

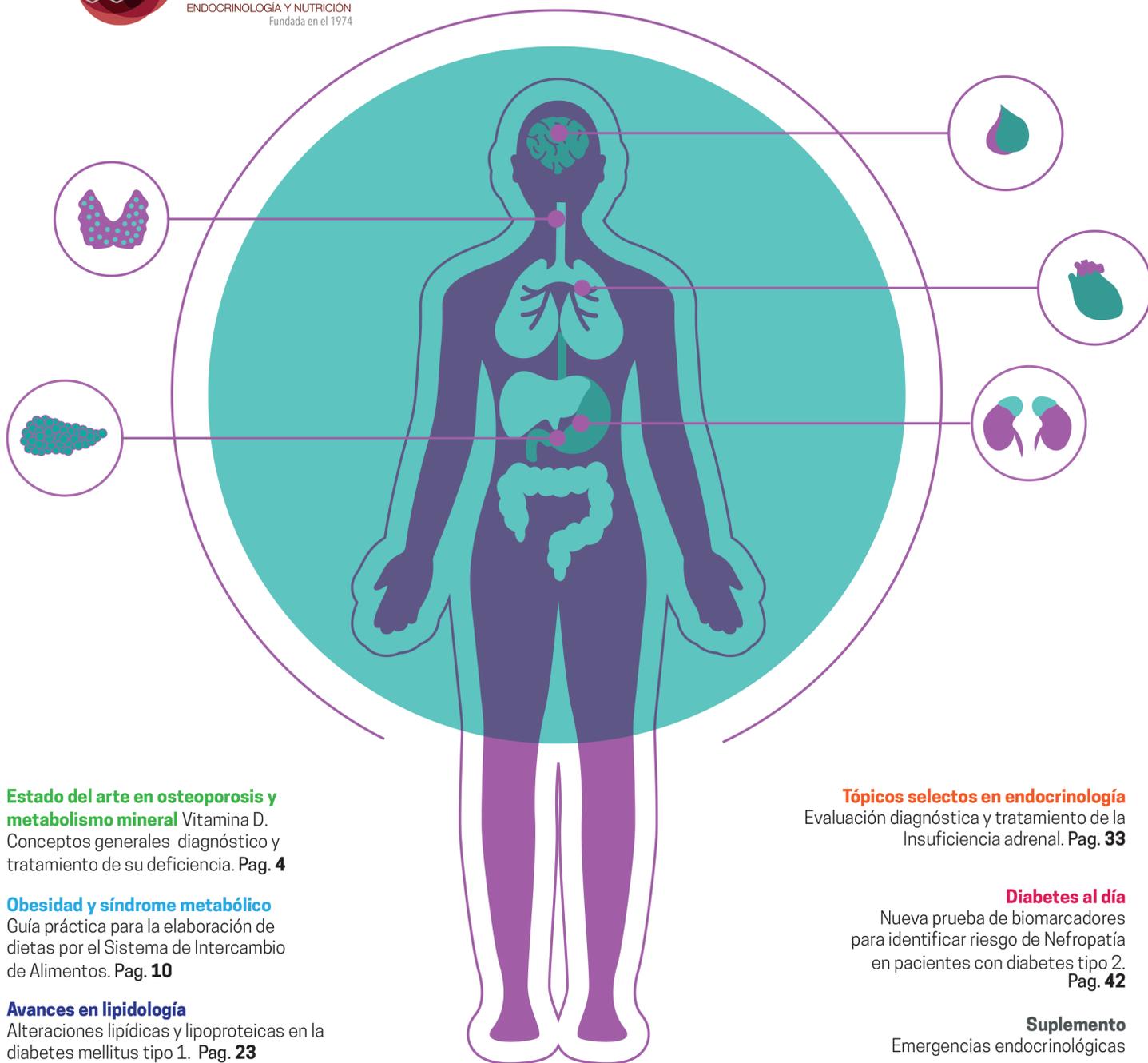
HORMONAS

Archivos Dominicanos de Endocrinología



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974



Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral Vitamina D. Conceptos generales diagnóstico y tratamiento de su deficiencia. **Pag. 4**

Obesidad y síndrome metabólico Guía práctica para la elaboración de dietas por el Sistema de Intercambio de Alimentos. **Pag. 10**

Avances en lipidología Alteraciones lipídicas y lipoproteicas en la diabetes mellitus tipo 1. **Pag. 23**

Tópicos selectos en endocrinología Evaluación diagnóstica y tratamiento de la Insuficiencia adrenal. **Pag. 33**

Diabetes al día Nueva prueba de biomarcadores para identificar riesgo de Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2. **Pag. 42**

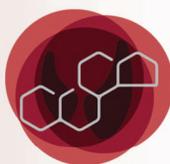
Suplemento
Emergencias endocrinológicas

EMERGENCIAS ENDOCRINOLÓGICAS



Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

La Sociedad Dominicana De Endocrinología Y Nutrición (SODENN) es una asociación sin Fines de Lucro de conformidad con las leyes de la República Dominicana.



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

www.sodenn.com

Tenemos en venta y promoción

- T-Shirts
- Sombrillas
- Batas médicas
- Gorras
- Toallas
- Lapiceros

Contáctanos

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894

ÍNDICE

Editorial

• Dr. Yulino Castillo, / • Dra. Alicia Troncoso

2

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral

Vitamina D. Conceptos generales diagnóstico y tratamiento de su deficiencia.

• Dra. Ruth Y. Báez Guerrero

4-8

Obesidad y síndrome metabólico

Guía práctica para la elaboración de dietas por el Sistema de Intercambio de Alimentos

• Dr. Jimmy Barranco Ventura.

10-21

Avances en lipidología

Alteraciones lipídicas y lipoproteicas en la diabetes mellitus tipo 1

• Dr. Yulino Castillo Núñez

23-31

Tópicos selectos en endocrinología

Evaluación diagnóstica y tratamiento de la Insuficiencia adrenal

• Dra. Alicia Troncoso Leroux

33-40

Diabetes al día

Nueva prueba de biomarcadores para identificar riesgo de Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2.

• Dr. Casimiro Velazco

42-43



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

REVISTA HORMONAS

Volumen 12, número 1, Abril 2021

Editores:

Dra. Alicia Troncoso

Dr. Yulino Castillo

Miembros de la directiva 2019/2021

Presidente: Dra. Alicia Troncoso

Vice-presidente: Dra. Jaqueline Urbáez

Secretaria: Dra. Janet Vélez

Tesorera: Dra. Ruth Báez

Vocales:

Dra. Elizabeth Matos

Dra. Juana Jiménez

Dra. Rossy Loghmany

Delegada D.N.: Dra. Jenny Disla

Delegada Región Este: Dra. Luz Castro

Delegada Región Sur: Dra. Sandra Reyes

Delegada Región Norte: Dra. Rossy Belliard

Subdelegado D.N.: Dr. Christian de los Santos

Subdelegado Región Este: Dr. Héctor Patricio Ceballos

Subdelegado Región Norte: Dr. Alberto Robledo

Subdelegada Región Sur: Dra. Sherezade Hasbun

ISSN: 2737-6516

Diseño Grupo LFY srl.

Impresión en Amigo del Hogar.

La revista Hormonas (Archivos Dominicanos de endocrinología) tiene el registro 5698 del Ministerio de Interior y Policía República Dominicana.

Editorial

El presente número de la Revista HORMONAS (Archivos Dominicanos de Endocrinología) nos trae artículos de interés para nuestro conocimiento básico y clínico de varias entidades endocrinológicas, que esperamos que redunde en beneficio de nuestro acervo conceptual de las mismas y de nuestra práctica clínica diaria.

La Dra. Ruth Báez cubrió conceptos generales sobre el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la vitamina D. Como comentó con mucha propiedad en su artículo, la deficiencia de la vitamina D está presente en el 30-60% de los individuos de la población general, lo que hace que esta probablemente sea la condición médica más común en el mundo. Las acciones biológicas clásicas de la forma activa de la vitamina D o 1,25(OH)2D (calcitriol) incluyen:

- 1) Aumenta la absorción intestinal, específicamente en yeyuno e íleon, de calcio y fosfato, el cual constituye su principal efecto.
- 2) Aumenta la resorción ósea mediada por osteoclastos (al aumentar la formación y actividad de estas células), con la subsiguiente liberación de calcio y fosfato desde el hueso al espacio extracelular. La 1,25(OH)2D, al igual que la PTH, aumenta la expresión del RANKL sobre osteoblastos y células del estroma. El RANKL o ligando del RANK (receptor activador del factor de transcripción nuclear kB [NF-κB]) es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral que representa un factor de diferenciación de osteoclastos, en el entendido de que, al unirse al RANK presente en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, aumenta la diferenciación de los pre-osteoclastos y la actividad y supervivencia de los osteoclastos maduros
- 3) Inhibe la secreción de PTH, la transcripción del gen que codifica a la PTH y la proliferación de las células paratiroideas.

Así las cosas, la deficiencia de vitamina D se traduce en un impacto negativo sobre la salud ósea. La Dra. Báez nos expone en su revisión un enfoque práctico sobre como diagnosticar y tratar en forma adecuada esta hipovitaminosis.

El Dr. Jimmy Barranco escribió un artículo muy práctico sobre la elaboración de dietas por el sistema de intercambio de alimentos. En las propias palabras del Dr. Barranco, este artí-

culo tiene como objetivo “formular un método rápido, práctico y sencillo, en cinco pasos, mediante el cual los médicos endocrinólogos puedan aprender a elaborar los planes de alimentación, fundamentados en las leyes de alimentación y utilizando el sistema de intercambio de alimentos”. Ciertamente, el enfoque utilizado por el profesor Barranco será de gran utilidad para los lectores, especialistas o no, por el discurrir preciso y sencillo con que desarrolla el tema.

El Dr. Yulino Castillo hizo una revisión, que no se encuentra disponible con facilidad en la literatura científica internacional, sobre las alteraciones lipídicas y lipoproteicas en el paciente con diabetes mellitus tipo 1. Explicó detalladamente los efectos de la insulina sobre el metabolismo de las lipoproteínas y describió los mecanismos de la dislipidemia que ocurre en los pacientes en descontrol glucémico y en cetoacidosis diabética, así como en aquellos con diabetes tipo 1 en control glucémico óptimo. La enfermedad cardiovascular es una causa mayor de mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el riesgo cardiovascular permanece alto aún en pacientes con buen control metabólico. Los mecanismos subyacentes permanecen pobremente entendidos y los factores de riesgo tradicionales parecen operar de manera diferente en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. De cualquier manera, las alteraciones cuantitativas y cualitativas de lípidos y lipoproteínas presentes en la diabetes mellitus tipo 1 juegan un rol fundamental en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en los pacientes con esta condición.

En la sección de tópicos selectos en endocrinología, la Dra. Alicia Troncoso revisó la evaluación diagnóstica y tratamiento de la insuficiencia adrenal primaria y secundaria, explicando las principales causas de esta condición. La insuficiencia adrenal es el síndrome clínico y bioquímico que resulta de una deficiencia de glucocorticoides, en particular de cortisol, en la circulación plasmática. Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal son extraordinariamente inespecíficas, por lo que hay que tener un alto grado de sospecha de la misma frente a las siguientes manifestaciones: hipotensión arterial, fatiga, debilidad, anorexia y disminución de peso inexplicables. Como fue precisado por la Dra. Troncoso, los siguientes son los elementos clínicos principales que diferencian la insuficiencia adrenal primaria de la secundaria:

	Falla adrenal primaria	Falla adrenal secundaria
Piel y mucosas	Oscura	Pálida
Potasio	Alto	Normal
Sodio	Bajo	Normal o bajo
Enfermedades asociadas	Hipotiroidismo primario, DM tipo 1, vitiligo, déficit neurológico por adrenoleucodistrofia	Hipopituitarismo, diabetes insípida, cefalea, manifestaciones visuales y neurológicas

Finalmente, El Dr. Casimiro Velazco hace un comentario sobre una nueva prueba de biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar nefropatía en pacientes con diabetes mellitus. En fecha relativamente reciente se publicó un artículo científico que sugiere que una prueba que integra la apolipoproteína A-IV, el CD5L (CD5 *antigen-like*), la proteína 3 ligadora del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3), la edad, el colesterol de HDL y la tasa de filtración glomerular estimada, mostró un adecuado desempeño para predecir la enfermedad renal diabética incidente (1). Este modelo tuvo en este estudio 86% de sensibilidad, 78% de especificidad, 30% de valor predictivo positivo y 98% de valor predictivo negativo para el riesgo a 4 años de desarrollar enfermedad renal diabética (1). Esta prueba se encuentra disponible en la República Dominicana, por lo que en el futuro cercano iremos desarrollando nuestra propia experiencia clínica con su uso.

Como es ya una tradición en nuestros editoriales de la Revista HORMONAS, exhortamos a los endocrinólogos dominicanos a enviar a nuestro comité editorial artículos de revisión y originales que permitan perpetuar este esfuerzo de actualización y educación médica continuada que se persigue con la publicación de nuestro órgano científico.

Dr. Yulino Castillo Núñez,
Dra. Alicia Troncoso Leroux
Editores, Revista Hormonas

Bibliografía:

1. Drinkwater JJ, Peters K, Davis WA, Turner AW, Bringans SD et al. Assessment of biomarkers associated with rapid renal decline in the detection of retinopathy and its progression in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *J Diabetes Complications* 2021;35(4):107853

*Los doctores Yulino Castillo y Alicia Troncoso declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción del presente editorial.

Vitamina D. Conceptos generales diagnóstico y tratamiento de su deficiencia.

Dra. Ruth Y. Báez Guerrero

Endocrinóloga

draruthbaez@hotmail.com

La vitamina D es una hormona que participa en una gran cantidad de procesos fisiológicos y bioquímicos en todo el organismo humano, tales como la absorción de calcio y fosfato, regulación de la calcemia y mineralización ósea; además, tiene efecto sobre el ciclo celular, proliferación, diferenciación, señalización y apoptosis (1).

La prevalencia de la hipovitaminosis D es creciente, representa un serio problema de salud mundial. Afecta más de un billón de niños y adultos en todo el mundo (2). Se estima que el 30-60% de niños y adultos del mundo son deficientes o insuficientes, respectivamente (3).

Los avances tecnológicos de las últimas décadas han permitido conocer y delinear el papel de la vitamina D en la salud y enfermedad, tanto de los humanos como en animales de laboratorio (4).

Síntesis de la vitamina D

La vitamina D es naturalmente sintetizada en la piel después de la exposición a los rayos ultravioleta B, cuando el ángulo de elevación del sol es de cerca 45 grados (5).

La vitamina D₂ dietaria (ergosterol irradiado) se absorbe en el intestino delgado proximal a través de los linfáticos intestinales y drena a la vena cava superior; éste proceso requiere de ácidos biliares.

La vitamina D₃ se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol; la pre-vitamina D₃ es sintetizada por irradiación con una longitud de onda de 290-315 nanómetros y en unos días sufre un proceso de isomerización térmica hasta vitamina D₃, llamada colecalciferol (6).

Tanto la vitamina D₃ como la vitamina D₂ pueden ser obtenidas en menor grado a partir de dietas variadas y en mayor cantidad de alimentos fortificados.

Después de entrar a la circulación sistémica, a partir de la absorción intestinal o de la síntesis cutánea, la vitamina D sufre el primer paso de su activación metabólica: la hidroxilación en el carbono 25, que ocurre primariamente en el hígado. Varias enzimas citocromo p450 son capaces de generar ésta hidroxilación, a través de la mejor, la CYP2R1 (25 hidroxilasa), se forma el calcidiol ó calcifediol. Este paso está pobremente regulado y depende únicamente de la cantidad del precursor, no hay evidencia in vivo de que ésta hidroxilación hepática sea una reacción saturable. El calcidiol es el metabolito circulante principal de la vitamina D, es el mejor indicador para medir su estatus y monitorearlo; tiene una vida media de 2-3 semanas (7). El segundo proceso de hidroxilación ocurre tanto en el riñón como en numerosas células no renales, por la enzima 1,alfa hidroxilasa (CYP7B1) que convierte la 25-hidroxitamina D [25(OH)D] en la 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], la hormona, el metabolito natural más activo,

llamado calcitriol . Solo el calcitriol producido en el riñón llega a la circulación, mientras que el producido en otras células, es importante para las acciones autocrinas/paracrinas en las células donde se produce o de su entorno. La expresión de la CYP27B1 extra-renal no está influenciada por la homeostasis cálcica, pero en contraste con la enzima renal, está regulada por factores específicos, incluyendo señales moleculares inflamatorias o el estado del desarrollo celular, lo que se considera hoy el efecto pleiotrópico del calcitriol (8-10). El calcitriol circula en concentración 1000 veces menor que la 25(OH)D, tiene una vida media de 4 horas y su concentración sanguínea está estrechamente regulada por niveles de PTH, calcio y fósforo (8).

Tanto el calcidiol como el calcitriol circulan en la sangre unidos mayormente a la proteína transportadora de vitamina D o BDP (del inglés Vitamin D-Binding Protein). Tras liberarse de la DBP a los tejidos, el calcitriol penetra a la célula diana y se une a el receptor de vitamina D (VDR). Esta unión activa el receptor y recluta al receptor del ácido retinoico (RXR), el cual se une a los llamados elementos de respuesta de vitamina D o VDREs o pequeñas secuencias de ADN y subsecuentemente modifica la transcripción de genes. Se considera que el VDR y la 1,25(OH)2D, directa o indirectamente regulan aproximadamente el 3% del genoma humano.

La principal función de la 1,25(OH)2D es mantener la estrecha homeostasis del calcio y fósforo en la circulación; sin embargo ahora se reconoce que la mayoría de los tejidos y células del cuerpo humano tienen receptores de vitamina D y expresan actividad de la 1-alfa hidroxilasa, entre éstas, los monocitos activados, células dendríticas, y linfocitos T y B; y al activarse el VDR tiene una potente acción antiproliferativa, pro-diferenciación y de inmuno-modulación (11).

La vitamina D posee más de 33 metabolitos. Actualmente se sabe que son solo intermediarios en su degradación, siendo rápidamente eliminados o inactivados. La vitamina D programa su propia degradación mediante la inducción de la enzima catabólica 24-hidroxilasa, que cataliza una serie de

reacciones oxidativas en los carbonos 24 y 23, llevando al clivaje de la cadena lateral, formando el ácido calcitroico (7, 12).

Deficiencia de vitamina D

Inicialmente, la deficiencia de vitamina D fue definida como un nivel sérico de 25(OH)D total (la concentración de D2 y D3) menor de 10 ng/ml, basado principalmente en reportes que relacionaban éste nivel con el desarrollo de raquitismo (13). En 1998, este nivel fue redefinido a menos de 20 ng/ml (14). En el 2011, la Endocrine Society en sus guías de práctica clínica también define la deficiencia como un nivel menor de 20ng/ml y define la suficiencia como un nivel superior a por lo menos 30 ng/ml (15-16) y recomienda preferir un rango de 40-60 ng/ml (17).

Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D (2, 19-20):

1- Factores que disminuyen la exposición a los rayos ultravioleta de la radiación solar y por tanto la síntesis de vitamina D por la piel :

- Estación del año
- Latitud geográfica
- Contaminación del aire – humo
- Bloqueadores solares
- Exceso de vestimentas

2- Factores fisiológicos:

- Pigmentación oscura de la piel
- Síndromes mal-absortivos
- Insuficiencia hepática y renal
- Lactancia materna exclusiva
- Obesidad
- Envejecimiento

3- Medicamentos:

- Anticonvulsivantes
- Antirretrovirales

- Glucocorticoides
- Orlistat
- Colestiramina

4- Pobre aporte dietario:

- Dieta baja en vitamina D sin suplementación
- Intolerancia a la lactosa
- Status socio-económico

Tratamiento de la deficiencia:

El metabolito, la formulación y la posología a usar dependerá de la causa, la severidad del déficit y de la disponibilidad regional o nacional y debe ser decidida por el médico prescriptor. La dosis terapéutica en pacientes deficientes dependerá también de la edad y el peso corporal .

Metabolitos a usar:

- Vitamina D2 - Ergocalciferol
- Vitamina D3 - Colecalciferol
- Calcifediol [25(OH)D]

La vitamina D2 y la vitamina D3 son los compuestos más utilizados. El uso de ambos depende de razones históricas y prácticas. La vitamina D3 es más utilizada en Europa y la D2 es el producto preferentemente usado en Norteamérica. En USA, la vitamina D2 necesita prescripción médica y la D3 se vende como suplemento de venta libre.

Algunos estudios reportan que la suplementación con vitamina D3 es más potente que la vitamina D2 para obtener niveles séricos de 25(OH)D, en adultos con déficit de vitamina D. Otros estudios soportan el concepto de que la suplementación con vitamina D2 es tan efectiva y quizás más efectiva que la suplementación con vitamina D3, al menos en lo que respecta a la salud ósea (20). Al momento, no es válida la resistencia a usar vitamina D2 para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina D (2).

El calcifediol producido en el hígado por la hidroxilación de la vitamina D2 y D3 es más hidrofílico, tiene una vida media más corta. Potente, se necesitan dosis más bajas para obtener una adecuada concentración plasmática, pero necesita mayor vigilancia. Es útil en pacientes con trastornos absorptivos y enfermedad hepática (21). No está disponible en nuestro país.

Dosis para suplementar la deficiencia

- 50,000 UI/semana por 8 semanas – estrategia efectiva (2, 22).
- Los pacientes con valores indetectables de 25(OH)D necesitan ser tratados por mayor periodo de tiempo.
- Una persona de peso normal que alcanza niveles sanguíneos de 20 ng/ml, para aumentar éstos niveles, requerirá 100 UI de vitamina D para aumentar aproximadamente 0.6-1 ng/ml; esto explica el porque dar 1000 UI de vitamina D a un adulto con nivel sérico de 18-20 ng/ml no es efectivo para incrementar ese nivel por encima 30 ng/ml (22-23).

Otras Terapias Alternativas

- 5,000 UI por día por 8 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 2000-3000 UI por día de vitamina D2 o D3.
- Para alcanzar niveles séricos en el rango de 40-60 ng/ml se requiere una dosis diaria de 4,000-5,000 UI de vitamina D2 o D3 (24).
- La Endocrine Society recomienda como mantenimiento (15):
 - Niños < 1 año → 400- 1000 UI
 - Niños > 1 año → 600-1000 UI
 - Entre 1-18 años y todos los adultos → 1,500- 2,000 UI
 - Los adultos con IMC > 30 Kg/m² requieren 2-3 veces mayor cantidad de vitamina D para tratar y prevenir la deficiencia (25).
 - El límite superior a administrar para los niños es de 4,000 UI y para los adultos 10,000 UI (15).
 - Neonatos: 400 UI al nacer, sobre todo si reciben lactancia materna (13, 26-27).

- La deficiencia infantil se corrige con 2,000 UI/día por 6-8 semanas.
- Niños entre 1-3 años deficientes de vitamina D deben ser tratados con 50,000 UI/semana por 6 semanas o 2,000 UI por día, sin preocuparse por intoxicación (15, 26).

Recomendaciones importantes:

- ▶ El análogo de calcitriol 1-alfa hidroxivitamina D3 es efectivo en tratar desórdenes adquiridos del metabolismo de la 25(OH)D a 1,25(OH)2D, especialmente en los pacientes con enfermedad renal crónica. No debe ser usado para tratar la deficiencia (4).
- ▶ Para prevenir recurrencia de la deficiencia de vitamina D, es importante identificar la razón de la deficiencia. Son recomendables 50,000 UI de vitamina D2 cada 2 semanas. No solo es efectiva, es segura.
- ▶ Para optimizar la eficacia en el tratamiento de la osteoporosis con fármacos osteoactivos, éste debe acompañarse siempre de la normalización del estatus de la 25(OH)D, mediante la suplementación, porque niveles séricos bajos de 25(OH)D conllevan a un mayor riesgo de respuesta inadecuada a anti-resorptivos, tanto en términos de densidad mineral ósea como de fracturas osteoporóticas (28-29).
- ▶ Importante la identificación de enfermedades coexistentes.
- ▶ Una vez instaurado el tratamiento de corrección de la deficiencia, éste debe durar de 1-3 meses y el segui-

miento de los niveles séricos no debe ser hecho antes de 8-12 semanas (30).

- ▶ Con la dosis de 10,000 UI no se han encontrado efectos adversos, sugiriendo un límite de seguridad para los adultos. (30).

Intoxicación por vitamina D

1. Extremadamente rara.
2. No se produce por exposición solar, debido a que el exceso es destruido por el sol.
3. Se produce por ingesta intencional o no de dosis excesivamente altas por tiempo prolongado (16, 30-31).
4. Síntomas: náuseas, vómitos, hipercalcemia, hipercalcemia (31-32).

Conclusión

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud global. Esta pandemia, tiene consecuencias adversas para la salud en niños y adultos. Por muchas razones, la exposición solar adecuada es infrecuente y pocos alimentos contienen de manera natural adecuada cantidad de vitamina D. Es mandatorio pesquisar deficiencias en grupos de mayor riesgo, niños y adultos obesos, envejecientes, embarazadas, pacientes con cirugía bariátrica, en tratamiento por osteoporosis, osteomalacia, etc., en quienes debemos establecer el diagnóstico e iniciar tratamiento de suplementación, rescatando el individuo de su déficit y asegurando dosis de mantenimiento.

Referencias bibliográficas

1. Gallego-Gonzalez, Mejía-Mesa S, Martínez-Sánchez LM, Rendón Díez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *MÉD.UIS* 2017;30:45-56
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemics: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18:153-165
3. Bell NH. Vitamin D-Endocrine System. *J Clin Invest* 1985;76: 1-6.
4. Dusso AE. El sistema Hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Nefrología Sup Ext* 2011;2:37-43
5. Backer A. Follow the sun: slower COVID-19 morbidity and mortality growth at higher irradiances. SSRN 2020.
6. Chen T, Lu Z, Holick MF. Photobiology of vitamin D. In: *Vitamin D. Physiology, molecular biology and clinical Application*. Holick MF (Ed). Springer. USA 2010:35-60

7. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: Metabolism and biological actions. *Ann Rev Nutr* 1984;4:493-452
8. Zanchetti MB, Fradinger E. Vitamin D. *Separata Línea Montpellier* 2009 17(6)
9. Zhnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Steward PM, Hewie M. Extrarenal expresión of 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-894
10. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, Zavala K, Hewison M, Liu PT. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:22-27
11. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genoma wide expresión on white blood cells: Randomized double blind clinical Trial. *Plos One* 2013;8:e58725
12. Brown AJ. Vitamin D Catabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277: F157-F175
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-268
14. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heany RP, Murad MH, Weiver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guidance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930
16. American Geriatrics Society Workgroup on vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations Abstrated from the American Geriatric Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and their Consequences. *J AM Geriatric Soc* 2014;62:147-152
17. Ekwaru JP, Zwcker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The Importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin supplementation and serum 25 hydroxivitamin D in healthy volunteers. *Plos One* 2014;9:e111265
18. Matsuoka LY. Sunscreens supress cutaneos vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165-1168
19. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-1086S.
20. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnen S, de Lusignan S, Smith CP, Bucca G et al. Daily supplementation of 15 mgr D2 Comparade with Vitamin D3 increase intestine 25 hydroxivitamin D status in healthy South Asian and White European women: a 12 wk randomized, placebo controlled food fortification trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106: 481-490
21. Quesada-Gomez JM. Calcifediol better than colecalciferol for vitamin D supplementation?. *Osteoporos Int* 2018;29:1697-1711
22. Biancuzzo RM, Cai MH, Winter MR, Klein EK, Ameri A, Reitz R, Salameh W, Young A, Bibuld D, Chen TC, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D2 or Vitamin D3 supplementation. *Am J Nutr* 2010;91:1621-1626
23. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009;169:1806-1808
24. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger Lux MJ. Human serum 25-hydroxicholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210
25. Wostsman J, Matsuoka Ly, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693
26. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, Mary J Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hipovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 2716-2721
27. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Taylor SN, Morella K, Lawrence RA, Hulsey TC. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;136:625-634
28. Diez-Perez A, Olmos JM, Noque SX, Sosa M, Diaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, Pérez-Cano R, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresortives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817-824
29. Adami S, Giannini S, Sinigglic L, Dimunno O, Fiore CE et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-244
30. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz L, et al. Vitamin D supplementation Guidelines- Which to choose and Why? *Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-135
31. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Risk D, Newman LG. Vitamin D intoxication with severe hipercalcemia due to manufacturing and labelling errors for two dietary supplement made in United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3603-3608
32. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxivitamin concentrations and Safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856

Sus aliados para la Salud Ósea

DEMILOS

600 mg/1000 UI

comprimidos bucodispersables

Único tratamiento
con la dosis adecuada
de **Calcio Elemental**
y **Vitamina D**

VIAL BEBIBLE Y CÁPSULA BLANDA

Triamin®

100,000 UI

¡SOLUCIÓN
ÓPTIMA
EN UNA
SOLA DOSIS!



**PRIMER Y ÚNICO TRATAMIENTO
PARA LA OSTEOPOROSIS
CON 1.000 UI DE VITAMINA D
Y 600 mg DE CALCIO ELEMENTAL**

**ALCANZANDO NIVELES
ÓPTIMOS DESDE
LA PRIMERA DOSIS**

Guía práctica para la elaboración de dietas por el Sistema de Intercambio de Alimentos

Dr. Jimmy Barranco Ventura.

Médico Especialista en Bioquímica y Nutrición Clínica. Maestría en Educación Superior.

Coordinador Especialidad y Maestría en Nutriología Clínica.

Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC).

Docente de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición (RENAEN).

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los programas de residencias médicas para la formación de endocrinólogos carecen de una formación académica sólida en materia de alimentación y nutrición, particularmente en el diseño y elaboración de planes alimentarios, a pesar de que estos especialistas tienen que manejar varias patologías donde la alimentación es un pilar esencial, tales como obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemias, entre otras.

Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo es formular un método rápido, práctico y sencillo, en cinco pasos, mediante el cual los médicos endocrinólogos puedan aprender a elaborar sus propios planes de alimentación, fundamentados en las leyes de la alimentación y utilizando el sistema de intercambio de alimentos.

Sistema de intercambio de alimentos

Inicialmente las dietas se elaboraban utilizando un método basado en 100 g de los alimentos o sistema de gramaje, el cual resulta laborioso y poco práctico para el médico, y muy difícil de seguir por parte de los pacientes. Por lo tanto, se desarrolló el *sistema de intercambio de alimentos* o *sistema de porciones equivalentes* de los grupos de alimentos. Este sistema consiste en agrupaciones, en las cuales los alimentos incluidos en cada

una de las listas, poseen aproximadamente el mismo valor de energía, hidratos de carbono (“carbohidratos”), proteínas y grasas (**Tabla No. 1**).

Por lo tanto, un alimento se puede reemplazar por otro dentro de la misma lista. Por ejemplo: 1 manzana pequeña puede ser sustituida por 1 naranja o 1/2 taza de jugo de fruta. Las cantidades de los alimentos corresponden a porciones listas para consumir y se expresan en onzas o medidas caseras (taza, cucharaditas, cucharadas, etc). La cantidad de calorías y los gramos de proteínas, hidratos de carbono y lípidos asignados a cada grupo son el promedio del valor que tiene cada uno de los alimentos incluidos.

Las listas de intercambio para la planificación de comidas son una herramienta útil para el diseño de las dietas; y le dan al comensal la flexibilidad para escoger los alimentos de su preferencia de acuerdo con sus gustos, costumbres y hábitos alimentarios, al mismo tiempo que consume, siempre la misma cantidad de energía y los nutrimentos que necesita para realizar todas sus actividades, mantener su peso corporal y preservar su salud. A continuación se describen en forma muy general estos grupos de alimentos.

Tabla No. 1: VALOR NUTRICIONAL DE UN INTERCAMBIO DE ALIMENTOS SEGÚN GRUPO

Grupos de alimentos	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)	Energía (kcal)
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	8	8	12	150
<i>Leche Semidescremada</i>	8	4	12	120
<i>Leche descremada</i>	8	0	12	80
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	7	2	0	50
<i>Moderadas en grasa</i>	7	5	0	75
<i>Altas en grasa</i>	7	8	0	100
3- LEGUMINOSAS	7	1	15	100
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	2	1	15	80
5- VERDURAS	2	0	5	25
6-FRUTAS	0	0	15	60
7- GRASAS	0	5	0	45
8- ACCESORIOS	0	0	10	40

1- Lácteos y sustitutos. Este grupo de alimentos constituye una fuente importante de proteínas, vitamina D y calcio. Una dieta saludable debe incluir 2-3 tazas de leche descremada al día, para reducir el consumo de grasas saturadas.

1.1- Leche entera: Una porción equivalente es igual a:

- a) 1 taza (8 oz) de leche de vaca o de otro mamífero.
- b) 3/4 taza de yogur o boruga.
- c) 1/2 taza de leche evaporada.
- d) 3 cucharadas de leche en polvo.
- e) 8 onzas de fórmula ("leche") de soya.

1.2- Leche semidescremada-2%:

- a) 1 taza (8 oz) de leche semidescremada, yogur semidescremado o kefir
- b) 1/2 taza de leche evaporada semidesarrollada
- c) 3 cucharadas de leche en polvo semidescremada.

1.3- Leche descremada:

- a) 1 taza (8 oz) de leche descremada.
- b) 3/4 taza de yogur descremado.
- c) 1/2 taza de leche evaporada descremada.
- d) 3 cucharadas de leche en polvo descremada.

2- Carnes y sustitutos. Los alimentos de este grupo aportan principalmente proteínas de alto valor biológico, procedentes de carnes de aves, huevo, carne de res, pescados y mariscos, quesos, etc. Los cárnicos no aportan hidratos de carbono debido a que el glucógeno almacenado en el hígado y en el tejido muscular es agotado durante el estrés producido cuando el animal es sacrificado. Según el contenido de grasa los cárnicos se subdividen en tres grandes grupos, lo cual es útil para la elaboración de dietas con restricción en el aporte

de grasa. En algunas guías alimentarias las carnes bajas en grasa se sub-dividen a su vez en magras y muy magras.

2.1- Carnes bajas en grasa.

- a) 1 onza pechuga o muslo de pollo o pavo sin piel, res deshebrada,
- b) 1 onza de pescado, atún en aceite (drenado), atún en agua, trucha, almejas, camarones, langostas; 6 ostiones medianos, 2 uds. de sardinas medianas, bacalao fresco desalado.
- c) 1 onza de cerdo (solomillo), jamón fresco o enlatado, arenque, hígado, corazón.
- d) 1/4 taza de queso cottage (sin grasa), 2 cucharaditas de queso parmesano.

2.2- Carnes moderadas en grasa.

- a) 1 oz de carne molida de res, pollo (con piel) o cordero, pescado frito, pollo frito, chuleta de ternera (no empalizada).
- b) 1 onza de queso mozzarella, feta o de hoja; 2 onzas de queso ricotta (1/4 taza).
- c) 1 huevo hervido, 1 salchicha de pavo (1 onza), 1/2 taza tofu.

2.3- Carnes altas en grasas.

- a) 1 onza de salami, salchichón, chorizo, mortadela, mondongo, chuleta.
- b) 1 onza de tocino de cerdo o de pavo.
- c) 1 onza de queso común, cheddar, queso de cabra, americano, amarillo, suizo, etc.

3- Leguminosas. Estos alimentos son una fuente importante de proteínas, ya que una porción equivalente de 1/2 taza de leguminosas cocidas contiene 7 gramos de proteínas; además, 15 gramos de hidratos de carbono y 1 g de lípidos. Las leguminosas son una fuente importante de fibras y nutrientes inorgánicos (magnesio, potasio, fósforo, zinc, etc). Estos alimentos han sido llamados "proteínas de los pobres". Sin embargo, son deficientes en el aminoácido indispensable metionina, aunque son ricos en lisina; por lo cual se complementan muy bien con las proteínas de los cereales (ricos en metionina y pobres en lisina), en una proporción de peso 1:9 (1 gramo de leguminosas + 9 gramos de cereales), resultando en una nueva proteína de alto valor biológico. Una porción equivalente es igual a:

- a) 1/2 taza de habichuelas, garbanzos, lentejas, gandules, chícharos.
- b) 2/3 taza de habas, 3 cucharadas de miso, etc.

4- Cereales y tubérculos. Este grupo de alimentos aporta la mayor cantidad de la energía de la dieta y son una fuente importante de almidón, un polímero de glucosa que se presenta en formas: amilosa (estructura lineal o helicoidal) y la amilopectina (estructura ramificada). Estos alimentos, junto con las grasas forman el grupo de "alimentos energéticos". Una porción equivalente aporta unos 3 gramos de proteínas (cereales) o 1 gramo (tubérculos). En vista de que la dieta del dominicano es rica en tubérculos utilizamos el valor de 2 gramos de proteínas por porción equivalente. Se recomienda que en una alimentación saludable la mitad de estos granos debe ser integral, por su contenido de fibras dietéticas. Una porción equivalente es igual a:

- a) 1 rebanada pan integral, 1 tortilla (6 pulg), 1/2 pan pita (15 cm), 4 galletitas de soda integral, etc.
- b) 1/2 taza de corn flakes fitness, avena, maicena, trigo, arroz integral c/vegetales o con maíz, quinoa.
- c) 1/3 taza pastas cocidas, 1/2 taza de víveres (batata, ñame, plátano, yautía, mapuey, yuca, guineo verde, rulo, cepa de apio, etc), 3/4 taza maíz, 1 tortita de casabe, etc.

5- Verduras. Estos alimentos son una fuente importante de nutrientes reguladores (vitaminas y nutrientes inorgánicos o "minerales"), antioxidantes y fibras dietéticas, por lo cual, junto con las frutas constituyen el grupo llamado "alimentos reguladores". Su aporte proteico es bajo (2 gramos / porción equivalente). Se recomienda consumir por lo menos dos porciones equivalentes al día de diferentes colores. En general una porción equivalente es igual a 1 taza de verduras ("vegetales") crudos o 1/2 taza cocidas. Ejemplos:

- a) 1 taza de lechuga, tomate, tayota, rábano, verdo laga, repollo, berro, pepino, espinacas, hongos (champiñones), nabo, etc.
- b) 1/2 taza de pepino, zanahoria, berenjena, berro, rábano, apio, ajíes, germen de soya, espárragos, molondrones, brócoli, coliflor, tomate, auyama,

acelgas, remolacha, etc.

- c) 1/4 taza vainitas, 1 pieza de alcachofa, etc

6- Frutas. Estos alimentos prácticamente no aportan proteínas, y son una fuente importante de vitaminas, nutrimentos inorgánicos, antioxidantes y fibras. Junto a las verduras forman el grupo de “alimentos reguladores”. Una alimentación saludable debe incluir por lo menos tres porciones equivalentes al día de estos alimentos, que sean frescos y de colores intensos y variados.

Se recomienda que el adulto no consuma más de un vaso (8 onzas) de jugo de fruta al día, y el niño 1/2 vaso (4 onzas) sin azúcar agregado. Una porción equivalente es igual a:

- a) 1 manzana pequeña, 10 uvas, 1 pera pequeña, 1 guayaba pequeña, 1/3 taza fresas, 1/2 taza de guanábana, 3/4 taza de moras, 1 rebanada de piña, 3 limas pequeñas, 1 mandarina pequeña, 1 limón, 20 cerezas.
- b) 1/2 toronja pequeña, 1 taza de sandía, 1 naranja mediana, 2 higos, 1 granada, 3 ciruelas pasas, 1/3 taza de zapote.
- c) 1 mango pequeño, 1 kiwi, 1/2 taza de lechosa, 1 taza de melón, 1 guineo pequeño, 1 níspero, 1 durazno o melocotón, 1 nectarina, 1 chinola, 2 cucharadas de frutas secas.
- d) 1/2 taza de jugo de frutas, 1 1/2 taza agua de coco.

7- Grasas. Estos alimentos sólo aportan lípidos, los nutrimentos de mayor densidad energética (9 kcal/g). Deben consumirse con moderación, dando preferencia al aceite de oliva, aguacate y las nueces, fuentes importantes de ácidos grasos monoinsaturados. Los ácidos grasos saturados abundan en las grasas de origen animal, excepto el aceite de pescado que es rico en ácidos grasos poliinsaturados. Las grasas saturadas no deben sobrepasar el 10% del valor energético total de la dieta, y si es menor del 7% mucho mejor. Una porción equivalente es igual a:

- a) 1 cucharadita de aceite de oliva, canola, maíz, girasol, cártamo.
- b) 1 cucharadita de mantequilla, margarina.
- c) 2 cucharaditas de mantequilla maní, 1 rebanada de

aguacate.

- d) 1 1/2 cucharada de coco rallado, 2 cucharadas de guacamole.
- e) 10 almendras, 15 maníes, 4 cucharaditas de ajonjolí, 1 cucharada de nueces mixtas, 5 cucharaditas de semillas de chía.

8- Accesorios. Este grupo de alimentos aporta “calorías huecas o vacías” (carecen de otros nutrimentos). Su consumo debe ser moderado, no más del 10% del valor energético total diario de la dieta; y si se limita a un 5% o menos, sería mucho mejor. Una porción equivalente es igual a:

- a) 2 cucharaditas de azúcar, leche condensada, mermelada, miel de abeja, melaza,
- b) 2 cucharaditas chocolate con azúcar (cocoa), 1/2 taza de gelatina en agua o fruta en almíbar, 1/3 taza de jugo industrializado con azúcar, 2 cucharadas de catsup, 1/4 taza de helado, 6 gomitas, 3 onzas de bebida gaseosa regular, etc.

Los cinco pasos para elaborar una dieta.

1ro- *Determinar el valor energético total de la dieta (VET).* El VET de la dieta va a depender del objetivo nutricional, según se requiera mantener, perder o ganar peso corporal (**Tabla No.2**). Los planes alimentarios estándares comprenden dietas cuyo valor energético se expresa en múltiplos de 100 calorías, es decir, 1000 calorías, 1,100 calorías, 1,500 calorías, 1,800

Tabla No. 2: REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS DIARIOS

Objetivo Nutricional	Energía (kcal/kg)
<i>Perder peso</i>	<30
<i>Mantener peso</i>	30-35
<i>Ganar peso</i>	35-40

calorías, 2,000 calorías, etc; y casi nunca se prescribe una dieta de 1,420 calorías o 1675 calorías. Sin embargo, es casi imposible obtener un valor energético exacto, en vista de que los valores de referencia correspondientes a los diferentes grupos de alimentos son un promedio de las calorías que aporta cada uno de los alimentos incluidos. A manera de ejemplo, vamos a elaborar una dieta de unas 1,800 calorías (kcal), correspondiente a una mujer que pesa 60 kg que desea mantener su peso corporal.

2do. Distribuir la energía total entre los diferentes macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos), según la ley del equilibrio. En una dieta saludable la energía total o el valor energético total (VET) debe distribuirse entre los diferentes macronutrientes, en base a los rangos porcentuales que actualmente están vigentes según las Directrices Dietéticas para los Estadounidenses 2020-2025 (**Tabla No.3**): proteínas (10-35 % VET), hidratos de carbono (45-65% VET) y grasas o lípidos (20-35 % VET).

Tabla No. 3: DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA ENERGÍA TOTAL DE LA DIETA

NUTRIMENTOS	PORCENTAJE (%VET)
Proteínas	10-35
Proteínas	20-35
Hidratos de carbono	45-65

Así, elaboramos el cuadro dietosintético, en base al porcentaje de energía elegido para cada macronutriente, a partir de los cuales se obtiene el aporte energético y los gramos de cada una de ellos (**Tabla No.4**).

a) Proteínas (20%)= 1,800 kcal x 0.2= 360 kcal, equivalentes a 90 gramos ya que cada gramo de proteína aporta 4 kcal.

- b) Lípidos (30%)= 1,800 kcal x 0.3= 540 kcal, equivalentes a 60 gramos ya que los lípidos aportan 4 kcal/g.
- c) Hidratos de carbono= 1,800 x 0.5= 900 kcal, equivalentes a 225 gramos ya que los hidrato de carbono aportan 4 kcal/g.

Tabla No.4: CUADRO DIETOSINTÉTICO.

VALOR ENERGÉTICO TOTAL DE LA DIETA: 1,800 kcal			
NUTRIMENTOS	PORCENTAJE (%)	ENERGÍA (kcal)	CANTIDAD (g)
Proteínas	20	360	90
Lípidos	30	540	60
Hidratos de carbono	50	900	225

En este momento es importante determinar el valor de la relación entre energía no proteica (ENP) y los gramos de nitrógeno (N2), la cual no debería ser menor de 100-150 kcal/ N2 (g) en una dieta regular, para garantizar que las proteínas no sean degradadas. En la mayoría de las dietas saludables esta relación es igual o mayor a 150 kcal/N2 (g).

La energía no proteica (ENP) es la que procede de los hidratos de carbono (HC) y los lípidos, que en nuestro ejemplo corresponde a 1,440 kcal (540 + 900). Los gramos de nitrógeno se obtienen multiplicando los gramos de proteínas por el factor 0.16, en vista de que estos nutrientes contienen en promedio 16% de nitrógeno (N2). Entonces el aporte de nitrógeno de nuestra dieta sería igual a 14.4 g (90 g de proteínas x 0.16= 14.4 g N2). Así, la relación ENP/N2 es igual a:

ENP/N2= 1,440 kcal/14.4 g= 100 kcal/N2

3ro. Determinar el número de porciones equivalentes necesarias para cubrir los gramos de los diferentes macronutrientes. Si estamos familiarizados con el contenido de proteínas, lípidos y/o hidratos de carbono de una porción equivalente de los diferentes grupos de alimentos, nos resultará más fácil la selección. Además, es importante, PENSAR SIEMPRE EN EL MENÚ.

a) Primero cubrimos los requerimientos proteicos (90 g), ya que son los macronutrientes más importantes de la dieta. Al seleccionar 1 porción equivalente de leche descremada, 3 porciones de carnes bajas en grasa y 4 porciones de carnes moderadas en grasa, tenemos ya unos 57 gramos de proteínas (**Tabla No. 5A**).

Tabla No. 5A- DISTRIBUCIÓN DE LOS INTERCAMBIOS DE LÁCTEOS Y CARNES

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)
Cantidad Meta de Nutrientes —>		90	60	225
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	8	0	12
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	3	21	6	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	28	20	0
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	0	0	0	0
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	0	0	0	0
5- VERDURAS	0	0	0	0
6-FRUTAS	0	0	0	0
7- GRASAS	0	0	0	0
8- ACCESORIOS	0	0	0	0
<i>Totales (g)——></i>		57	26	12
<i>Energía (kcal)——></i>		228	234	48
<i>Adecuación (%)——></i>		63	43	5

b) Nuestra dieta requiere unos 90 gramos de proteínas, de los cuales la leche y los cárnicos han proporcionado 57 gramos; por lo cual solo nos faltan 33 gramos (90-57= 33 gramos). Si ahora seleccionamos 2 porciones equivalentes de leguminosas (14 gramos de proteínas), 7 porciones de cereales (14 gramos de proteínas) y 2 porciones de verduras (4 gramos de proteínas) alcanzamos un total de 91 gramos, que corresponde a un porcentaje de adecuación proteica de

101% (Tabla No. 5B). El porcentaje de adecuación proteica se obtiene dividiendo la cantidad de proteínas alcanzada (91 g) entre la cantidad pautada en nuestro cuatro dieto-sintético inicial (90 g), multiplicado por cien para expresar nuestro resultado en forma porcentual. El valor aceptable de la adecuación nutrimental debe estar entre 95-105% del valor pautado.

Tabla No. 5B: COMPLEMENTACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)
Cantidad Meta de Nutrientos —>		90	60	225
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	8	0	12
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	3	21	6	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	28	20	0
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	2	14	2	30
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	7	14	7	105
5- VERDURAS	3	6	0	15
6-FRUTAS	0	0	0	0
7- GRASAS	0	0	0	0
8- ACCESORIOS	0	0	0	0
<i>Totales (g)-----></i>		91	35	162
<i>Energía (kcal)-----></i>		364	315	648
<i>Adecuación (%)-----></i>		101	58	72

c) Ahora vamos a cubrir los 225 gramos de hidratos de carbono de nuestra dieta. Las porciones equivalentes de lácteos, leguminosas y verduras requeridas para completar las proteínas, proporcionaron también unos 162 gramos de hidratos de carbono (**Tabla 5B**). Entonces, nos faltarían 63 gramos ($225-162= 63$) que pueden proceder de frutas y accesorios, ya que estos grupos de alimentos sólo aportan hidratos de carbono. En vista de que decidimos no utilizar accesorios en nuestra dieta, tenemos que completar los

hidratos de carbono faltantes con frutas. Si dividimos los 63 gramos entre el contenido de hidratos de carbono (15 g) que contiene una porción equivalente de frutas obtenemos la cantidad de frutas requeridas para completar los hidratos de carbono de nuestra dieta ($63/15= 4.2$ porciones, equivalente a 4 porciones). Al final la cantidad total de hidratos de carbono es igual a 222 gramos, correspondiendo a un adecuación de 99% ($[222 / 225] \times 100= 99\%$), según se observa en **Tabla No.5C**.

Tabla No. 5C: COMPLEMENTACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)
Cantidad Meta de Nutrientes —>		90	60	225
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	8	0	12
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	3	21	6	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	28	20	0
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	2	14	2	30
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	7	14	7	105
5- VERDURAS	3	6	0	15
6-FRUTAS	4	0	0	60
7- GRASAS	0	0	0	0
8- ACCESORIOS	0	0	0	0
<i>Totales (g)</i> ——>		91	35	222
<i>Energía (kcal)</i> ——>		364	315	888
<i>Adecuación (%)</i> ——>		101	58	99

d) Finalmente, vamos a completar los 60 gramos de lípidos de nuestra dieta, de los cuales ya tenemos 35 gramos procedentes de carnes (26 g), leguminosas (2 g) y cereales (7 g). Por lo tanto, solo nos faltan 25 gramos que se obtienen a partir de 5 porciones equivalentes de grasas, ya que una

porción de grasa contiene 5 g. Así, $(25 \text{ g}/5\text{g}= 5$ porciones equivalentes). La adecuación de los lípidos de la dieta es igual a 100%, pues cubrimos el total de 60 g pautado en el cuadro dietosintético inicial (**Tabla No.5D**).

Tabla No. 5D: COMPLEMENTACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)
Cantidad Meta de Nutrimientos —>		90	60	225
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	8	0	12
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	3	21	6	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	28	20	0
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	2	14	2	30
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	7	14	7	105
5- VERDURAS	3	6	0	15
6-FRUTAS	4	0	0	0
7- GRASAS	5	0	25	0
8- ACCESORIOS	0	0	0	0
<i>Totales (g) —></i>		91	60	162
<i>Energía (kcal) —></i>		364	540	648
<i>Adecuación (%) —></i>		101	100	72

e) En la **Tabla No. 5E** podemos ver finalmente nuestra dieta terminada, cuyo aporte energético total es de 1,792 kcal, con una adecuación de 100% $[(1,792 \text{ kcal}/1800 \text{ kcal}) \times 100=99.6\%]$, y una relación ENP/N2 igual a 98 kcal/N2 (g). Según lo

pautado en nuestro cuadro dietosintético inicial, la energía total de la dieta procede de proteínas (20%), hidratos de carbono (50%) y lípidos (30%).

Tabla No. 5E: DISTRIBUCIÓN DE LOS INTERCAMBIOS DE ALIMENTOS

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de Carbono (g)
Cantidad Meta de Nutrientos —>		90	60	225
1- LÁCTEOS				
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	8	0	12
2- CARNES				
<i>Bajas en grasa</i>	3	21	6	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	28	20	0
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	2	14	2	30
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	7	14	7	105
5- VERDURAS	3	6	0	15
6-FRUTAS	4	0	0	60
7- GRASAS	5	0	25	0
8- ACCESORIOS	0	0	0	0
<i>Totales (g)——></i>		91	60	222
<i>Energía (kcal)——></i>		364	540	888
<i>Distribución porcentual (% VET)——></i>		20	30	50
<i>Adecuación (%)——></i>		101	100	99
<i>VET (kcal)——></i>		1,792	<i>Adecuación energética= 100%</i>	<i>ENP/N2=98kcal/g</i>

4to. Distribuir cada una de las porciones equivalentes de los diferentes grupos de alimentos, requeridas para elaborar nuestra dieta, entre comidas y meriendas. Esta distribución debe hacerse de tal manera que cada una de las comidas principales (desayuno, almuerzo y cena) esté balanceada, incluyendo un **alimento energético** o fuente de glucosa (cereales-tubérculos y/o leguminosas), y algo de grasa, un **alimento proteico** (lácteos y/o carnes) y un **alimento**

regulador, fuente de vitaminas y nutrimentos inorgánicos (frutas y verduras). En el caso de las dietas veganas las proteínas pueden obtenerse combinando adecuadamente los alimentos de origen vegetal o consumiendo una gran variedad de ellos (cereales, leguminosas, verduras, semillas, nueces, soya, etc). En la **Tabla No.6** mostramos la distribución de las porciones equivalentes en tres comidas principales y dos meriendas.

Tabla No. 6: DISTRIBUCIÓN DE LAS PORCIONES EQUIVALENTES EN COMIDAS Y MERIENDAS

Grupos de alimentos	Número de Intercambios	Desayuno	Mda-1	Almuerzo	Mda-2	Cena
1- LÁCTEOS						
<i>Leche entera</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Leche Semidescremada</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Leche descremada</i>	1	1	0	0	0	0
2- CARNES						
<i>Bajas en grasa</i>	3	0	0	3	0	0
<i>Moderadas en grasa</i>	4	2	0	0	0	2
<i>Altas en grasa</i>	0	0	0	0	0	0
3- LEGUMINOSAS	2	0	0	2	0	0
4- CEREALES y TUBÉRCULOS	7	2	0	2	1	2
5- VERDURAS	3	0	0	2	0	1
6- FRUTAS	4	1	1	1	0	1
7- GRASAS	5	1	0	2	1	1
7- ACCESORIOS	0	0	0	0	0	0

5to. *Elaborar el menú, según la distribución hecha de las porciones equivalentes.* A la hora de preparar el menú debe tomarse en cuenta los gustos y preferencias alimentarias de la persona, la disponibilidad de los alimentos, el nivel socioeconómico y otras variables, para facilitar una buena adherencia (**Tabla No.7**). Se debe promover el consumo de

una variedad de alimentos de los diferentes grupos, a fin de garantizar la provisión de todos los nutrimentos indispensables para mantener un buen estado de salud, ya que no existe ningún alimento que sea nutricionalmente completo. El éxito de una buena alimentación radica en tres palabras clave: VARIEDAD, MODERACIÓN y EQUILIBRIO.

Tabla No. 7: MENÚ (DIETA 1,800 KCAL)

COMIDAS	ALIMENTOS
Desayuno	1 taza (8 oz) de yogur descremado, 2 rebanadas de pan integral con 1 cdta. de aceite de oliva, 2 onzas de queso mozzarella y 1 naranja mediana.
Merienda matutina	1 mango pequeño
Almuerzo	1 taza de arroz integral, 1 taza de gandules, 1/2 pechuga de pollo horneado (3 onzas), 1 plato mediano (1 taza) de verduras mixtas (brócoli, coliflor, zanahoria, tomate) con 1 cdta. aceite de oliva y 1 rebanada de aguacate; 1/2 taza de lechosa.
Merienda vespertina	4 galletitas de soda (1 paquetito) con 2 cdtas. de mantequilla de maní (mambá)
Cena	1 taza de puré de yautía, 1/2 taza de tayota guisada con 1 huevo, 1 salchicha pequeña de pavo y 1 cdta. aceite de oliva. 1 guineo maduro pequeño.

Referencias bibliográficas

1. Wheeler M, Franz M, Barrier P, et al. *Macronutrient and energy database for the 1995 Exchange Lists for Meal Planning: a rationale for clinical practice decisions.* J Am Diet Assoc. 1996; 11: 1167-1171.
2. United State Department of Agriculture. *Food Composition Databases.* Washington D.C. 2019.
3. Cáceres P, Lataste C, Uribe D, Herrera J, Basfi-fer K. *Sistema de porciones de intercambio de alimentos en Chile y el mundo: Historia, usos y consideraciones.* Rev Chil Nutr 2020; 47(3): 484-492.
4. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition.* December 2020. Disponible en: DietaryGuidelines.gov.
5. *Nutritional goals for age-sex groups based on dietary reference intakes and dietary guidelines recommendations (Apendix 7).* A: Dietary guidelines for Americans 2015-2020. 8a ed. Washington, DC: US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services;(2015). Disponible en: <https://health.gov/our-work/food-nutrition/2015-2020-dietary-guidelines/guidelines/appendix-7/>
6. Pérez Lizaur AB y cols. SMAE, *Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 4a ed.* México: Fomento de Nutrición y Salud, A.C. / Ogali; 2014
7. Menal-Puey S, Martínez-Biarge M, Marques-Lopes I. *Developing a Food Exchange System for Meal Planning in Vegan Children and Adolescents.* Nutrients 2019, 11, 43; doi:10.3390/nu11010043.

disfruto
mi salud

MÁS QUE
GLUCOSA

LA DIABETES
ES MÁS QUE
GLUCOSA

HAY ÓRGANOS
QUE SUFREN Y
NO SE VEN



Ingrese a **AZMED**
para más información.

CUIDEMOS JUNTOS
A SUS PACIENTES

Realizado por AstraZeneca CAMCAR Costa Rica S.A Roble Corporate Center, 5to piso,
Escazú, San José, Costa Rica, teléfono (506) 2201 3400, apartado postal: 993-1260 Escazú.
www.camcar.astrazeneca.com para AstraZeneca CAMCAR S.A.
Para reportar un efecto adverso envíe un email a CAMCAR. Patientsafety@astrazeneca.com.

CC-4431/Febrero 2023.

AstraZeneca

Alteraciones lipídicas y lipoproteicas en la diabetes mellitus tipo 1

Dr. Yulino Castillo MMD

Médico internista y endocrinólogo

Jefe, Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier

Coordinador de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición

Santo Domingo, República Dominicana

y.castillo@claro.net.do

La diabetes mellitus tipo 1 es debida a una destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos, llevando usualmente a una deficiencia absoluta de insulina (1).

La insulina juega un rol importante en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas:

1. La insulina inhibe a la lipasa hormono-sensible. Como consecuencia de ello, la insulina inhibe la lipólisis de los triglicéridos contenidos en el tejido adiposo, con lo que se reduce la secreción de ácidos grasos libres desde dicho tejido (2-3).
2. La insulina inhibe la producción hepática de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Dicha inhibición es debida tanto a su efecto anti-lipolítico (lo que reduce los ácidos grasos libres circulantes los cuales son sustratos para las VLDL) como a un efecto inhibitorio directo en los hepatocitos vía diferentes mecanismos, incluyendo la inhibición de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP o MTTP) (2-3). Como su nombre lo sugiere, la MTP le transfiere triglicéridos a la apolipoproteína B (apoB), además de fosfolípidos, colesterol libre y ésteres de colesterol (4). Es decir, la MTP favorece la "lipidación" o incorporación de lípidos en la apoB,

propiciando el ensamblaje de las VLDL. Además, la MTP reduce la degradación de la apoB al producir regulación a la baja (downregulation) de la vía de degradación mediada por ubiquitin-proteasoma (5).

3. La insulina activa a la enzima lipasa lipoproteica o LPL (2-3). La LPL hidroliza a los triglicéridos contenidos en los quilomicrones dando lugar a la formación de partículas más pequeñas, llamadas remanentes de quilomicrones, que son captadas por el hígado vía el receptor de LDL (LDLR) y la proteína relacionada con el receptor de LDL o LRP. Así mismo, la LPL hidroliza a los triglicéridos contenidos en las VLDL llevando a la formación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) las cuales son convertidas en LDL por acción de la enzima lipasa hepática. Así las cosas, la insulina favorece el catabolismo de los quilomicrones producidos por el intestino y de las VLDL producidas por el hígado.
4. La insulina aumenta la expresión del LDLR y de la LRP, con lo cual aumenta la depuración hepática de las lipoproteínas que contienen apoB o apoE en su superficie o capa externa, como los remanentes de quilomicrones, las VLDL, las IDL y las LDL (2-3). Se ha demostrado una co-asociación intracelular y en la superficie de la membrana celular entre el receptor de insulina y el LDLR

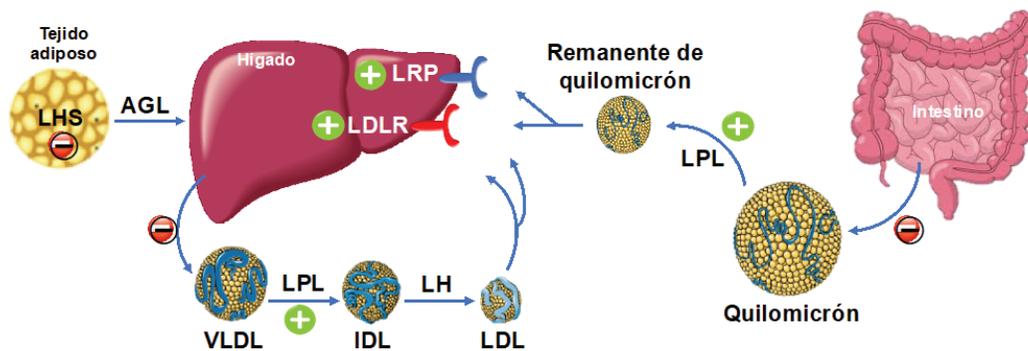
(6). Esta co-asociación hace al LDLR funcionalmente pobre para depurar las partículas LDL extracelulares (6). La exposición de las células a insulina interrumpe esta asociación entre los dos receptores y genera LDLR con mayor actividad para depurar LDL sin ningún cambio en la expresión de la proteína (6). Esta co-asociación del

LDLR con el receptor de insulina y su disociación por insulina puede ser una parte importante del mecanismo regulatorio de la función fisiológica normal del LDLR (6)

- 5. La insulina inhibe la producción intestinal de los quilomicrones (2-3).

La figura muestra los efectos de la insulina sobre el metabolismo de las lipoproteínas

Efectos de la insulina sobre el metabolismo de las lipoproteínas



Ver el texto para los detalles

Dislipidemia en la cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética es el estado clínico y bioquímico final de una deficiencia prácticamente absoluta de insulina y exceso de hormonas contrarreguladoras caracterizada por hiperglucemia, acumulación de cuerpos cetónicos y acidosis metabólica (7). Usualmente se presenta en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 descompensada por un factor precipitante de naturaleza variada. Debido a la deficiencia marcada o absoluta de insulina se reduce la actividad de la lipasa lipoproteica, lo que resulta en una disminución del catabolismo de los quilomicrones y las VLDL, llevando al desarrollo de hipertrigliceridemia (2-3). Debido a

la disminución del catabolismo de las VLDL el nivel medio de las LDL suele estar disminuido en la cetoacidosis diabética (3). En el contexto de niveles elevados de VLDL (hipertrigliceridemia) aumenta la actividad de la CETP (cholesteryl ester transfer protein) o proteína transferidora de ésteres de colesterol, la cual media la transferencia de ésteres de colesterol desde las lipoproteínas de alta densidad 2 (HDL2) hacia las VLDL y la transferencia recíproca de triglicéridos desde las VLDL hacia las HDL2 (8-9). Este intercambio lipídico produce HDL2 ricas en triglicéridos y VLDL ricas en ésteres de colesterol, altamente aterogénicas. Las HDL2 ricas en

triglicéridos constituyen un sustrato preferencial para la acción de la lipasa hepática, enzima que produce la lipólisis de los triglicéridos y fosfolípidos de las HDL2 ricas en triglicéridos. Como consecuencia de ello, se forman partículas de HDL más pequeñas y densas llamadas HDL3 o “remanentes de HDL” y apoA-I pobre en lípidos, las cuales son rápidamente depuradas de la circulación por la vía de la filtración glomerular renal (10-11). Este mecanismo explica la reducción del colesterol de HDL (C-HDL) encontrada en la cetoacidosis diabética (3).

Anomalías lipídicas cuantitativas en pacientes con diabetes tipo 1 y control glucémico pobre o subóptimo (exceptuando cetoacidosis)

Se han observado anomalías lipídicas cuantitativas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 cuando el nivel de la hemoglobina A1c es mayor de 7.5%, incluyendo hipertrigliceridemia y niveles elevados de colesterol de LDL (C-LDL) y de colesterol no HDL (C-no-HDL). Anomalías lipídicas cuantitativas (como la hipertrigliceridemia) se observan en algunos pacientes en quienes la diabetes tipo 1 se encuentra asociada con síndrome metabólico (3). Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pueden tener resistencia a la insulina en situaciones de obesidad abdominal y/o historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. Tales pacientes tienen mayores niveles de triglicéridos en plasma y aumento del colesterol de VLDL, IDL y LDL, con menores niveles de C-HDL (3). En estos casos, la resistencia a la insulina puede ser un factor adicional que puede inducir anomalías lipídicas cuantitativas en algunos pacientes con diabetes tipo 1 (3).

La hipertrigliceridemia que se observa en pacientes con diabetes tipo 1 en control glucémico pobre o subóptimo está relacionada a un aumento en la producción de las VLDL secundario a deficiencia relativa de insulina (3). En esta situación de control glucémico pobre o subóptimo, el catabolismo de VLDL e IDL no está significativamente reducido, por lo que aumento en la producción de VLDL se traduce en un aumento en la conversión de VLDL en IDL y de IDL en LDL. Esto explicaría el aumento en el nivel del C-LDL encontrado en estas

circunstancias (3). Por otro lado, en el contexto de un pobre control glucémico, el catabolismo de los quilomicrones y sus remanentes se encuentra disminuido, lo que explicaría el desarrollo de hipertrigliceridemia postprandial (3).

Anomalías lipídicas cuantitativas en pacientes con diabetes tipo 1 y control glucémico óptimo

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 bien controlados el perfil lipídico es totalmente diferente que el de aquellos pacientes con diabetes tipo 1 pobremente controlada (3):

1. Los triglicéridos en plasma son normales o ligeramente disminuidos. La disminución de los triglicéridos plasmáticos podría ser debida a hiperinsulinemia periférica, como una consecuencia de la administración de insulina por la ruta subcutánea, llevando a regulación a la baja (downregulation) de la producción de VLDL y a un aumento en el catabolismo de VLDL por incremento en la activación de la LPL. Además, el aumento en los niveles de adiponectina observado en pacientes con diabetes tipo 1 podría también estar envuelto, ya que se ha demostrado que la adiponectina acelera el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al aumentar la actividad de la LPL en el tejido adiposo.
2. El C-LDL en plasma es normal o ligeramente disminuido. Esta es la consecuencia de una producción reducida de VLDL causada por la hiperinsulinemia periférica previamente mencionada y el aumento en el catabolismo de las LDL demostrado en pacientes con diabetes tipo 1. Se ha postulado que este último podría ser debido al aumento en la expresión de los receptores de LDL como consecuencia de la hiperinsulinemia periférica.
3. Los niveles plasmáticos de C-HDL son normales o elevados. Este aumento en el C-HDL podría ser la consecuencia de una relación LPL/lipasa hepática elevada. De nuevo, el aumento en la actividad de la LPL observado en pacientes con diabetes tipo 1 bien controlada es probablemente debido a la hiperinsulinemia periférica que resulta de la administración subcutánea de insulina. El aumento plasmático de la adiponectina juega un rol dominante en el aumento de la subfracción HDL2b. La

adiponectina es un factor asociado con un catabolismo reducido de HDL-apoA-I. Sin embargo, este aumento en las HDL no puede ser considerado como “ateroprotector” ya que, como será descrito más adelante, las HDL de los pacientes con diabetes tipo 1 muestran anomalías cualitativas y funcionales.

Anomalías lipídicas cualitativas en pacientes con diabetes tipo 1

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aún con buen control glucémico, muestran anomalías cualitativas de las lipoproteínas. Estas anomalías no se revierten totalmente con el control glucémico óptimo, indicando que no están ligadas a la hiperglucemia, y son potencialmente aterogénicas (2-3). A continuación comentaremos las principales anomalías cualitativas encontradas en pacientes con diabetes tipo 1:

1) VLDL

En los pacientes con diabetes tipo 1 se ha encontrado un aumento en el contenido de ésteres de colesterol en las VLDL con un aumento en la relación ésteres de colesterol/triglicéridos (3). Este enriquecimiento de colesterol en las VLDL podría ser debido a un aumento en la transferencia de ésteres de colesterol entre las lipoproteínas (2). La hiperinsulinemia periférica secundaria a la administración de insulina por vía subcutánea podría ser responsable de un aumento en la actividad de la CETP. Así mismo, la hiperinsulinemia periférica es responsable de un aumento en la actividad de la LPL en pacientes con diabetes tipo 1 (2). Se ha informado que la LPL, en presencia de VLDL, aumenta la actividad de la CETP (3). La glicación de la apolipoproteína C-I, la cual es un inhibidor fisiológico de la CETP, reduce su habilidad de inhibir la CETP (12).

En pacientes con diabetes tipo 1 bien controlada se han observado cambios en las subfracciones de las VLDL, con una reducción en la concentración de las VLDL de tamaño grande o intermedio y un aumento en la concen-

tración de las VLDL de pequeño tamaño (3). Esto podría deberse a que la hiperinsulinemia periférica reduce los niveles de ácidos grasos libres en plasma y aumenta la actividad de la LPL y, por tanto, el catabolismo de las VLDL (3). Además, en los pacientes con diabetes tipo 1 se ha observado un aumento en la relación colesterol libre/lecitina en la periferia de la partícula de VLDL lo cual puede reducir su fluidez y estabilidad (2).

Las VLDL de pacientes normolipidémicos con diabetes tipo 1 bien controlada promueven significativamente más síntesis de ésteres de colesterol en los macrófagos que las VLDL de sujetos control, indicando que las VLDL de estos pacientes aumentan la carga de lípidos en los macrófagos (2-3). Esta anomalía funcional está asociada con un aumento en el colesterol libre en las VLDL.

2) LDL

Las LDL de los pacientes con diabetes tipo 1 muestran las siguientes anomalías cualitativas:

- a. Están a menudo enriquecidas en triglicéridos, llevando a un aumento en el número de partículas LDL pequeñas y densas ricas en triglicéridos (2-3). Aún los pacientes con diabetes tipo 1 bien controlada tienen una mayor proporción de LDL pequeñas y densas, si bien la concentración de estas partículas es menor en pacientes con buen control glucémico en comparación con aquellos con pobre control y la optimización del control glucémico reduce la proporción de estas partículas (3).
- b. Similar a lo descrito para las VLDL, la relación colesterol libre/lecitina en la capa periférica de las LDL se encuentra aumentada, reduciendo potencialmente la fluidez y la estabilidad de las LDL (2).
- c. La hiperglucemia promueve la oxidación de las LDL. Las LDL oxidadas inducen el desarrollo de anticuerpos, llevando a la formación de complejos inmunes de LDL oxidada los cuales son potencialmente aterogénicos (3). Las LDL oxidadas promueven el proceso de la aterogénesis porque aumentan

la secreción de moléculas de adhesión (como la molécula de adhesión intercelular 1 o ICAM-1) por las células endoteliales, son captadas preferencialmente por los receptores scavenger de los macrófagos llevando a la formación de células espumosas, inducen disfunción endotelial y estimulan la secreción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-1) por los macrófagos lo cual amplifica el proceso inflamatorio aterosclerótico (3).

- d. La hiperglucemia induce la glicación de la apoB de las LDL llevando a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE)-LDL inmunogénicos. De esta manera se forman anticuerpos dirigidos contra AGE-LDL que circulan como complejos inmunes los cuales están asociados con un incremento en la aterosclerosis (3). Los AGE-LDL son captados preferencialmente por los macrófagos a través de sus receptores scavenger, llevando a la formación de células espumosas en la pared arterial. La glicación de la apoB reduce la unión de las LDL a su receptor (2).

3) HDL

Las HDL de los pacientes con diabetes tipo 1 muestran las siguientes anomalías cualitativas:

- Están enriquecidas en triglicéridos, lo que parece ser más pronunciado en los pacientes con pobre control glucémico. Esta alteración es atribuida al aumento de la transferencia de ésteres de colesterol entre lipoproteínas (2-3).
- Tienen un aumento de la relación colesterol libre/lecitina y esfingomielina/lecitina, los cuales son marcadores de rigidez de superficie (2-3).
- Muestran glicación de la apoA-I en el contexto de hiperglucemia crónica. La glicación de la apoA-I reduce su afinidad por los fosfolípidos lo que altera la función de las HDL (13).
- Tienen un aumento en el amiloide sérico A β , una proteína inflamatoria, lo cual induce disfunción de las HDL al alterarse sus propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes (14).

- Tienen un aumento en el contenido de metionina sulfóxido lo que reduce su capacidad ateroprotectora (15). La apoA-I reduce los peróxidos lipídicos (LPO) usando los residuos de metionina como reductantes y produciendo metionina sulfóxido [Met(O)]. El mayor contenido de Met(O) en la apoA-I de pacientes diabéticos es consistente con niveles elevados de productos de peroxidación lipídica en el plasma de estos pacientes (15).
- Tienen una disminución de las ceramidas en las HDL2 y HDL3, y de la esfingosina-1-fosfato (S1P) fundamentalmente en las HDL3 (16). La S1P es importante para la unión de las HDL a las células endoteliales y para promover la síntesis de óxido nítrico (NO) por el endotelio. Por lo tanto, la disminución de la S1P en las HDL puede alterar su capacidad de inducir vasodilatación dependiente de endotelio (3).
- Tienen un enriquecimiento de inhibidores de proteasas y de inhibidores de serina proteasas, cuya causa y significado sobre la función de las HDL es desconocido al momento actual (17).

Las HDL en pacientes con diabetes tipo 1 muestran una serie de anomalías funcionales:

- Reducción de su capacidad de eflujo de colesterol, lo cual es independiente del control glucémico (18-20).
- Reducción de su capacidad antioxidante, lo cual es más pronunciado en pacientes con pobre control glucémico pero también es significativo en pacientes con buen control de la glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen una reducción en la actividad de una enzima antioxidante asociada con las HDL llamada paraoxonasa 1 (PON1) (2-3). La glicación in vitro de la PON1 reduce significativamente su actividad (21).
- Pérdida de su capacidad de prevenir la inhibición de la relajación vascular dependiente de endotelio inducida por las LDL oxidadas, lo que indica que las HDL de pacientes con diabetes tipo 1 pierden su efecto inductor de vasorelajación (22). Esto podría ser debido a la disminución de la S1P en las HDL observada en pacientes con diabetes tipo 1 (16).

La S1P se une a un receptor específico sobre las células endoteliales y promueve la producción de NO, responsable de la vasodilatación dependiente de endotelio. Se ha encontrado que la disminución de la S1P en las HDL es responsable de la reducción de la activación de la sintasa endotelial del NO (eNOS), con la subsiguiente disminución de la producción del NO (23).

4. Desvío de los complejos apoM/S1P desde las HDL densas hacia las HDL ligeras. La apoM es un transportador del regulador endotelial S1P. La apoM y su ligando S1P ejercen un efecto anti-inflamatorio de las HDL como lo es la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), inducida por el TNF- α , sobre células endoteliales (24). Los complejos apoM/S1P en las HDL ligeras son menos eficientes en inhibir la expresión de VCAM-1 que los complejos apoM/S1P en las HDL más densas (24). Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen una mayor proporción de HDL ligeras (menos anti-inflamatorias que las HDL densas) y por lo tanto una mayor proporción de HDL disfuncionales (24).

Rol potencial de la apoC-III en la dislipidemia de la diabetes mellitus tipo 1

La apolipoproteína C-III (apoC-III) es producida en el hígado y en una menor cantidad en el intestino. Después de su secreción, la apoC-III se une a la superficie de quilomicrones, VLDL, LDL y HDL y afecta su metabolismo. La apoC-III es un factor clave en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y está fuertemente asociada con niveles elevados de triglicéridos en plasma (25).

Los niveles plasmáticos de la apoC-III se encuentran elevados en pacientes con diabetes tipo 1, tanto bien controlados como mal controlados (3). La expresión del gen *APOC3* en los hepatocitos es regulada por muchos factores metabólicos y nutricionales, incluyendo glucosa circulante, insulina y ácidos grasos (25). Niveles elevados de glucosa inducen la expresión de *APOC3* en el hígado vía la activación de la ChREBP

(proteína ligadora de elementos de respuesta de carbohidratos) y del factor nuclear hepático -4 α (HNF-4 α) (25).

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la apoC-III contribuye con un aumento en los niveles de triglicéridos (25-30):

1. Aumento en el ensamblaje y la secreción hepáticas de VLDL. El mecanismo asociado con este efecto de la apoC-III no está claro, pero podría estar relacionado con la inhibición de la degradación proteasomal de la apoB, lo que resultaría en un aumento en la síntesis y secreción de la apoB y aumento en la síntesis de triglicéridos de VLDL. Sin embargo, hay resultados conflictivos en los estudios de ratas y humanos y se requiere de mayor investigación para confirmar este mecanismo.
2. Inhibición de la lipasa lipoproteica (LPL). La apoC-III puede actuar como un inhibidor no competitivo directo de la LPL. También, la apoC-III podría mediar la inhibición de la unión de las LRT a la superficie negativamente cargada donde reside la LPL. Así mismo, la apoC-III desplaza a la apoC-II de las VLDL, lo que reduce la activación de la LPL por la apoCII, apoproteína que actúa como cofactor de la LPL. La inhibición de la actividad de la LPL se traduce en una disminución de la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las VLDL y los quilomicrones, lo cual produce un aumento en las concentraciones circulantes de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos.
3. Inhibición de la lipasa hepática. Se ha demostrado que la apoC-III, a altas concentraciones, puede inhibir a la lipasa hepática, una enzima que hidroliza a los triglicéridos y fosfolípidos de las IDL lo que resulta en la formación de las LDL. El efecto inhibitorio de la apoC-III sobre la lipasa hepática se traduce en una disminución de la lipólisis de las IDL, con el subsiguiente aumento de la concentración plasmática de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos.
4. Interferencia con la captación o depuración hepática de los remanentes de LRT vía el LDLR, la LRP1 y el LSR (receptor estimulado por lipólisis), pero no por la vía del heparan sulfato proteoglicano sindecan 1 (SDC1). En tal sentido, la apoC-III podría enmascarar o alterar la conformación de la apoB y de la apoE, interfiriendo con

la depuración de las LRT por estos receptores. El ligando de las partículas remanentes es la apoE. Se ha planteado que la apoC-III podría desplazar a la apoE de las LRT, lo que reduce la tasa de depuración, mediada por apoE, de estas lipoproteínas por los receptores mencionados. Es decir, por desplazamiento de la apoE de la superficie de la partícula lipoproteica (en analogía a la acción sobre la apoC-II descrita previamente), la apoC-III podría prevenir la depuración de lipoproteínas remanentes. Sin embargo, el desplazamiento de la apoE por la apoC-III es cuestionable por tres razones (25):

- a. El tratamiento con un oligonucleotido anti-sentido de apoC-III no afecta los niveles de apoE sobre las LRT.
- b. ApoE es un ligando crucial para la captación de LRT mediada por el HSPG sindecan 1 (SDC1) y se ha demostrado que la apoC-III no inhibe la remoción hepática de LRT vía SDC1.
- c. El desplazamiento de la apoE solo es observado bajo concentraciones supra-fisiológicas de apoC-III.

Un estudio reciente indica que la apoE determina la función de la apoC-III (31). En ausencia de apoE, la apoC-III inhibe a la lipasa lipoproteica en el tejido adiposo, mientras que en presencia de apoE la apoC-III bloquea la depuración hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (31). Este estudio enfatiza la importancia de evaluar múltiples apolipoproteínas y la complejidad de sus interacciones.

Resulta interesante comentar que el transportador de lípidos llamado ABCA1 (*del inglés ATP-binding cassette A1*), promueve la biogénesis de novo de las partículas de HDL que contienen apoC-III in vivo, y modula la severidad de la hipertrigliceridemia inducida por la apoC-III (32). En presencia del ABCA1, la apoC-III adquiere colesterol y promueve la biogénesis de novo de las partículas de HDL que contienen apoC-III, que son distintas de las HDL clásicas que contienen apoA-I y apoE. La activación de esta vía resulta en la acumulación de apoC-III en las HDL, limitándose por lo tanto la cantidad de apoC-III disponible para asociarse con las VLDL ricas en triglicéridos. Esto resulta en una actividad normal de la LPL,

con la subsiguiente adecuada lipólisis de los triglicéridos de las VLDL, y en una eficiente remoción de los remanentes lipoproteicos de la circulación plasmática (32). En contraste, en ausencia del ABCA1, no se forman HDL contentivas de apoC-III, y la gran mayoría de la apoC-III se acumula en las VLDL ricas en triglicéridos. Esto resulta en la inhibición de la actividad de la LPL, en una depuración alterada de VLDL de la circulación plasmática y, por lo tanto, en el desarrollo de hipertrigliceridemia (32).

El enriquecimiento de apoC-III en las HDL altera la capacidad de eflujo de colesterol mediada por estas lipoproteínas (33).

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15-S33
2. Vergés B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2009;35:353-360
3. Vergés B. Dyslipidemia in type 1 diabetes: A masked danger. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31:422-434
4. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:14
5. Vergés B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010;211:353-360
6. Ramakrishnan G, Arjuman A, Suneja S, Das C, Chandra NC. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. *Diabetes Vasc Dis Res* 2012;9:196-204
7. Dingle HE, Slovis C. Diabetic hyperglycemic emergencies: a systematic approach. *Emerg Med Pract* 2020;22:1-20
8. Barter PJ. CETP and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2029-2031
9. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein, high density lipoprotein and arterial disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:377-382
10. Jin W, Marchadier D, Arder DJ. Lipases and HDL metabolism.

- Trends Endocrinol Metab* 2002;13:174-178
11. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol* 2018;34:595-604
 12. Bouillet B, Gautier T, Blache D, Pais de Barros JP, Duvillard L, Petit JM, Lagrost L, Vergès B. Glycation of apolipoprotein C1 impairs its CETP inhibitory property: pathophysiological relevance in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1148-1156
 13. Brown BE, Nobecourt E, Zeng J, Jenkins AJ, Rye KA, Davies MJ. Apolipoprotein A-I glycation by glucose and reactive aldehydes alters phospholipid affinity but not cholesterol export from lipid-laden macrophages. *PLoS One* 2013;8(5):e65430
 14. McEnemy J, Daniels JA, McGowan A, Gunness A, Moore K, Stevenson M, Young IS, Gibney J. A cross-sectional study demonstrating increased serum amyloid A related inflammation in high-density lipoproteins from subjects with type 1 diabetes mellitus and how this association was augmented by poor glycaemic control. *J Diabetes Res* 2015;2015:351601
 15. Brock JW, Jenkins AJ, Lyons TJ, Klein RL, Yim E, Lopes-Virella M, Carter RE; (DCCT/EDIC) Research Group, Thorpe SR, Baynes JW. Increased methionine sulfoxide content of apoA-I in type 1 diabetes. *J Lipid Res* 2008;49:847-855
 16. Denimal D, Pais de Barros JP, Petit JM, Bouillet B, Vergès B, Duvillard L. Significant abnormalities of the HDL phosphosphingolipidome in type 1 diabetes despite normal HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis* 2015;241:752-760
 17. Gourgari E, Ma J, Playford MP, Mehta NN, Goldman R, Remaley AT, Gordon SM. Proteomic alterations of HDL in youth with type 1 diabetes and their associations with glycemic control: a case-control study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):43
 18. Manjunatha S, Distelmaier K, Dasari S, Carter RE, Kudva YC, Nair KS. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2016;65:1421-1431
 19. Heier M, Borja MS, Brunborg C, Seljeflot I, Margeisdottir HD, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K, Oda MN. Reducen HDL function in children and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):85
 20. Gourgari E, Playford MP, Campia U, Dey AK, Cogen F, Gubb-Weiser S, Mete M, Desale S, Sampson M, Taylor A, Rother KI, Remaley AT, Mehta NN. Low cholesterol efflux capacity and abnormal lipoprotein particles in youth with type 1 diabetes: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):158
 21. Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness M. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med* 2008;25:1049-1055
 22. Perségol L, Foissac M, Lagrost L, Athias A, Gambert P, Vergès B, Duvillard L. HDL particles from type 1 diabetic patients are unable to reverse the inhibitory effect of oxidized LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia* 2007;50:2384-2387
 23. Denimal D, Monier S, Brindisi MC, Petit JM, Bouillet B, Nguyen A, Demizieux L, Simoneau I, Pais de Barros JP, Vergès B, Duvillard L. Impairment of the ability of HDL from patients with metabolic syndrome but without diabetes mellitus to activate eNOS: correction by S1P enrichment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:804-811
 24. Frej C, Mendez AJ, Ruiz M, Castillo M, Hughes TA, Dahlbäck B, Goldberg RB. A shift in apoM/S1P between HDL-particles in women with type 1 diabetes mellitus is associated with impaired anti-inflammatory effects of the apoM/S1 complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1194-1205
 25. Ramms B, Gordis PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2019;29:171-179
 26. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Emerging Evidence that ApoC-III Inhibitors Provide Novel Options to Reduce the Residual CVD. *Curr Atheroscler Rep* 2019;20:27
 27. Sundaram M, Zhong S, Khalil MB, Links PH, Zhao Y et al. Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions. *J Lipid Res* 2010;51:150-161
 28. Sundaram M, Links P, Khalil MB et al. New insights into the roles of apolipoprotein C-III in stimulating the production of hepatic VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:e62
 29. Ooi EM, Barret PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein CIII: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:611-624
 30. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, Watts GF. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor?. *Int J Clin Pract* 2008;62:799-789

31. Ramms B, Patel S, Nora C, Pessentheiner AR, Chang MW, Green CR, Golden GJ, Secest P, Krauss RM, Metallo CM, Benner C, Alexander VJ, Witztum JL, Tsimikas S, Esko JD, Gordts PLSM. ApoC-III ASO promotes tissue LPL activity in the absence of apoE-mediated TRL clearance. *J Lipid Res* 2019;60:1379-1395
32. Kypreos KE. ABCA1 promotes the de novo biogenesis of apolipoprotein CIII-containing HDL particles in vivo and modulates the severity of apolipoprotein CIII-induced hypertriglyceridemia. *Biochemistry* 2008;47:10491-10502
33. Luo M, Liu A, Wang S, Wang T, Hu D, Wu S, Peng D. ApoC-III enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity. *Sci Rep* 2017;7:2312

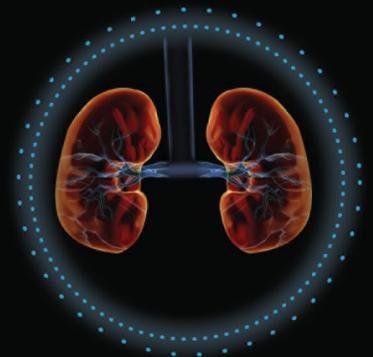


Deblax[®]
VITAMINA D3 / 100.000 UI
CÁPSULAS BLANDAS

**100,000 razones
para tomar Deblax**
La dosis indicada
en tus manos



LAS ENFERMEDADES
METABÓLICAS
NO DEBEN TRATARSE DE
MANERA AISLADA.



COMPLETEMOS LA IMAGEN
DE SU PACIENTE CARDIO-METABÓLICO-RENAL



ESCANEE EL CÓDIGO
QR PARA ACCESAR A
LA INFORMACIÓN
PARA PRESCRIBIR

Material exclusivo para el profesional de la Salud.

Realizado por AstraZeneca CAMCAR Costa Rica S.A. Roble Corporate Center, 5to piso, Escazú, San José, Costa Rica, teléfono: (506) 2201 3400, apartado postal: 993-1260 Escazú. www.camcar.astrazeneca.com
para AstraZeneca CAMCAR S.A. Para reportar un efecto adverso envíe un email a CAMCAR.Patientsafety@astrazeneca.com. CC-4676 / Marzo 2023

Evaluación diagnóstica y tratamiento de la Insuficiencia adrenal

Dra. Alicia Troncoso Leroux

Médico endocrinóloga

Médico ayudante y Docente de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición (RENAEN) Hospital Salvador B. Gautier

Docente de la Cátedra de Endocrinología, UNPHU

Presidente Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición, Directiva 2019-2021

Dra.troncoso@claro.net.do

Definición

La insuficiencia suprarrenal es un síndrome clínico caracterizado por una secreción insuficiente de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales al que se asocia en ocasiones a un déficit de mineralocorticoides y andrógenos cuando se trata de la insuficiencia adrenal primaria, denominada también enfermedad de Addison(1).

La insuficiencia adrenal se clasifica en:

- **Primaria o Enfermedad de Addison**, se produce cuando hay una destrucción o disfunción de la corteza adrenal
- **Secundaria**, se produce por un fallo en la secreción hipofisaria de adrenocorticotrofina (ACTH).
- **Terciaria**, se produce por fallo en la secreción de hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo (2).

Tabla 1 (3-12,13,19)

Causas de Insuficiencia adrenal primaria

- Adrenalitis autoinmune aislada o asociada a síndromes poliglandulares autoinmune tipo I o tipo II
- Infecciones
- Tuberculosis

- Micosis sistémicas (histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis, coccidioidomicosis)
- Sífilis
- SIDA (y sus infecciones intercurrentes como cytomegalovirus, mycobacterium avium, TB, hongos, toxoplasma, pneumocistis carini)
- Carcinomas metastásicos
 - Pulmón
 - Mama
 - Riñón
 - Gástrico
 - Colon
 - Melanoma Maligno
 - Linfoma
- Hemorragia adrenal
- Enfermedad tromboembólica
- Síndrome de Waterhouse-Friderichsen (meningococemia fulminante)
- Shock, quemaduras, sepsis severa
- Síndrome antifosfolípido
- Uso de anticoagulantes e inhibidores de la tirosina kinasa (Sunitinib) (13)
- Púrpura trombocitopénica idiopática

- Enfermedades infiltrativas
 - Sarcoidosis
 - Hemocromatosis
 - Amiloidosis
 - Histiocitosis X
 - Adrenoleucodistrofia
 - Deficiencia aislada de glucocorticoides
 - Hiperplasia adrenal congénita perdedora de sal por déficit de 21 hidroxilasa, 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa y déficit de StAR (proteína esteroideogénica aguda)(3,4,13)
 - Medicamentos que inhiben las enzimas adrenales: mitotane, ketoconazole, metirapone, etomidato, aminoglutetimide, drogas que aceleran el metabolismo del cortisol e inducen insuficiencia adrenal.
- Una causa menos común de insuficiencia adrenal secundaria se debe **una supresión glandular adrenal después de la corrección de un hipercortisolismo** (por un corticotropoma o adenoma/carcinoma adrenal).
 - Las etiologías menos comunes pueden deberse a **diversas alteraciones de la región hipotálamo-hipófisis** como son:
 - Invasión tumoral hipotálamo-hipófisis
 - Infarto hipofisario (Síndrome de Sheehan o apoplejía de un tumor hipofisario)
 - Enfermedades infiltrativas como sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis X
 - Injurias (trauma craneal y lesión del tallo)
 - Inmunológicas (hipofisitis linfocítica)
 - Iatrogénicas, producidas por cirugías de la región hipotálamo-hipófisis o radioterapia
 - Infecciones por tuberculosis, SIDA, sífilis, toxoplasmosis, hongos, piogénicas
 - Idiopática
 - Aislada

Causas de insuficiencia adrenal secundaria y/o terciaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a una deficiencia en la secreción de corticotropina (ACTH) o más rara aún de CRH.

La causa más frecuente es por

- **Suspensión brusca del uso de glucocorticoides** en pacientes que lo han tomado de forma crónica, en una dosis mayor a 7.5 mg de prednisona por día u otro glucocorticoide con dosis equivalente (30 mg de hidrocortisona), por más de tres semanas (14).
- El **acetato de megestrol** es un compuesto sintético parecido a la progesterona, utilizado comúnmente como estimulante del apetito en los pacientes con cáncer y tiene una actividad similar a la de los glucocorticoides. Se ha observado que en voluntarios sanos los niveles de cortisol se suprimen con una sola dosis baja. Los pacientes que utilizan dosis altas de megestrol pueden desarrollar signos clínicos de síndrome de Cushing. En cambio, la insuficiencia adrenal puede aparecer:

1. Si el paciente suspende una dosis de megestrol, conllevando a una disminución brusca de la actividad glucocorticoidea;
2. Si el paciente presenta una infección o cualquier otra condición que le cause estrés (17).

En general, la insuficiencia adrenal secundaria aparece en el contexto de un panhipopituitarismo y excepcionalmente como déficit aislado (2,3,13,15).

a) Manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal aguda o crisis adrenal

La presentación clínica puede variar desde un curso gradual en un período de días en individuos que no están agudamente estresados, a un curso súbito, brusco con, **-Hipotensión arterial, shock hipovolémico, dolor abdominal agudo, vómitos, fiebre (a veces)**. Estos signos se pueden asociar a :

- a. **Trauma agudo**
- b. **Cirugía**
- c. **Hemorragia**
- d. **Necrosis adrenal**
- e. **Necrosis hipofisaria**

en pacientes con insuficiencia adrenal con tratamiento glucocorticoideo sustitutivo, inadecuadamente reemplazados (16,17,18).

Presentación clínica de la crisis adrenal (13)

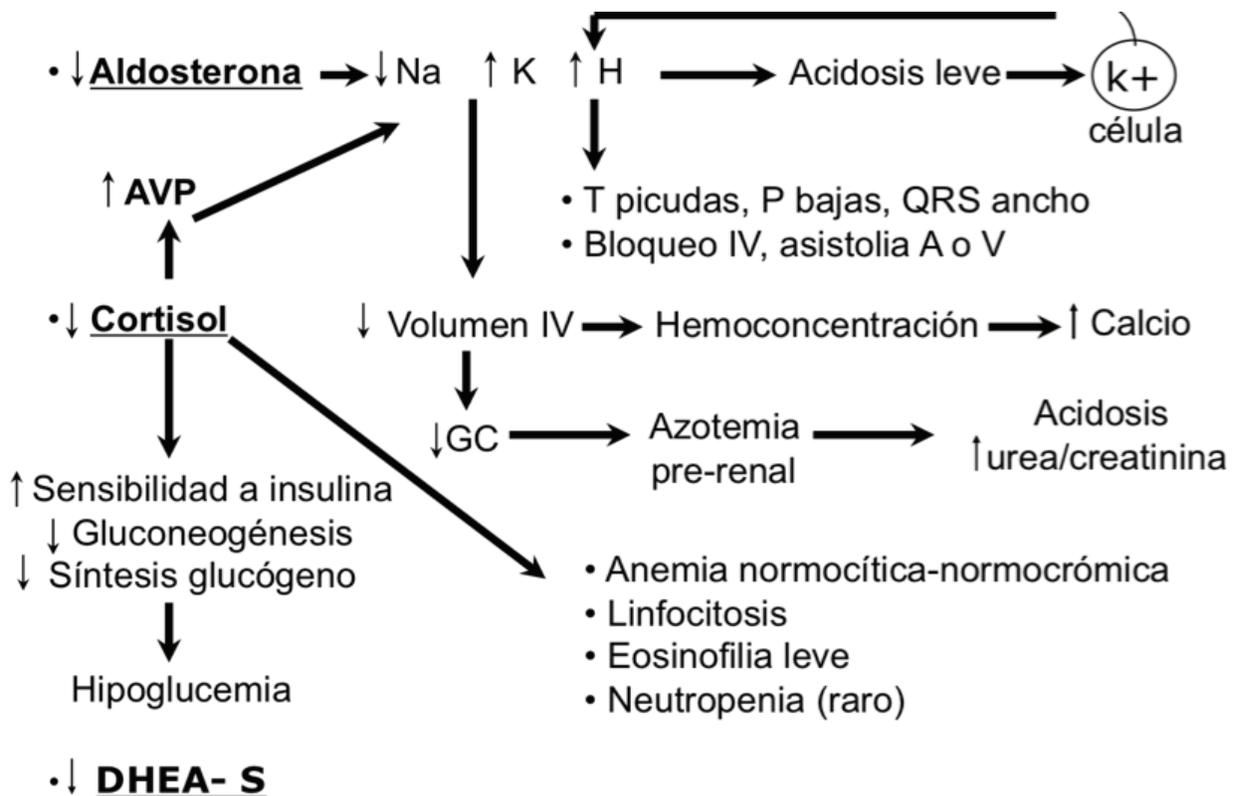
- Letargia
- Mareo
- Hipotensión postural
- Náuseas y vómitos
- Pérdida de peso
- Hipoglucemia

Evaluación diagnóstica de la insuficiencia adrenal

1. El diagnóstico de la insuficiencia adrenal se debe hacer ante la sospecha clínica, en función de ciertas manifestaciones como, hipotensión arterial, fatiga, debilidad, anorexia y disminución de peso inexplicable, entre otros . Una vez confirmado el diagnóstico, se debe instaurar inmediatamente el tratamiento médico . Hay que medir el nivel del cortisol plasmático basal, y si el valor es < 3 ug/dl se establece el diagnóstico de insuficiencia adrenal. Un cortisol plasmático >18-20 ug/dl excluye el diagnóstico.

Hallazgos de laboratorio en la insuficiencia adrenal (ver gráfico 1)

Gráfico 1 (4,15,17)



Se debe medir además hemograma, electrolitos, urea, creatinina y glucemia en plasma (3, 19, 20).

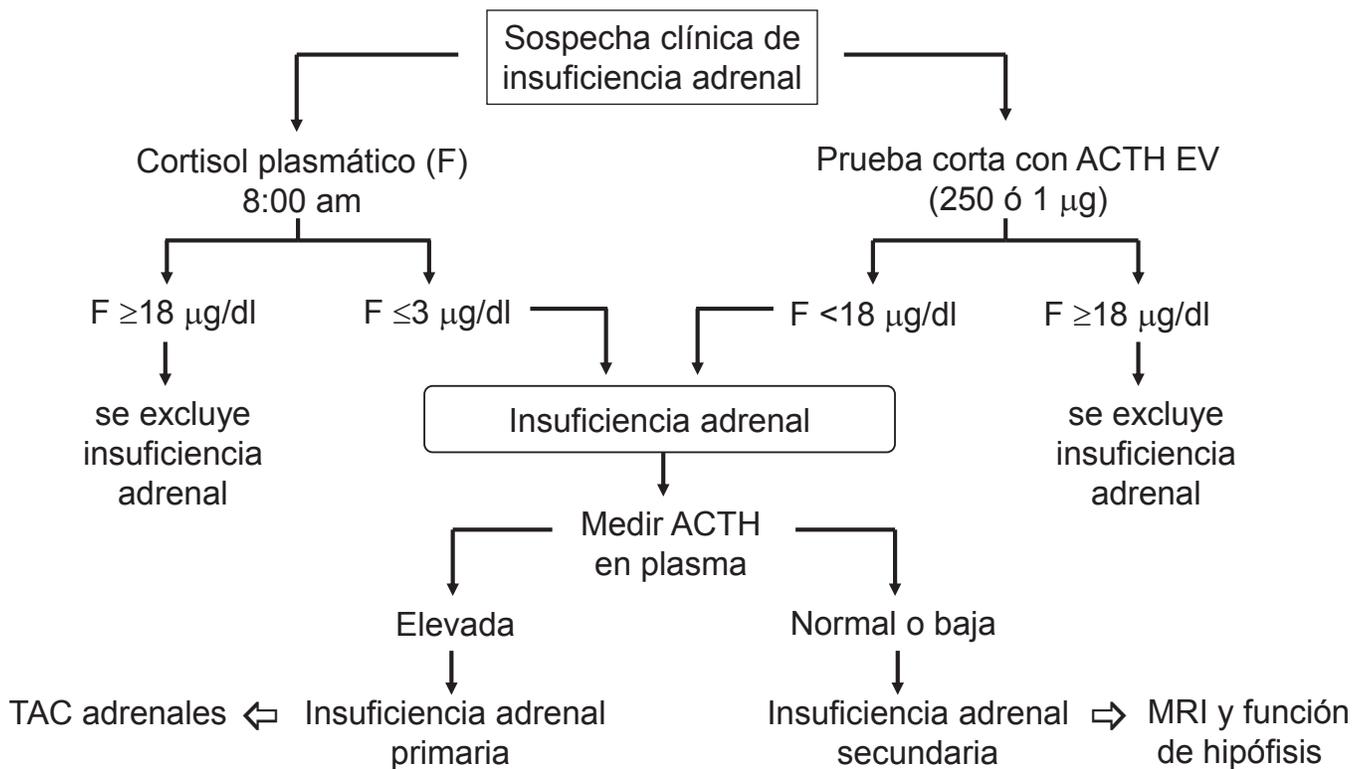
- En pacientes en quienes el cortisol plasmático se encuentre $> 3 \mu\text{g/dl}$ pero $< 18\text{-}20 \mu\text{g/dl}$ hay que confirmar el diagnóstico a través de la prueba de estimulación corta con ACTH EV (Cosyntropin o Synacten). Esta prueba consiste en medir el cortisol 30 ó 60 minutos luego de la inyección endovenosa de $1 \mu\text{g}$ o $250 \mu\text{g}$ de ACTH. Niveles de cortisol < 18 ó $20 \mu\text{g/dl}$ a la media o una hora de la inyección de ACTH, respectivamente, confirman el diagnóstico de insuficiencia adrenal (3, 19,20). En caso de insuficiencia adrenal secundaria de reciente instalación, como la debida a la remoción

quirúrgica de un tumor hipofisario o a la apoplejía hipofisaria, cuando aún no ha ocurrido atrofia de la corteza de las adrenales, la prueba corta de estimulación con ACTH podría ser normal. En ese caso se recomienda la realización de una prueba de hipoglucemia inducida por insulina o prueba de tolerancia a la insulina, la cual será descrita más adelante.

- Para diferenciar si la insuficiencia adrenal es primaria o secundaria se determinaran los niveles de ACTH en plasma. Un valor de ACTH elevado corresponde a insuficiencia adrenal primaria. En esta circunstancia se debe realizar una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia

Gráfico 2 (19)

Evaluación diagnóstica de la insuficiencia adrenal



magnética nuclear (RMN) de las glándulas adrenales. (Ver gráfico 2).

4. Además se puede medir renina plasmática, que estaría elevada en la insuficiencia adrenal primaria, mientras que la aldosterona y el DHEA en plasma estarían disminuídas (16-17).
5. En presencia de insuficiencia adrenal primaria podríamos evaluar el nivel de autoanticuerpos adrenales, la existencia de hiper o hipotiroidismo y la presencia de vitiligo o fallo gonadal primario. Estas condiciones podrían estar presentes en la adrenalitis autoimmune o en los SPGA tipo I o II (6,7,8,9)
6. Si la ACTH está en valores disminuídos, o inadecuadamente normales para los valores bajos de cortisol, se hace el diagnóstico de insuficiencia adrenal secundaria. Es necesario realizar una RMN de la región hipotalámica-hipofisaria y evaluar el estado de la secreción del estado del resto de las hormonas hipofisarias (10,11,20,21).
7. Otra prueba de estimulación del eje H-H-A para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal es la de hipoglucemia inducida con insulina o prueba de tolerancia a la insulina. El paciente debe estar en ayunas. Se le administra insulina regular, a dosis de 0.1-0.15 U/kg vía EV y se mide glucosa y cortisol en plasma a los 0, 15, 30, 45, 60,75 y 90 minutos después de dicha administración. Para que la prueba pueda ser interpretada debe ocurrir hipoglucemia, definida como una reducción de la glucosa en plasma a < de 40 mg/dl, o en más de un 50% con relación al valor basal, en por lo menos una de las muestras de sangre tomadas después de la administración de la insulina. Si el nivel del cortisol es > de 18- 20 ug/dl, en cualquiera de los tiempos, se excluye la insuficiencia adrenal (21). Esta prueba está contraindicada en pacientes con epilepsia, enfermedad cardíaca o cerebral, o si los niveles de cortisol plasmático son menores de 7 ug/dl (3,8,22)

Tratamiento de la crisis adrenal

La Crisis adrenal se trata de una verdadera emergencia médica que requiere un tratamiento de inmediato. Esta se sospecha en cualquier paciente con shock hipovolémico, que no responda al uso de drogas presoras ni a la expansión del volumen plasmático (13,18).

Puede presentarse de forma súbita como en caso de **traumatismos severos, cirugías mayores complicadas, quemaduras graves, hemorragia adrenal asociada a anticoagulantes y a trastornos de la coagulación, trombosis de venas adrenales, sepsis, necrosis de la hipófisis post-parto (síndrome de Sheehan), apoplejía de un macroadenoma hipofisario, cirugías hipofisarias o adrenales, sección del tallo hipofisario y otras condiciones** (18).

1. Tratamiento de la emergencia (19)

a. Infusión de solución salina al 0.9%, 1 litro en la primera hora o solución mixta con 5%, seguidas de infusión con solución salina, dependiendo de las necesidades del paciente, con monitoreo cardíaco continuo tan rápido como sea posible (19)

b. Hidrocortisona 100 mg EV, seguidos de 100-200 mg diluídos en glucosa al 5%/ infusión continua EV. Alternativamente, se puede administrar hidrocortisona, 25-50 mg vía intramuscular (IM) 4 veces/día (21). Otros autores recomiendan administrar 100 mg de hidrocortisona por vía IV o IM cada 8 horas (9)

C. Mantener soluciones EV por 24-48 horas hasta que el paciente esté con buena hidratación, medida con la presión venosa central.

Nota.

*No es necesario el reemplazo con mineralocorticoides hasta tener una dosis de hidrocortisona menor a 50 mg/día.

Hidrocortisona, 50 mg= 0.1 mg fludrocortisona

**El reemplazo mineralocorticoide sólo es requerido en la insuficiencia adrenal primaria, no en la secundaria (3, 20).

2. Tratamiento de la insuficiencia adrenal después de estabilizar al paciente

a. Es importante identificar y tratar la causa precipitante de la crisis adrenal y hacer la prueba corta con ACTH para confirmar el diagnóstico, si no se ha hecho previamente. Si el paciente está en tratamiento con hidrocortisona, (es el glucocorticoides ideal utilizado para la crisis adrenal) es necesario sustituirlo por dexametasona; esto se debe a que es el único corticoide que no interfiere con la prueba corta de ACTH. Luego de hacer la prueba, se debe cambiar a hidrocortisona de nuevo.

b. Disminuir la dosis de glucocorticoides en uno a tres días y luego pasar a la dosis de mantenimiento por vía oral, con la mínima dosis posible para la mejoría de los síntomas, evitando el sobretratamiento.

c. Los glucocorticoides de reemplazo más utilizados son:

- Hidrocortisona (cortisol), 20-30 mg/día o su equivalente en:
 - Prednisona o prednisolona, 5-7.5 mg/día
 - Dexametasona, 0.5-0.75 mg/día
 - Cortisona, 25-37.5 mg/día (21)

Las guías de la Endocrine Society para el diagnóstico y manejo de la insuficiencia adrenal primaria proponen el siguiente tratamiento de reemplazo:

Para la **Insuficiencia adrenal primaria**: 15-25 mg de hidrocortisona al día o acetato de cortisona (20-35 mg) en dos a tres dosis divididas por día; la mayor dosis debe administrarse en la mañana al levantarse el paciente, las otras dosis, o temprano en la tarde (si es un régimen de dos dosis) o en el almuerzo y en la tarde (si es un régimen de tres dosis).

Alternativa a la hidrocortisona, se sugiere utilizar prednisolona en dosis de 3-5 mg, administrada una a dos veces al día (19).

Para la **Insuficiencia adrenal secundaria**: 15-20 mg de hidrocortisona en una sola dosis o dosis divididas, con la mayor dosis en la mañana. Se sugiere utilizar un glucocorticoides de larga acción solo en casos seleccionados (si no está disponible, intolerancia al medicamento o conveniencia del paciente) (21).

Monitorear:

- El peso y el índice de masa corporal.
- Signos de tratamiento insuficiente (disminución del peso, fatiga, náusea, malgias, falta de energía).
- Signos de sobretratamiento como, aumento de peso, obesidad central, osteopenia/osteoporosis, intolerancia a los hidratos de carbono, hipertensión arterial (20,22)

d. Iniciar tratamiento con fludrocortisona, 50-100 ug al día, una sola dosis en la mañana temprano y sólo cuando se suspenda la solución salina.

La sustitución con mineralocorticoides se hace en pacientes que presenten enfermedad de Addison, o sea insuficiencia adrenal primaria, no en la secundaria (deficiencia de ACTH). Esto es así porque el control de la secreción de mineralocorticoides no está mediado por la ACTH, sino por el sistema renina-angiotensina, el cual se encuentra intacto en la insuficiencia adrenal secundaria (15).

Se debe monitorear el reemplazo de los mineralocorticoides basado en la evaluación clínica

- La presión arterial sentado y parado (una caída de más de 20 mm Hg es indicativo de infratratamiento). Si hay hipertensión arterial puede indicar sobretratamiento
- Evaluar edema periférico y electrolitos séricos (19)

Evaluación adicional en pacientes con insuficiencia adrenal

1. Determinar la función de las hormonas tiroideas,
2. Evaluar enfermedad en hipotálamo-hipófisis y deficiencia de hormonas hipofisarias
3. Identificar otras enfermedades autoinmunes asociadas (4,22,23)

Potencia relativa de esteroides usados comúnmente (13)

Esteroides	Potencia glucocorticoide	Dosis glucocorticoide equivalente	Actividad mineralocorticoide
Acción corta			
Cortisol	1	20	1
Cortisona	0.8	25	0.8
Prednisona	4	5	0.8
Metilprednisolona	5	4	0.5
Acción intermedia			
Triamcinolona	5	4	0
Acción larga			
Dexametasona	30	0.7	5.0

Prevención de la crisis adrenal

El desarrollo de la insuficiencia adrenal aguda en un paciente previamente diagnosticado y tratado es totalmente prevenible.

La educación a los pacientes y familiares sobre los síntomas de la insuficiencia adrenal y la dosis de reemplazo de glucocorticoides es imperativo.

Regla del día 1 de enfermedad: el paciente necesita duplicar la dosis de glucocorticoides oral por 7 días cuando el paciente presenta:

- Fiebre o una enfermedad que requiera reposo
- Cuando requiera antibióticos por infección
- Antes de un procedimiento ambulatorio (procedimiento odontológico)

Regla del día 2 de enfermedad: el paciente necesita inyectarse una preparación de glucocorticoides IM/IV en algunas condiciones, como:

- Enfermedad severa,
- Trauma
- Vómito persistente
- Cuando se realiza ayuno para hacer un procedimiento (colonoscopia) o durante una intervención quirúrgica

Inyectar 100 mg de hidrocortisona IV, IM o SC siguiendo 200 mg en infusión continua, alternativamente repetir dosis en bolos de 50 mg de hidrocortisona (IV/IM) cada 6 horas (4,10,23,24).

Conclusión

La insuficiencia adrenal aguda es una enfermedad rara, amenazante para la vida si no se diagnostica y se trata a tiempo. Las condiciones que pueden precipitar una crisis adrenal de forma súbita son: traumatismos severos, infecciones, cirugías, necrosis o hemorragia adrenal o hipofisaria, adrenalectomía bilateral, entre otras. Esta puede presentarse de forma más insidiosa en pacientes con insuficiencia adrenal conocida, sometidos a estrés de variable intensidad, que están inadecuadamente sustituidos con glucocorticoides.

El tratamiento debe instaurarse rápidamente, con un reemplazo adecuado de electrolitos e hidrocortisona endovenosos, previo a una diagnóstico de insuficiencia adrenal con niveles de cortisol basal y con la prueba de ACTH corta para la confirmación de la insuficiencia adrenal. Es necesario medir niveles de ACTH para diferenciar la insuficiencia adrenal primaria de la secundaria.

El paciente debe estar instruido en cuanto al tratamiento de base con glucocorticoides, y si se éste presenta cualquier enfermedad o condición que genere un mayor estrés, debe aumentar la dosis del medicamento según sea la gravedad de la condición a la cual se someta y así evitar una crisis adrenal.

Referencias bibliográficas

1. Novoa PM, Torres E, Palcios García N, Moreira M, Solche I, Martínez M. et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal del adulto. "Endocrinol Nutr" 2014;61:1-35.
2. Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. *The Lancet* 2003; 361:1881-1893
3. Bouillon, R. Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:767-775
4. Aron D et al. Disorders of adrenocortical insufficiency. In: Greenspan and Gardner, ed. *Basic and Clinical Endocrinology: Lange-Mc Graw Hill*, 2004:367-378
5. Kutteh WH, William H. Immunology of Multiple Endocrinopathies Associated with Premature Ovarian Failure. *The Endocrinologist* 1996;6:462-466
6. Tanaka H, Perez MS, Powell M, Sanders JF. Steroid 21-Hydroxylase Autoantibodies: Measurements with a New Immunoprecipitation Assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1440-1446
7. Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127:1103-1105
8. Chen, S et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune poliglandular syndrom, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 81:1871-1876
9. Eisenbart. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. "N Engl J Med", 2004; 350:2068-2070
10. Cooper MS, Stewart PM. Current concepts of corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-34.
11. Freda PU, Bilezikian JP. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease. *AIDS Read* 1999; 9: 43-50.
12. Marik PE, Kiminyo K, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med*. 2002; 30:1267-1273.
13. Sweeting AN, Chua EL. Management of Endocrine Disorders and the Pharmacist's role: Adrenal Insufficiency 2019:437-446 Elsevier Inc
14. Loriaux Lynn. Adrenocortical Insufficiency. In: Becker Kenneth, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001
15. Halperin I, Obiols G, Torres E, et al. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. *Endocrinol Nutr* 2007; 54:34-43
16. Werbel S. et al. Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1993; 22:303-323
17. Taub YR, Wolford RW. Adrenal insufficiency and other adrenal oncology emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27:271-282
18. Oelkers, W. The adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-1212
19. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W., Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ;101:364-89.
20. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1059-1067
21. Fleseriu M, Hashim a, Karavitaki N, Melmed S, Hassan M, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3888-3921
22. Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. *The Lancet* 2003; 361:1881-1893
23. Vaidya B, Chakera AJ, Dick C. Easily missed? Addison's disease *BMJ* 2009; 339:104-107
24. Dineen R, Thompson CJ and Sherlock M. Adrenal Crisis: prevention and management in adults patients. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:1-12



ORATOR[®] | GLUCOX[®] | GLIPOX[®]

Efectividad y eficacia demostrada en el tratamiento de patologías de origen metabólico que requieran protección cardiovascular.

Nueva prueba de biomarcadores para identificar riesgo de Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2.

Dr. Casimiro Velazco

Con el enfoque en la **detección temprana y prevención de la nefropatía diabética**, este nuevo test de sangre muestra el riesgo de padecer y/o desarrollar Daño renal como producto de la diabetes tipo 2, bajo la marca de **Innovatio ND2, de OMICS Global Solutions (Puerto Rico)**.

En la última década el uso de Biomarcadores, en este caso proteínas específicas, se ha multiplicado como una fuente biológica de soporte para el tratamiento y diagnóstico de múltiples condiciones, específicamente en el área de prevención, proliferan las pruebas como esta donde se han identificado y comprobado clínicamente en estudios internacionales⁽¹⁾, que existen 3 proteínas vinculadas con el inicio del daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 aun a años antes de la aparición de síntomas que generalmente son detectados de manera tardía.

El estudio *FREMANTLE II*, realizado, inicialmente en Australia en 2014, por la Universidad de Monash y la empresa de biotecnología de investigación *Proteomics International*, mostró que existen varias proteínas, luego usadas como marcadores en un algoritmo patentado llamado **PROMARKER D®**, que se sub-expresan o sobre-expresan en condiciones patológicas cuando el daño renal se inicia en el paciente diabético.

Estas proteínas, en combinación con medidas más estándares como el hDL y la tasa de filtración glomerular, acompañadas con el género y la edad del paciente, se analizan en

el algoritmo arrojando finalmente 2 valores, el primero; **“Riesgo Diagnóstico”**, el cual se interpreta como la probabilidad que el paciente tenga ya compromiso renal cuando se procesa su muestra, recordemos que se habla de “riesgo”, porque siempre el diagnóstico final es producto de la interpretación de estas herramientas más el juicio de lo visto en la cuadro clínico del paciente.

Por otra parte, tal vez la más innovadora y de mayor valor cuando hablamos de predicción, es la lectura del **“Riesgo Pronóstico”**, el cual mostrará la probabilidad que el paciente desarrolle Nefropatía en el devenir de los años. Este valor es el que realmente permite un trabajo cercano entre el médico y el paciente para reducir o mantener, el nivel de riesgo con el objetivo de evitar que el paciente eventualmente termine como paciente renal, con las consabidas complicaciones, como la diálisis, la cual tiene un impacto tanto social como económico considerada como una condición catastrófica a nivel mundial.

Parte de las ventajas de esta nueva herramienta, es que ambos riesgos son mostrados en escalas de **Bajo, Medio o Alto**, lo cual sitúa a cada paciente en un rango específico, ayudando al equipo médico a realmente individualizar el abordaje clínico!

Precisamente con la idea de apoyar con la implementación de medidas clínicas exitosas y basadas en evidencia científica, se está realizando una actualización a los protocolos clínicos actuales usados en el país para la *Identifica-*

ción y manejo del riesgo renal en pacientes diabéticos, en un esfuerzo académico e institucional sin precedentes, donde a través de una sinergia, se reúnen representantes de las sociedades médicas de Endocrinología y Diabetes del país, para publicar un CONSENSO avalado por ambas entidades gremiales, donde se incorpore, no solo esta nueva prueba, dejando por sentado la utilidad del uso de biomarcadores, como aportación de la biología molecular al gremio médico en pro de la salud de nuestra población, sino además cuáles son los pasos, esquemas terapéuticos, medicamentos, evaluaciones y ajustes a cuadros de predisposición familiar, hábitos sociales etc., que deben ser modificados para controlar o disminuir el riesgo de cada paciente de manera objetiva y

medible. Con esta actualización, se busca implementar de manera uniforme para todos los que tratamos esta *pandemia metabólica* llamada Diabetes tipo 2, una metodología, que por primera vez es medible a través de una herramienta individual, cuantitativa que permite ver el impacto de los cambios implementados en las subsiguientes pruebas de seguimiento, dándonos la oportunidad de ajustar dicho plan paciente a paciente.

Recientemente se dio a conocer que; de la mano de **Macro-tech y Referencia Laboratorio** Clínico esta innovadora herramienta pronostica está ya disponible en todas las sucursales de REFERENCIA a nivel nacional.

La información general sobre INNOVATIO ND2, así como su enfoque a Pacientes, Laboratorios, Comunidad Clínica (incluyendo el respaldo científico que la avala), se encuentran disponibles en la página <https://www.innovatio-nd2.com/>

Referencias bibliográficas

1. Drinkwater JJ, Peters K, Davis WA, Turner AW, Bringans SD et al. Assessment of biomarkers associated with rapid renal decline in the detection of retinopathy and its progression in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *J Diabetes Complications* 2021;35(4):107853

INNOVATIO ND2

Prueba clínica por Elisa para identificar y medir el riesgo de desarrollar **NEFROPATÍA DIABÉTICA** en pacientes con **DIABETES TIPO 2**.



INNOVATIO
ND2

Más del 95%

de pacientes con daño renal o función renal disminuido son asintomáticos.

1 de cada 3 adultos

con diabetes tipo 2 recién diagnosticada, también tienen enfermedad renal crónica, lo que sugiere que la Nefropatía inicia con la evolución de la diabetes.

La detección temprana

de la enfermedad renal diabética (ERD) es esencial para prevenir futuro daño renal.

Disponible en:

REFERENCIA
Laboratorio Clínico

Calendario SODENN | 2021

Actividades de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición



SODENN

Mayo 2021

Jueves 6

Conferencia presentación "Manual sobre Técnicas de Aplicación de insulas y otros inyectables" Beckston Dickinson, BD

Miércoles 12

Conferencia sobre obesidad, Laboratorios Asofarma

Jueves 13

Conferencia sobre tratamiento moderno de la diabetes, Sanofi-Aventis

Miércoles 19

Actividad Lanzamiento de Semaglutide, Novo Nordisk

Jueves 20

Conferencia virtual, Diabetes Neonatal, DIVa de Leon Critchlow, MD, MSCE Children's Hospital of Philadelphia

Miércoles 25

CELEBRACIÓN DIA MUNDIAL DE LA TIROIDES, conferencia sobre hipotiroidismo, Laboratorios Abbott



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

@sociedadendocrinord
www.sodenn.com

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894