β potenció la fosforilación de eIF2 α inducida por CYT ($p<0,05$ vs. CYT). La activación de la ISR se evaluó mediante UMAI, un plásmido reportero de luciferasa regulado translacionalmente por los uORF de ATF4⁴. Su empleo, combinado con el silenciamiento de PERK, mostró que CYT activa el eje PERK-eIF2 α -ATF4.

En conjunto, los resultados respaldan la participación de esta vía en la respuesta de las células β al estrés inflamatorio. Experimentos en curso determinarán la contribución de otras quinasas de eIF2 α frente a CYT y glucolipototoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulkarni A, Muralidharan C, May SC, Tersey SA, Mirmira RG. Inside the β cell: molecular stress response pathways in diabetes pathogenesis. *Endocrinology*. 2023;164(1):bqac184. doi:10.1210/endo/bqac184.
2. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY, Holbrook NJ. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol*. 2001;21(4):1249-59. doi:10.1128/MCB.21.4.1249-1259.2001.
3. Sétula C, Pensado-Evans I, Scelza-Figueroa A, Orellano MS, Rodríguez-Valero I, Spinedi E, et al. IL-1 β priming triggers an adaptive stress response that enhances pancreatic β -cell resilience to subsequent cytotoxic inflammatory insult. *Cell Death Dis*. 2025;16:744. doi:10.1038/s41419-025-08059-0.
4. Iwawaki T, Akai R, Toyoshima T, Takeda N, Ishikawa T, Yamamura K. Transgenic mouse model for imaging of ATF4 translational activation-related cellular stress responses in vivo. *Sci Rep*. 2017;7:46230. doi:10.1038/srep46230.

Subsidios 2024 a proyectos de Epidemiología

S3

EFFECTOS DE UNA DIETA RICA EN PROBIÓTICOS Y DEL ENTRENAMIENTO CONCURRENTE EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 2

Alejandro DAIN¹, Evangelina RIVAROLA², Claudia MARTÍNEZ³, Juan MLADIN⁴, Julián BARSESA⁴, Sebastián DEL ROSSO⁵, María Daniela DEFAGÓ^{2,6}

¹UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA (UNC), ²CENINH, ESCUELA DE NUTRICIÓN, FCM, UNC, ³SERVICIO DE DIABETOLOGÍA, HOSPITAL MISERICORDIA, ⁴LABORATORIO DE BIOQUÍMICA, HOSPITAL MISERICORDIA, ⁵CIBICI-CONICET, FCQ, UNC, ⁶INICSA-CONICET. CONTACTO: ALEJANDRODAINLERNER@HOTMAIL.COM

Objetivos: Evaluar el efecto de una dieta rica en probióticos y del entrenamiento concurrente sobre el control metabólico de la glucemia en personas con diabetes tipo 2 (DM2) que asisten al Hospital Misericordia Nuevo Siglo de la ciudad de Córdoba, durante 2024-2026.

Materiales y métodos: A partir de diciembre de 2024 se conformó una muestra de 96 pacientes con DM2 y otros factores de riesgo cardiometabólico (33 hombres y 63 mujeres; edad media 52,86 $\pm$ 7,52 años). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos: control (GC, plan alimentario habitual); probióticos (GK, plan habitual más 200 cc diarios de kéfir, con una dosis de 104 a 107 UFC, durante 12 semanas); probióticos con entrenamiento concurrente (GK+EC); y entrenamiento concurrente (EC). El entrenamiento combinó actividad aeróbica de intensidad moderada y sobrecarga (3 series de 10 repeticiones al 60-70% de 1-RM), tres veces por semana, en sesiones de 60 minutos¹. Se relevaron variables antropométricas y bioquímicas, y el consumo de prebióticos y probióticos mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria validado². Se aplicaron los test de Wilcoxon y de Fisher.

Resultados: La población presentó un IMC medio de 34,91 $\pm$ 7,82 kg/m², con obesidad grado 1 en el 38,54%, y una circunferencia de cintura de 110,4 $\pm$ 14,5 cm, muy aumentada en el 88,9%. El 36,46% refirió un nivel de actividad física bajo. La glucemia media basal fue de 139 $\pm$ 49,04 mg/dl, superior en hombres ($p=0,04$); la HbA1c de 7,17 $\pm$ 1,98%, alterada en el 56,25%; y la PCRus de 5,65 $\pm$ 7 mg/L, con el 57,14% en categoría de alto riesgo. El consumo diario de probióticos y

fermentados fue de $0,55 \pm 0,73$ unidades. En los dos grupos que completaron las 12 semanas (GC y GK), la glucemia resultó estadísticamente diferente entre grupos ($p=0,01$), con descenso en GK y aumento en GC; se observó una tendencia a la significación para PCRus ($p=0,07$) y HbA1c ($p=0,09$) (Tabla).

Variable	GC pre (n=26)	GC post (n=26)	GK pre (n=25)	GK post (n=25)	p
IMC (kg/m ²)	35,38±8,92	35,62±7,79	33,80±8,28	33,65 ±8,72	0,63
CC (cm)	107,33±15,28	110,58±14,84	110,00±18,20	106,17±19,24	0,64
Glucemia (mg/dl)	135,52±43,13	146,76±51,28	144,35±66,27	126,16±56,97	0,01
HbA1c (%)	7,61±2,30	7,71±1,96	7,25±2,56	7,34±2,70	0,09
Insulina (mg/dl)	18,43±10,82	20,47±17,29	18,93±12,10	17,43±13,17	0,65
Colesterol (mg/dl)	174,04±37,63	186,40±65,10	191,50±46,42	172,80±34,64	0,58
HDL (mg/dl)	43,80±10,97	44,80±13,01	46,04±13,69	45,04±10,73	0,94
LDL (mg/dl)	106,76±32,86	110,96±55,86	115,42±37,38	101,40±29,04	0,67
TGC (mg/dl)	144,24±56,45	157,28±89,15	163,73±85,45	131,00±51,67	0,45
PCRus (mg/L)	5,31±5,14	5,34±3,93	6,03±9,73	3,71±3,50	0,07
Creatinina (mg/dl)	0,69±0,15	0,91±0,90	0,74± 0,18	0,71±0,16	0,60

CC: circunferencia de cintura; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TGC: triglicéridos; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible. Los valores se presentan como media ± desvío estándar. Test de Wilcoxon.

Tabla. Perfil antropométrico y bioquímico de los grupos control (GC) y con consumo de probióticos (kéfir, GK), pre y post intervención.

Conclusiones: La incorporación de kéfir durante 12 semanas se asoció a un mejor control de la glucemia en ayunas, con tendencias favorables en PCRus y HbA1c, en una población con obesidad y bajo nivel de actividad física, en línea con la evidencia disponible sobre probióticos y alimentos fermentados^{3,4}. Los grupos GK+EC y EC se encuentran en procesamiento⁵, junto con la determinación de ácidos grasos séricos y la composición corporal; los resultados finales serán objeto de una publicación internacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 11th ed. Wolters Kluwer; 2022.
2. Perovic NR, Defagó MD, Aguinaldo A, Joeke S, Actis AB. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess lipid and phytochemical intake. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2015;72(2):69-77.
3. Naseri K, Saadati S, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Ghaemi F, Pashayee-Khamene F, et al. Probiotics and synbiotics supplementation improve glycemic control parameters in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and metaregression of randomized clinical trials. Pharmacol Res. 2022;184:106399.
4. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18:196-208.
5. Zhao X, He Q, Zeng Y, Cheng L. Effectiveness of combined exercise in people with type 2 diabetes and concurrent overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(10):e046252.

Subsidios 2024 a proyectos de Investigación Básica

S4

ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESBALANCE ANGIOTENSINA-DOPAMINA RENAL COMO FACTOR ETIOPATOGÉNICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DAÑO RENAL OXIDATIVO EN UN MODELO DE INSULINORRESISTENCIA POR DIETA ALTA EN GRASA Y FRUCTOSA

Natalia RUKAVINA MIKUSIC^{1,2}, Nicolás KOUYOUMDZIAN^{1,2}, Hyun Jin LEE^{1,2}, Marcelo CHOI^{1,2,4}

¹ UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, CÁTEDRA DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

² CONICET-UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, INSTITUTO ALBERTO C. TAQUINI DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA TRANSLACIONAL (IATIMET), BUENOS AIRES, ARGENTINA. ³ UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, INSTITUTO DE FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA CLÍNICA (INFIBIOC), LABORATORIO DE ESTUDIOS DEL SÍNDROME METABÓLICO EXPERIMENTAL, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

⁴INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD, FUNDACIÓN H. A. BARCELÓ. CONTACTO: MARCELINKCHOI@YAHOO.COM.AR

Introducción: La sobrecarga de fructosa (SF) en la dieta induce disbiosis intestinal, altera la barrera mucosa y favorece endotoxemia metabólica, contribuyendo potencialmente al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y daño renal. En paralelo, los sistemas natriuréticos -dopamina (DA) renal, péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético tipo B (BNP)- regulan la excreción de sodio y la presión arterial (PA); sin embargo, su interacción con la microbiota intestinal en este contexto aún no está completamente esclarecida.

Objetivos: Evaluar los efectos de la SF sobre parámetros metabólicos, PA, función tubular renal, sistemas natriuréticos (DA urinaria, ANP y BNP plasmáticos), endotoxemia e histoarquitectura intestinal. Investigar si la modulación de la microbiota con antibióticos (ATB) previene las alteraciones inducidas por la SF.

Materiales y métodos: Ratas macho Sprague-Dawley (n = 6/grupo) se distribuyeron en cuatro grupos: Control (C) (dieta AIN-93), SF (AIN-93 + fructosa 30%), C+ATB (AIN-93 + ATB: ampicilina 1 g/L y neomicina 0,5 g/L en el agua de bebida) y SF+ATB durante 8 semanas. La PA sistólica (PAS) se midió al inicio, semana 4 y 8. Al final se evaluaron parámetros metabólicos, función renal (diuresis, depuración de creatinina [CICr], excreción fraccional de sodio [FENa] y excreción urinaria de sodio [UNaE]), lipopolisacárido (LPS), ANP y BNP plasmáticos (ELISA) y DA urinaria (HPLC). El análisis histológico del yeyuno, íleon y colon se realizó mediante tinción con hematoxilina-eosina más azul de alcian. Se aplicó ANOVA de una vía, considerando significativo $p < 0,05$.

Resultados: La SF en la dieta incrementó PAS, glucemia, triglicéridos y LPS, y redujo colesterol HDL a 8 semanas vs. el grupo control. A nivel renal, la SF disminuyó FENa y UNaE. El análisis histológico evidenció infiltración inflamatoria en mucosa y submucosa colónica, junto con daño estructural de vellosidades y criptas en yeyuno e íleon. Adicionalmente, SF redujo DA urinaria ANP y BNP plasmáticos vs. control. El tratamiento con ATB previno las alteraciones metabólicas, hemodinámicas y renales inducidas por SF. Además, la terapia antibiótica preservó la integridad histológica intestinal. Finalmente, el tratamiento con ATB previno las alteraciones en los sistemas natriuréticos, manteniendo los niveles de DA urinaria, ANP y BNP plasmáticos comparables vs. control, sin diferencias entre los grupos C y C+ATB.

Conclusiones: La SF durante 8 semanas se asocia con el desarrollo de HTA, alteraciones metabólicas, disfunción tubular renal, endotoxemia y daño intestinal, acompañados por una reducción de la DA urinaria y de los niveles plasmáticos de ANP y BNP. La prevención de estas alteraciones mediante tratamiento ATB refuerza el papel central de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la HTA inducida por fructosa y sugiere que la interacción microbiota-sistemas natriuréticos podría constituir un blanco terapéutico en las enfermedades cardiometabólicas.