

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Título: **Estudio de la depuración de glucosa plasmática y de las alteraciones hepáticas en ratones hembras y machos sometidos a una dieta rica en grasas. Efecto del género.**

Nombre del alumno: Sonia Ahn

Nombre el tutor: Dr. Prof. Ariel D. Quiroga

Nombre del cotutor: Dr. Francisco J. Heit

Correo electrónico del tutorando: suioni87@gmail.com

ÍNDICE 2
RESUMEN 3
INTRODUCCIÓN 5
MARCO TEÓRICO 7
PROBLEMA 13
OBJETIVOS 14
Objetivos generales 14
Objetivos específicos 14
MATERIALES Y MÉTODOS 15
Criterios de selección 17
Análisis Estadísticos 17
RESULTADOS 18
Valores de glucosa plasmática 18
Evolución del peso de los animales 19
Cambios en el peso del hígado 21
DISCUSIÓN 22
CONCLUSIÓN 26
BIBLIOGRAFÍA 27
ANEXOS 31

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con alteración del metabolismo que está alcanzando niveles pandémicos, ya sea por la obesidad, el estilo de vida sedentario y el envejecimiento de la población. Hasta hace unos años, el modelo de la medicina había sido el que planteaba que las enfermedades no tienen género, por el cual no había diferencias en el enfermar ni por razones sociales ni biológicas, pero en la actualidad se empezó a plantear que la salud de las mujeres depende de los problemas sociales y culturales.

Objetivos: evaluar si existen diferencias en la depuración de la glucosa entre ratones hembras y machos con obesidad y resistencia a la insulina.

Materiales y métodos: para el desarrollo completo de este trabajo utilizamos ratones de 8-10 semanas de edad de las cepas C57Bl/6 de tipo salvaje. Se realizó el estudio en 10 ratones hembras y 10 ratones machos de 8-10 semanas de edad. Los ratones fueron alimentados con comida regular para ratones (chow) o una dieta especial conteniendo un 60% de grasa (HFD, del inglés *high fat diet*).

Evaluamos la glicemia de los ratones en ayunas previa y posteriormente al experimento de dieta rica en grasa. Asimismo, durante 12 semanas evaluamos la ganancia de peso semanalmente.

Resultados: en los tiempos evaluados y en las condiciones de trabajo, no observamos diferencias significativas en la depuración plasmática de glucosa ni en la ganancia de peso corporal entre ratones hembras y ratones machos sometidos a dieta rica en grasas durante 12 semanas. Sin embargo, pudimos observar una leve tendencia de las hembras hacia una depuración de glucosa plasmática más demorada que los machos.

Conclusión: los estudios realizados hasta la fecha en humanos demuestran que los varones diabéticos manejan más eficazmente la vida con diabetes. Los varones con diabetes viven con menos depresión y menor ansiedad, lo cual repercute en un mayor bienestar positivo. Las diferencias de género se vuelven cruciales cuando uno tiene que aprender a vivir eficazmente con diabetes. De acuerdo a los reportes publicados hasta la fecha, las mujeres diabéticas deben desarrollar una actitud más positiva hacia la enfermedad y su manejo. Esto es fundamental, sobre todo en los responsables de tareas como el cuidado de la familia, que

les dificulta cuidar su salud, controlar sus horarios de alimentación, tener un control de su propia medicación, hacer ejercicio, y controlar el azúcar en sangre.

Palabras claves: NAFLD, NASH, restricción calórica, evaluación nutricional

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible, caracterizada por alteraciones metabólicas que producen hiperglucemia sostenida; esto es resultado de una deficiencia parcial o total de la insulina o bien de insulinorresistencia. Se caracteriza por polidipsia, polifagia y poliuria.

La ADA (*American Diabetes Association*, 2021) clasifica la diabetes en cuatro tipos principales, DM1, caracterizada por la destrucción autoinmunitaria de las células ß-pancreáticas, DM2, que cursa con una disminución progresiva de la secreción de insulina por parte de las células ß-pancreáticas, consecuencia de la insulinorresistencia tisular periférica, diabetes mellitus gestacional y otros tipos específicos de DM debido a otras causas, en esta última encontramos la diabetes del adulto de inicio en la juventud (MODY por sus siglas en inglés), entre otras.

La incidencia de la obesidad y DM tipo 2 en el mundo está aumentando de tal manera que la OMS (Organización Mundial de la Salud) ya habla de ellas juntas como la "epidemia del siglo XXI". Más de la mitad de la población mundial tiene obesidad o sobrepeso (más de 400 millones de adultos y en 2025 serán más de 700 millones) (Mera, 2021).

La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo a la diabetes tipo 2, junto a la edad, la predisposición genética y el sedentarismo. La evolución de obesidad a diabetes tipo 2 se debe a un fallo progresivo de la producción de la insulina que coincide con un progresivo aumento de la resistencia a la insulina.

Por lo tanto, la hiperglucemia mantenida con los años se asocia con daño, disfunción y falla de órganos y sistemas, especialmente de los riñones, los ojos, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. La detección temprana de la enfermedad permite la realización de acciones correctivas que enlentecen el daño orgánico en el paciente. Se ha encontrado una serie de parámetros antropométricos predictivos del riesgo de padecer la enfermedad: el perímetro de la cintura y el índice cintura-cadera como predictores de adiposidad central y el índice de masa corporal (IMC) como predictor de sobrepeso y obesidad, entre otros. Estos parámetros han demostrado ser marcadores de utilidad para la estimación clínica de alteraciones en la sensibilidad a la insulina (Ascar; 2020).

Respecto de la prevalencia de diabetes en mujeres y hombres con obesidad, hay una gran cantidad de trabajos controversiales, sin embargo, está claro que la tasa de mortalidad en

mujeres con diabetes se ha ido incrementando en la última década, al contrario de lo que ha ocurrido en la población no diabética y en los hombres con diabetes. No se conoce la razón principal de esta diferencia, pero suele atribuirse, al menos en parte, al peor control glucémico conseguido en este subgrupo de población (Juutilainen, 2004; Nilsson, 2004; Wexler, 2005). Otras razones posibles son la presencia de enfermedad coronaria más extensa, trastornos hormonales, menopausia precoz, isquemia silente o síntomas atípicos (más frecuentes en el sexo femenino) (Solimene, 2010). Sin embargo, en la literatura se sigue planteando una disyuntiva acerca de la influencia de los factores psicosociales en las desigualdades cardiovasculares (Elovainio, 2011).

Marco teórico

La DM es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la actualidad (Kadayifci, 2019) y, particularmente la DM de tipo 2, está alcanzando niveles pandémicos debido al envejecimiento de la población, a la actual pandemia de obesidad y a los cambios en el estilo de vida que se han producido en los últimos años, especialmente en lo relativo a las dietas excesivamente ricas en calorías, tendencia que seguirá creciendo en los próximos años, hasta alcanzar niveles catastróficos, de no actuar pronto y efectivamente (Rose, 2019).

La DM se describe como un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica, consecuencia de numerosas alteraciones en diversos sistemas, que tienen como eje central una disfunción de las células beta del páncreas, incapaces de producir suficiente insulina o en las que existe una resistencia periférica a la acción de ésta, llevando a aumento de la glucosa en sangre. Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan la idea de que la DM debe ser considerada una condición de alto riesgo cardiovascular. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis, a nivel coronario, cerebrovascular y vascular periférico, son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes con DM2 y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Por su parte, la deficiencia estrogénica que se produce en la mujer luego de la menopausia se ha relacionado también con un aumento del riesgo cardiovascular (Valdéz, 2020).

Naturalmente la DM2 comienza muchos años antes de su diagnóstico. Primero, la ganancia progresiva de peso a lo largo de los años produce la obesidad, que cursa con resistencia a la acción de la insulina. Así, luego se produce una hiperinsulinemia compensadora que durante años es capaz de contrarrestar la resistencia a la insulina (IR). Luego de varios años, el páncreas se agota y el hiperinsulinismo no es capaz de normalizar los valores de glicemia, con lo que se desarrolla la DM2. A la asociación altamente frecuente de diabetes y obesidad se la ha llamado diabesidad (Wells, 2019).

Frecuentemente, la hipertensión y la hipercolesterolemia se suman a los síntomas previamente descritos y juntos forman parte del llamado síndrome metabólico (SM) (Sakurai, 2021), que se relaciona con una alta probabilidad de desarrollar problemas cardiovasculares. La distribución abdominal de la grasa, con una circunferencia de la

cintura mayor de 88 en mujeres y de 102 en varones, es aún más importante que el aumento de la grasa corporal total para el desarrollo de intolerancia a hidratos de carbono y para el riesgo cardiovascular. Los estudios *in vitro* sugieren que la grasa abdominal tiene mayor actividad lipolítica y los ácidos grasos libres (AGL) de este origen pasan directamente a la circulación portal, exponiendo al hígado a altas concentraciones de estos, lo que condiciona una disminución de la sensibilidad hepática a la insulina y un aumento de la producción de la glucosa hepática. Además, los AGL pueden reducir también el aclaramiento hepático de la insulina, promoviendo mayor hiperinsulinemia sistémica, y, además, el exceso de AGL circulantes también puede inhibir el metabolismo de la glucosa a nivel muscular, colaborando así con la IR periférica. Del mismo modo, la mayor actividad metabólica del tejido adiposo visceral produce liberación de adipoquinas, que influyen negativamente en el hígado, el páncreas, el músculo y el endotelio vascular agravando la situación de lxs pacientes (Dixon, 2021).

En el hígado, el depósito de triglicéridos a nivel del citosol reduce la sensibilidad hepática a la insulina, esto disminuye el uso de glucosa hepática y aumenta la producción de glucosa a nivel hepático, lo que contribuye al estado hiperglucémico. Adicionalmente, el efecto de hormonas contrainsulínicas eleva la cantidad de ácidos grasos que entran al tejido hepático, los que son utilizados para la beta-oxidación y reesterificación con glicerol formando acetil-CoA que a su vez se invierte en cetogénesis. Ante el predominio de sustancias contrainsulínicas se producirán volúmenes importantes de cuerpos cetónicos como fuente de energía. En el músculo esquelético se evidencian acontecimientos similares; se depositan ácidos grasos acumulados en forma de triglicéridos y disminuye el uso de glucosa por la insulinorresistencia en el músculo, esto aporta un mayor y sostenido incremento de glucosa posprandial, consecuente glucotoxicidad en las células ß-pancreáticas y aumento del control contrainsulínico (Mera, 2021)

Si bien el abanico de posibilidades de cura de la diabetes es amplio y muy exitoso, uno de los pilares fundamentales en su tratamiento, así como en su prevención, es el manejo de la dieta para evitar la obesidad, y sus trastornos asociados, la cual debe aportar los nutrientes necesarios para el organismo, pero además debe coordinarse con el tratamiento hipoglucemiante y la insulina, por ello, se denomina "tratamiento médico nutricional". El

principal objetivo del tratamiento médico nutricional es lograr valores de glicemia cercanos a los normales (aunque en pocas oportunidades se logra), equilibrando la ingesta con la medicación hipoglucemiante, evitando hipoglucemias, igualmente peligrosas, y previniendo las complicaciones tardías de la diabetes. Además, el tratamiento médico nutricional intenta disminuir la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, por lo que hay que tratar de reducir la ingesta de grasas saturadas, de colesterol y de sal para evitar dislipidemias y la hipertensión arterial. Por otra parte, la dieta debe permitir el crecimiento adecuado (en el caso de niños y gestantes diabéticas) y no deberá ser innecesariamente restrictiva. Para cumplir estos objetivos debe integrarse en la educación diabetológica (Milencovic, 2021).

Se sabe que la prevalencia global de DM de inicio temprano ha aumentado debido a los estilos de vida sedentarios, la baja actividad física y otros factores no modificables como lo son sexo femenino, edad, antecedentes familiares de la enfermedad, entre otros (Falón-Guzmán, 2021). Además, la evidencia muestra cómo la DM2 de aparición en persona joven tiene un comportamiento más agresivo, lo que lleva al desarrollo prematuro de complicaciones, menor calidad de vida y efectos cardiovasculares a más temprana edad, lo que proyecta a la DM2 en jóvenes como un problema de salud pública (Falón-Guzmán, 2021).

Hasta hace algunos años, el modelo de estudio de la medicina había sido el que plantea que las enfermedades no tienen género, que hombres y mujeres son iguales y que no hay diferencias en el enfermar ni por razones biológicas ni por razones sociales. Aunque en determinadas patologías la frecuencia era mayor para el sexo femenino que para el masculino, quedaba implícito que las enfermedades causadas por agentes externos o cambios internos no tenían matices diferenciales al evolucionar en un hombre o en una mujer (Valls-Llobet, 2010). Así, a partir de los años 70-80 del siglo XX, una corriente científica empezó a plantear que la salud de las mujeres dependía de problemas sociales y culturales, de la discriminación y la violencia que habían sufrido y que por lo tanto los problemas de salud eran fundamentalmente sociales. Se ha planteado también, que la salud de las mujeres se debe analizar en relación con la biología, con la psicología y con la sociedad, entendiendo por sociedad no sólo la cultura, sino las condiciones de vida y trabajo y los condicionantes de la salud que provienen del medio ambiente.

Existen cada vez más datos científicos que ponen de manifiesto la existencia de diferencias en el modo de enfermar entre mujeres y hombres, en la evolución de las enfermedades y en la forma que actúan los medicamentos (Valls-Llobet, 2010). En el terreno de la investigación, Lois Verbrugge en 1976 comenzó a analizar y a demostrar que existían diferencias en las enfermedades que con más frecuencia afectaban a hombres y mujeres, señalando la mayor prevalencia en enfermedades crónicas como la DM. También encontró que el peor estado de salud de las mujeres se debe a riesgos adquiridos y aspectos psicosociales como el sedentarismo, el estrés físico y mental del trabajo, así como el trabajo emocional que constantemente realizan en su papel de cuidadoras de la familia y de su entorno.

En el caso concreto de la DM, está documentado que ésta representa uno de los principales riesgos para la salud cardiovascular entre las mujeres y por ello, su detección precoz y su adecuado control resulta significativo.

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), **más de 200 millones de mujeres viven con esta enfermedad y está previsto que la cifra aumente hasta 313 millones para 2040.** Se trata de la novena causa de muerte entre mujeres en el mundo, y causa 2,1 millones de muertes cada año. El 29,8% de las mujeres entre 61 y 75 años padece Diabetes (cifra que asciende a un 41,3% una vez superados los 75 años). Mientras que entre los 15 y 34 años hay un 17 por ciento más de mujeres que padece DM en relación con la cifra de hombres con esta enfermedad (FID, 2017). En las mujeres, existe un 30 % más de posibilidades que en varones de sufrir ictus, con el mismo tratamiento; además, la mortalidad en diabetes tipo 1 de las mujeres es un 37 % superior que en hombre y, el riesgo de enfermedad coronaria un 154 % mayor, mientras que el riesgo de enfermedad renal, un es 44 % más en mujeres que en hombres (Pinn, 2003). La dificultad de control de las mujeres ante la DM se ha venido vinculando a una mayor variabilidad de los niveles de glucosa en sangre que se asocia a un mayor número de hipoglucemias y un peor control de esta condición crónica (Murillo, 2019).

Como se mencionó anteriormente, las mujeres con DM están expuestas a complicaciones en diferente grado y modo que los hombres, por eso es importante visibilizar dichas diferencias, dado que el hacerlo conlleva a prevenir complicaciones y

disminuir la morbilidad en este grupo de población. En las mujeres hay un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que en los hombres con igual condición porque existen diferencias en la forma en que actúan las hormonas y la inflamación para desarrollar la enfermedad coronaria. En las mujeres es más frecuente que en los hombres que sufren diabetes la incontinencia urinaria, pues aparece más precozmente en las mujeres y suele ser de mayor intensidad. Además, la DM también puede traer aparejada disfunción sexual en la mujer que se manifiesta con disminución del apetito sexual, de la libido y dolor durante las relaciones. Sumado a todo esto, se sabe también que el número de personas con diabetes que tienen depresión es más alto que el de la población en general y entre las personas con diabetes, la depresión es dos veces más frecuente en las mujeres que en hombres (Murillo, 2019). De acuerdo con algunos estudios, esta predisposición se debe a que las personas que son resistentes a la insulina puedan tener niveles altos de serotonina concentrada, lo que las vuelve más propensas a la depresión (Murillo, 2019).

Por ello creemos que hace falta mucho más trabajo científico básico para visibilizar e intervenir sobre las diferencias experimentadas entre mujeres y hombres con relación a su salud.

Asimismo, es un hecho que exista una peor adherencia al tratamiento en las mujeres con diabetes, con lo cual presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones agudas tales como cetoacidosis diabéticas, y más frecuentemente en diabéticos de tipo II, el síndrome hiperglucémico hiperosmolar, que es una alteración metabólica grave que se presenta con hiperglicemia y deshidratación acusada (Farreras, 2013). Aparte de lo netamente físico, esto también puede deberse a roles de género que todavía persisten en muchas mujeres que deriva en una menor tendencia al autocuidado en favor del de la familia (SED, Novials, 2017). Especialistas en el campo de la diabetes refieren que históricamente, las complicaciones de la diabetes se han infravalorado en las mujeres empleando tratamientos menos agresivos con ellas que con los hombres tras un infarto de miocardio o cerebral.

Respecto a las revisiones existentes de trabajos que relacionan género y diabetes, destaca el análisis de María Sandín y colaboradores en 2011, donde afirma que la DM2 afecta de manera diferente a hombres y mujeres. En esta revisión se evaluaron 22 artículos donde 6 demostraban diferencias significativas en cuanto a prevalencia, 8 en cuanto al

control y las complicaciones, y 8 respecto a la mortalidad (Sandín, 2011). En este trabajo se observó cómo las desigualdades de género no están suficientemente explicadas en los artículos en los que hay diferencias significativas por sexo y apunta que, para profundizar en las causas de estas diferencias, sería necesario incluir en los estudios indicadores que incorporaran la perspectiva de género.

Para una mujer con una enfermedad crónica como la diabetes asociada a la obesidad, la educación terapéutica va más allá de tener información, sino que implica el conocimiento de un cuerpo que históricamente ha sido vedado. Hablar de salud de las mujeres es hablar del cuerpo de las mujeres, y este ha sido un cuerpo con tabúes, simbolizado y significado con valores que las alejan de él (Lagarde, 1998; Lagarde, 2003), del autoconocimiento de la enfermedad. Esta relación con el cuerpo tiene que ver directamente con el cómo las mujeres se ubican en sus espacios inmediatos de interacción social, donde no sólo están con una historia particular, con la vivencia de su vida y su enfermedad, sino que además cargan con la herencia cultural e histórica del cómo se asume a las mujeres en las sociedades occidentales; es decir, tiene que ver con la identidad; aspecto que se construye individual y socialmente (Palma, 2001) y se vincula indudablemente con su salud.

La mayoría de los estudios sobre el género y la DM fueron todos realizados de como revisiones sistémicas y pocos fueron realizados con mujeres, es decir, en campo. Por ello, y dado que, como estudiantes de grado, tenemos limitado el uso de pacientes para hacer estos estudios, quisimos dar un primer paso en el estudio de la diferencia en la depuración plasmática de glucosa debida al género, utilizando ratones hembras y ratones machos, a los cuales sometimos a una dieta rica en grasa. Cabe destacar que, en este caso, no podemos hablar de género, dado que no hay conciencia, ni autoprecibimiento por parte de los animales, sino que hablamos de sexo. Sin embargo, esta denominación no modifica en absoluto las observaciones y conclusiones en nuestro estudio. Por ello, asumimos de antemano que las observaciones que llevemos a cabo podrán vincularse someramente con lo posiblemente observable en humanos, dado que no contamos con esas muestras, sin embargo, creemos que la experiencia vale el esfuerzo para poder poner en conocimiento las diferencias que existen en el manejo de las enfermedades por parte de los distintos sexos o géneros.

Aunque suene contradictorio, estas diferencias crean igualdad.

Problema

Se sabe que para el año 2014 había 422 millones de personas con DM en el mundo, y en 2016 se identificó una prevalencia cercana al doble del 2014, por lo que se estima que en 2030, a nivel mundial, 578 millones de personas padecerán DM y, de no lograr una remisión de la curva epidemiológica, para 2045 serán 700 millones los pacientes diabéticos.

En 2017, la Sociedad Argentina de Diabetes alertó sobre el incremento de esta enfermedad, respecto del 2013: en Argentina más de 4 millones de personas (11% de la población) padecen diabetes; aunque al tratarse de una patología altamente subdiagnosticada, se cree que la cifra podría llegar a duplicarse. Asimismo, se registró un aumento en los porcentajes de los principales factores de riesgo desencadenantes de la diabetes que son la obesidad (20,8% a 25,4%), el exceso de peso (sobrepeso + obesidad; 57,9% a 61,6%), baja actividad física (54,7% a 64,9%) (SAD, 2017).

Sin embargo, la información respecto a la predisposición del género para desarrollar diabetes es poco clara: ¿Existen diferencias de género para el desarrollo de diabetes y resistencia a la insulina asociados a obesidad?

En este trabajo final tratamos de responder la respuesta a este interrogante utilizando un modelo murino, en ratones, que con sus limitaciones respecto al ser humano, resulta útil para dar el primer paso para poner en conocimiento las diferencias que existen en el manejo de las enfermedades por parte de los distintos géneros.

Por motivos de las restricciones vigentes por la pandemia, y por motivos propios de la reestructuración de los horarios en el bioterio no pudimos realizar todos los experimentos planteados en el anteproyecto, por lo cual realizamos, a modo de compensación, una extensa búsqueda bibliográfica para ponernos al día sobre la problemática.

Objetivos

De lo expuesto anteriormente, surge el **objetivo general** de este trabajo final de la Carrera de Medicina que es evaluar si existen diferencias en la depuración plasmática de glucosa entre ratones hembras y machos con obesidad y resistencia a la insulina.

Los **objetivos específicos** son:

a) Preparar dietas ricas en grasas (HFD, del inglés *high fat diet*) para generar obesidad y resistencia a la insulina.

b) Administrar las dietas ricas en grasas y evaluar el curso del desarrollo de la enfermedad.

c) Realizar y analizar estudios bioquímicos en plasma e hígado y estudios histológicos en hígados de animales hembras y machos con obesidad y resistencia a la insulina.

Materiales y métodos

Para el desarrollo completo de este trabajo utilizamos ratones de 8-10 semanas de edad de las cepas C57Bl/6 de tipo salvaje. Los animales fueron mantenidos en el bioterio de la Universidad Abierta Interamericana (UAI). Se mantuvieron bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 h y fueron alimentados con comida regular para ratones (chow) o una dieta especial conteniendo un 60% de grasa (HFD, del inglés *high fat diet*). Todos los protocolos experimentales fueron realizados según el Protocolo para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la UAI (Quiroga 2016).

-Preparación de la dieta rica en grasas, HFD: las dietas regulares presentan un 17% de grasa, por lo que se suplementó la dieta regular con grasa bovina comercial de modo de alcanzar un 60% de grasa. Para ello, se pulverizó 1 Kg de dieta regular y se adicionó con un 43% de grasa bovina comercial a temperatura ambiente. Una vez mezcladas profusamente, se formaron trozos de mezcla de 20 cm de largo que a su vez se cortaron y almacenaron en trozos de aproximadamente 2 cm de lado cada uno. Éstos fueron almacenados a -20°C y se retiraron del freezer 30 minutos antes de ser administrada a los ratones. Los animales comerán esta comida *ad libitum*, junto con agua. Cada animal ingirió un promedio de 20 g de HFD por semana.

El peso de los animales y el consumo de alimento fueron registrados semanalmente durante los 60 días que duró la ingesta rica en grasas.

Antes del comienzo de la HFD, los animales se ayunaron durante toda la noche y luego se extrajo sangre de la cola, se preparó plasma y se almacenó a -20°C hasta su utilización para la realización de las determinaciones bioquímicas.

Se sabe que transcurridas 12 semanas con HFD, los animales manifiestan signos de obesidad y resistencia a la insulina, junto con grados variables de enfermedad hepática no alcohólica.

Los ratones fueron evaluados semanalmente chequeando tasa de crecimiento, peso y supervivencia. Al cabo de las 12 semanas de tratamiento, los animales fueron sometidos a eutanasia química (ketamina/xilacina), luego se extrajeron los hígados y se guardó un trozo

en formol al 10%, otro trozo se congeló en fresco para posteriores estudios histológicos y un trozo mayor se mantuvo en tubos estériles a -70°C para estudios bioquímicos.

Los animales fueron separados en bandejas de hembras, que identificamos como H1 y H2, y en bandejas con machos que identificamos como M1, M2, M3 y M4.

En H1 estuvieron dispuestos 6 individuos de sexo femenino.

En H2: 4 individuos de sexo femenino.

En M1-M2-M3: 2 individuos del sexo masculino en cada bandeja.

En M4: 4 individuos del sexo masculino.

-Estudios:

Se utilizó sangre entera de ratones hembras y machos, antes y después de la dieta rica en grasas.

1) Determinaciones bioquímicas: realizamos la determinación de los niveles de glucosa plasmática antes y después del tratamiento. Utilizamos para ello, tiras reactivas provistas por la UAI.

2) Obtención de muestras para futuros estudios: cabe aclarar, que al momento de la eutanasia de los animales recogimos sangre, preparamos plasma y lo guardamos a -20 °C para posteriores análisis bioquímicos. También recogimos los hígados, los dividimos en trozos y reservamos un trozo en formol al 10% para futuros estudios histológicos, y el resto fue guardado a -20 °C para posteriores análisis bioquímicos o de otra índole.

Todos los procedimientos se realzaron bajo la mirada crítica de los operadores a modo de evitar el sufrimiento de los animales. Se realizó un seguimiento cercano de los mismos tres veces por semana. Se procedió a evaluar la movilidad, el comportamiento y el peso corporal. En caso de observar alguna alteración en estos parámetros en algún animal, dicho(s) animal(s) fue sometido a eutanasia como se describió previamente. Esta observación fue realizada por los miembros del proyecto capacitados para la realización de dichas tareas.

El plan de trabajo se llevó a cabo dentro del convenio existente entre la Universidad Abierta Interamericana y el CONICET (expediente Nº 5698/17). La mayor parte del trabajo

se llevó a cabo en el bioterio de la UAI, sin embargo, algunas determinaciones bioquímicas se realizarán en el Instituto de Fisiología Experimental perteneciente al CONICET.

-Criterios de selección:

1) Criterios de inclusión:

ratones de 8-10 semanas de edad de las cepas C57Bl/6 de tipo salvaje

2) Criterios de Exclusión:

Ratones con alteración en la depuración de la glucosa, hipercolesterolemia u otra patología metabólica.

-Análisis estadísticos

En cada caso se aplicaron los estudios estadísticos adecuados. Cada grupo de animales contó con n=10. Los resultados se expresaron como valor de la media ± SE. La significancia de las diferencias halladas se puso a prueba mediante un el test t de Student.

Resultados

Con el objetivo de evaluar si existen diferencias en la depuración de glucosa plasmática en ratones hembras y machos con obesidad y resistencia a la insulina, se realizó el estudio en 10 ratones hembras y 10 ratones machos de 8-10 semanas de edad de las cepas C57Bl/6 de tipo salvaje. En un principio evaluamos la glicemia de los ratones previa al experimento y durante 12 semanas fuimos evaluando la ganancia de peso cada semana.

Cabe aclarar que no medimos ningún parámetro en tandas de animales control porque nuestra intención era comparar solamente el efecto de la dieta entre hembras y machos y no queríamos agregar más variables que complicaran los análisis. Por otro lado, ya se han realizado algunos estudios entre animales control y animales sometidos a dieta rica en grasa y los valores comparativos concuerdan con los publicados.

Valores de glucosa plasmática

Antes de comenzar con el tratamiento, los animales fueron ayunados durante la noche y luego se midieron las concentraciones de glucosa en sangre. Tal como muestra la figura 1A, la concentración promedio de glucosa plasmática para las hembras fue de 160,0±25,6 mg/dL, mientras que, para los machos, la concentración plasmática media fue de 182.0± 22,4 mg/dL al inicio del tratamiento.

Si bien se vio una tendencia de niveles más altos en los machos, no se observaron diferencias significativas entre machos y hembras al inicio del tratamiento.

Por otro lado, al final del tratamiento con la dieta rica en grasa, los animales mostraron las siguientes concentraciones plasmáticas de glucosa: hembras 326,2±25 mg/dL; y machos 277,3±28 mg/dL, (Figura 1B). Cabe destacar que, si bien no se observaron diferencias significativas respecto al género animal, luego del tratamiento las hembras mostraron una tendencia al aumento respecto de los machos, que probablemente se acentuaría si el tiempo de tratamiento con la dieta se prolongase.

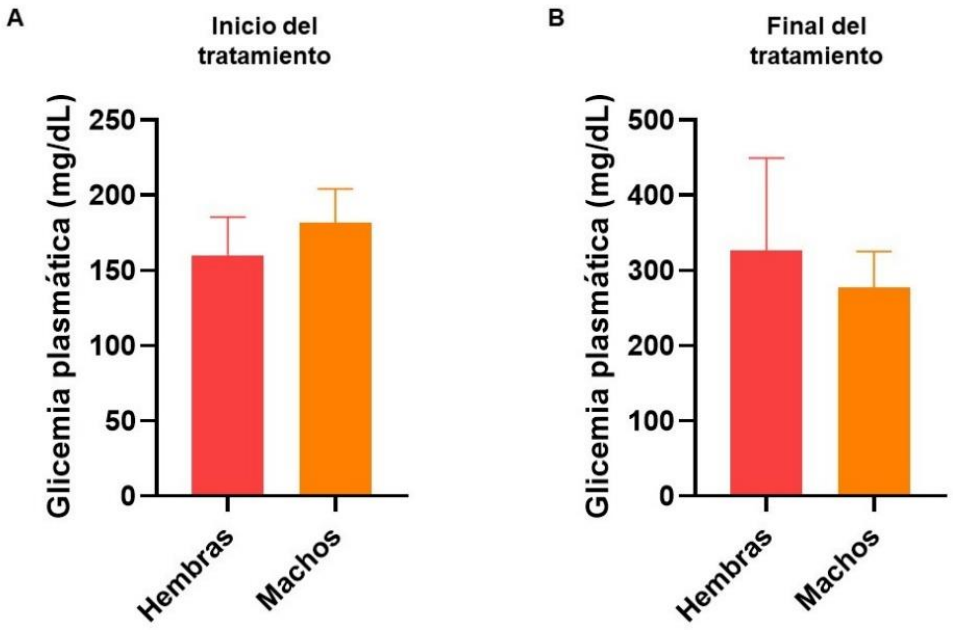


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de glucosa antes y después de la dieta rica en grasa en ratones hembras y machos. A) Valores plasmáticos de glucosa antes del inicio del tratamiento con una dieta rica en grasas. B) Valores plasmáticos de glucosa al finalizar el tratamiento con la dieta rica en grasa (12 semanas).

Evolución del peso de los animales

Luego de una dieta rica en grasa, se sabe que los ratones aumentan de peso de manera ya establecida en nuestro y en otros laboratorios (Trabajo final Samblas, 2021; Trabajo final Báez, 2019; Lambertucci, 2018). La Figura 2 muestra la evolución del peso corporal de ratones sometidos a una dieta rica en grasas durante 12 semanas. Cabe destacar que al comienzo de la dieta, los animales eran adultos y la ganancia de peso suele no ser tan pronunciada. Sin embargo, en ambos grupos se observa una ganancia de peso de manera similar, es decir, tanto las hembras como los machos ganaron la misma cantidad de peso semanalmente. Esto se ve reflejado en la pendiente de las curvas de crecimiento (hembras: 1.79±0.13; machos:1.82±0.12).

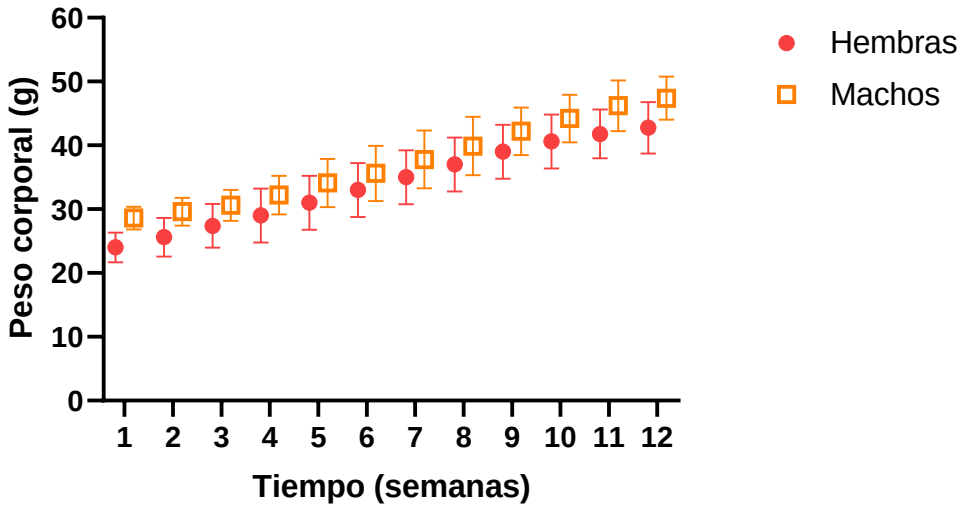


Figura 2. Evolución del peso corporal. Los ratones hembras y machos fueron sometidos a una dieta rica en grasa por 12 semanas. Los pesos se midieron y registraron semanalmente durante todo el tratamiento.

Cambios en el peso del hígado

Finalmente, al realizar la eutanasia de los animales, medimos el peso de cada hígado luego de la dieta rica en grasa. Vimos que, los hígados presentaron un peso mayor al publicado respecto de los animales sin dieta rica en grasas (Lambertucci; 2018). Pudimos observar además que las hembras mostraron un peso del hígado menor que el de los animales macho, aunque no fue significativamente diferente (Figura 3A). Al relacionar los pesos de los hígados con los pesos corporales de cada animal, vimos que no hay diferencias en la ganancia de peso de los hígados debido al sexo animal (Figura 3B).

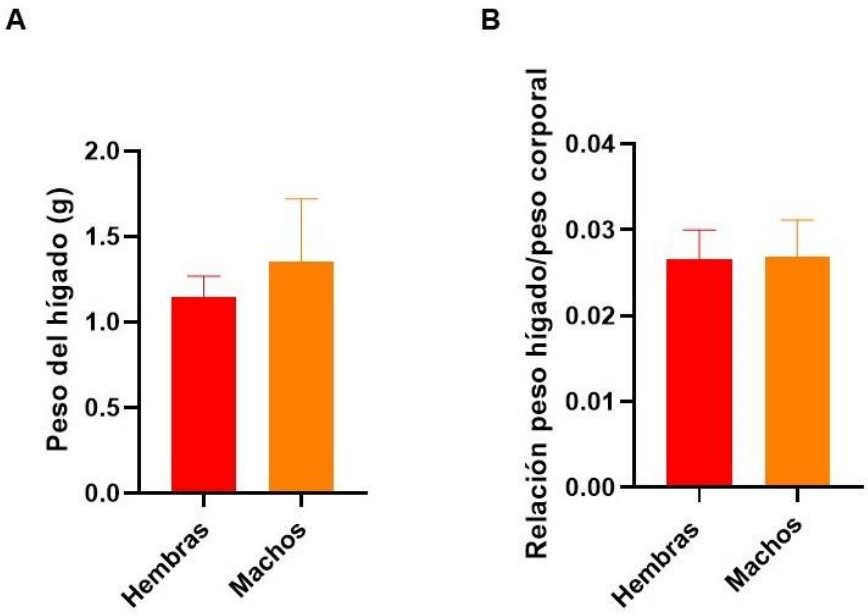


Figura 3. Medición del peso del hígado y su relación con el peso corporal. Los ratones hembras y machos fueron sometidos a una dieta rica en grasa por 12 semanas. Los pesos de los hígados se midieron y registraron al finalizar el tratamiento. A) Pesos absolutos de los hígados. B) Pesos de los hígados relativos al peso corporal.

Discusión

En este trabajo final, intentamos poner de manifiesto las diferencias de sexo (género en humanos) respecto del manejo y control de enfermedades crónicas como la obesidad y la diabetes. El proyecto original contemplaba realizar unos cuántos estudios que pongan de manifiesto, a nivel molecular, la presencia de diferencias entre sexos pero por cuestiones de pandemia, sólo pudimos evaluar la ganancia de peso corporal y la depuración de glucosa plasmática.

La bibliografía está cargada de información sobre las diferencias entre hombres y mujeres sobre el desarrollo y manejo de las enfermedades crónicas. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios son metaanálisis y, además, son de tipo causal.

En este trabajo, pudimos observar que las hembras de ratones C57/black presentaron una tendencia hacia la falta de depuración de la glucosa, respecto de los machos. Al respecto hay vasta bibliografía indicando estos comportamientos tanto en estudios animales, así como en humanos.

Así, Pond y col. (Pond N, 1996) encontraron que la calidad del control de la diabetes era peor en las mujeres que en los hombres en todas las edades desde la adolescencia en adelante y el autor sugiere que esto puede deberse a que las mujeres a menudo tienen que lidiar tanto con su diabetes como con el cuidado de sus familias, restándole tiempo para el cuidado personal. Un estudio realizado en Alemania para analizar las diferencias de género respecto a la adherencia a los tratamientos y al control glucémico deficiente, en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2, demostró grandes diferencias específicas de género en la asociación de adherencia y control glucémico deficiente. En los hombres, se encontró un control glucémico deficiente en el 37% de los participantes que informaron incumplimiento y en el 19% que informaron cumplimiento. Por otro lado, en las mujeres, se encontró un control glucémico deficiente en el 19% de las participantes que informaron incumplimiento y en el 18% que informaron cumplimiento (Raum E; 2012).

De manera más general, Charmaz et al. (Charmaz K; 1995) destaca las formas en que las identidades femenina y masculina, es decir la cuestión netamente sociopsicológica del ser hombre o ser mujer, también pueden afectar el manejo de la diabetes. El autor sostiene que lo que conlleva sociopsicológicamente el “ser hombre”, visto clásicamente como una postura de resolución activa de problemas, puede alentar a los hombres a recuperarse de la

enfermedad. Asimismo, el autor también sostiene que la enfermedad puede relegar a un hombre a una posición de masculinidad marginada en el orden de género. En comparación, las mujeres con diabetes mostraron una mayor adaptabilidad a la enfermedad y eran mucho menos propensas a intentar recuperar su estado de bienestar pasado una vez que habían definido los cambios físicos como permanentes. Sin embargo, estos estudios fueron muy vagos y criticados, dado que no tuvieron en cuenta muchos otros factores (como el estrés en el trabajo o el mal humor debido a la falta de apoyo de los compañeros para el paciente) que podrían haber dado lugar al patrón de comportamiento del género y que podrían haber afectado los resultados.

William y col. (Williams C; 1999) realizaron entrevistas en profundidad a 10 mujeres y a 10 hombres de entre 15 y 18 años con diabetes tipo 1 y encontraron que la diabetes tiene significados de género y, en consecuencia, los adolescentes difieren en cuanto a si asimilan o no la diabetes con sus identidades y los profesionales de la salud deben reconocer el papel que, sin saberlo, pueden desempeñar en el refuerzo de los estilos de gestión de género. Dicho de manera más simple, como resultado de esto, es más probable que las niñas/adolescentes oculten la falta de adherencia y las adaptaciones a las dietas en entornos sociales, y por ende, tengan los consiguientes sentimientos de culpa y tiendan incluso a autoculparse. También debe tenerse en cuenta que la mayor adaptabilidad que muestran las niñas/adolescentes para vivir con diabetes puede tener efectos perjudiciales a nivel social. Las niñas/adolescentes pueden reducir sus expectativas de sí mismas, lo que puede repercutir en cambios hormonales que finalmente puedan resultar en un peor control de los niveles de glucosa en sangre. En el mismo estudio, se concluye que los adolescentes varones son capaces de "controlar" la diabetes, a menudo con el objetivo de hacer que su enfermedad sea invisible a los demás. Con lo cual, puede resultar muy difícil convencerlos de que utilicen un régimen de 4 inyecciones por día, ya que es poco probable que realicen estas actividades en entornos públicos, como en la escuela. Y, en general se demostró que es menos probable que los niños/adolescentes varones dejen que la enfermedad afecte sus logros. Este estudio también indica que es más probable que los adolescentes varones se muevan entre dos extremos: la mayoría se maneja muy bien y una pequeña minoría se maneja mal. Sin embargo, parece haber muy poca investigación realizada para explorar la relación entre la negación de la enfermedad y el género. Es necesario realizar más

investigaciones cualitativas en el campo de las diferencias de género en la vida con diabetes mellitus.

Sriram y col. (Siram V; 2005) analizaron cuestionarios de 226 pacientes con diabetes, 143 hombres y 83 mujeres y encontraron que en lo que respecta a la correlación psicosocial, se observa que la diabetes femenina las mujeres presentan mayor ansiedad. Por el contrario, los hombres se mostraban menos ansiosos, más satisfechos, y menos preocupados socialmente debido a la enfermedad. En conclusión, los hombres manejan mucho mejor la enfermedad que las mujeres. Éstas, tienden a adoptar un enfoque independiente de la diabetes, dado que las actividades clásicamente vistas como inherentes a la mujer (cuidados de la casa y de la familia), y que aún a pesar de los cambios socioculturales de los últimos años, siguen estando vigentes, dificultan la adherencia de las mismas a las dietas, toma de medicamentos y horarios de comidas. Asimismo, y en relación, se ha demostrado que existe un fuerte efecto de los estereotipos de roles entre hombres y mujeres; por ejemplo, en muchos casos y en muchas culturas aún estamos acostumbrados a que las mujeres deban complacer a sus maridos, e incluso agradar sexualmente, lo que lleva a que deban ser flacas para ser atractivas, incluso a costa de su salud y bienestar (Johnson M; 1997). Asimismo, se ha demostrado que las mujeres a menudo anteponen las necesidades de otras personas a las suyas propias (Detzer MJ; 1995).

En una entrevista realizada a una mujer casada de 55 años, madre de 3 hijos, diagnosticada con diabetes 14 años antes, Van Boemel y col. (Van Boemel; 1999), encontró que la mujer creía que su esposo no entendería sus necesidades de salud, por lo que permaneció en silencio hasta que desarrolló una complicación grave relacionada con su diabetes. Temía que su marido reaccionara a su diabetes diciendo que era su enfermedad y que ella sola tendría que controlarla, lo que habría confirmado su creencia de que a él no le importaría si ella estaba enferma y no le daría ningún apoyo. Por lo tanto, no discutió su condición con él hasta que perdió la visión de un ojo. Más tarde, no pudo abordar el tema de la diabetes y el cambio de dieta con su esposo. Su arraigada creencia de que tenía que anteponer las necesidades de su familia por encima de las suyas y su preocupación por causar la ira de su marido interactuaba casi sinérgicamente con su negación. Sin embargo, sus creencias sobre la reacción de su familia a su enfermedad eran inexactas, ya que su

esposo estaba dispuesto a modificar su comportamiento para adaptarse a sus necesidades de salud tan pronto como se enterase de ellas.

Aunque abundan los estudios sobre las diferencias de género en la vida con diabetes mellitus, se han realizado muy pocos ensayos a gran escala. La mayoría de los estudios no incluyen la aleatorización de los sujetos, lo cual da lugar a sesgos. Una gran proporción de los estudios en este campo han sido de enfoque cualitativo o mixto (tanto cualitativo como cuantitativo), con muy pocos estudios cuantitativos realizados; además, los estudios tenían ensayos de control, donde ambos grupos diferían en la línea de base a lo largo de muchos estudios clínicamente significativos.

Uno de estos estudios a gran escala, indicó que los hombres y las mujeres tienen diferentes actitudes y comportamientos relacionados con el cuidado de la diabetes (Hibbard JH; 1983). Los hombres y las mujeres tienen diferentes orientaciones/visiones de la enfermedad (Verbrugge LM; 1982). Las mujeres son más sensibles a la enfermedad y más capaces y propensas a descansar durante la misma, así como también están más dispuestas a buscar consejo médico. Asimismo, se vio que las mujeres tenían un mayor interés y preocupación por la diabetes y, a su vez, eran más propensas a percibir síntomas y a buscar ayuda profesional (Anderson RM; 1993). Las mujeres hacen un mayor uso de los servicios para la diabetes y tienen una red más amplia de personas con quienes hablar sobre problemas médicos (Green KE; 1990, Sharpe PA; 1991). Se cree que estas diferencias pueden haber surgido de los diferentes roles que tradicionalmente han desempeñado hombres y mujeres dentro de la estructura familiar, y las mujeres tienen mayores responsabilidades en la salud de la familia.

Las diferencias entre hombres y mujeres con respecto a sus actitudes y comportamientos asociados con la diabetes no han recibido tanta atención en la literatura. Además, la mayoría de los estudios sobre las diferencias de género en la vida con diabetes mellitus han sido transversales, lo que no puede resolver la dirección de las relaciones casuales subyacentes a las asociaciones entre el género y la diabetes. Es necesario realizar más estudios longitudinales sobre género y diabetes. Otras limitaciones de los estudios realizados en este campo son el tamaño de muestra, el sesgo hacia grupos socioeconómicos más altos, el uso de cuestionarios modificados para adultos, que pueden no ser totalmente imparciales. Existe una necesidad urgente de ensayos controlados a gran escala para llegar a un consenso sobre

las diferencias de género en la vida con diabetes mellitus. Además, los estudios futuros deberían investigar si los hombres y las mujeres que respaldan el rol sexual tradicional se adhieren a los regímenes diabéticos de manera diferente al comparar qué áreas de sus regímenes diabéticos cumplen hombres y mujeres.

Yoshimura y col. (Yoshimura Y; 2012) encontraron que en los pacientes japoneses de edad avanzada con diabetes tipo 2, el aumento de la ingesta de energía por kilogramo de peso corporal estándar se correlacionó con el aumento del IMC en los hombres, pero no en las mujeres. La ingesta de bebidas calóricas (gaseosas, por ejemplo) en ambos sexos y de alcohol en las mujeres se correlacionó con el aumento del IMC. Estos resultados sugieren que existen diferencias de género en la patogenia de la obesidad en pacientes ancianos con diabetes tipo 2 desde un aspecto de la ingesta nutricional.

Conclusión

Los estudios realizados hasta la fecha demuestran que los varones diabéticos manejan más eficazmente la vida con diabetes. Los varones con diabetes viven con menos depresión y menor ansiedad, lo cual repercute en un mayor bienestar positivo. Están más satisfechos con su manejo de la enfermedad y experimentan menos preocupaciones sociales. Las diferencias de género se vuelven cruciales cuando uno tiene que aprender a vivir eficazmente con diabetes. De acuerdo a los reportes publicados hasta la fecha, las mujeres diabéticas deben desarrollar una actitud más positiva hacia la enfermedad y su manejo. Esto es fundamental, sobre todo en los responsables de tareas como el cuidado de la familia, que les dificulta cuidar su salud, controlar sus horarios de alimentación, tener un control de su propia medicación, hacer ejercicio, y controlar el azúcar en sangre. Es necesario seguir trabajando en la prevención y en la información pero, sobre todo, en el cambio cultural necesario para que las únicas diferencias entre hombres y mujeres sean fisiopatológicas y por una vez las mujeres puedan vivir con las enfermedades tal como viven los hombres; con el mismo apoyo social y cultural y sin la necesidad de desarrollar actitudes diferenciales frente a la enfermedad. Aunque abundan los estudios sobre las diferencias de género en la vida con DM, se han realizado muy pocos ensayos en donde el objeto (sujeto) en estudio sea la mujer. Por ello, en este trabajo final comenzamos a buscar una respuesta a esta problemática, utilizando un modelo murino, en ratones, que con sus limitaciones respecto al ser humano, resulta útil para dar el primer paso para poner en conocimiento las diferencias que existen en el manejo de las enfermedades por parte de los distintos géneros.

Referencias bibliográficas

ADA (2021) American Diabetes Association https://www.diabetes.org/diabetes.

Anderson RM, Fitzgerald JT, (1993) Oh MS.The relationship between diabetes- related attitudes and patient's self-reported adherence. Diabetes Education. *19(4): 287-292.*

Ascar, G. Bassino C. Huespe C, (2020). Correlación de parámetros antropométricos predictores del riesgo de aparición de diabetes mellitus https://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=f0ba45c6-dd2b-43d5-b99c-5634f5abc4da%40sdc-v-sessmgr01

Charmaz K. (1995) Identity dilemmas of chronically ill men. In *Men's Health and Illness - Gender, Power and the Body* (Sabo D, Gordon D. eds), Sage, London,*: 266-291*

Detzer MJ., Wendt SJ, Soloman LJ, Dorsch E, Geller BM, Friedman J, Hauser H, Flynn BS, Dorwaldt AL. (1995) Barriers to condom use among women attending Planned Parenthood clinics. *Women and Health*.; *23: 91-102.*

Dixon ED, Nardo AD, Claudel T, Trauner M.(2021) The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. Genes; *12(5):645*. *https://doi.org/10.3390/genes12050645*

Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al.(2011) Socioeconomic differences in cardiometabolic factors: social causation or health-related selection? Evidence from the Whitehall II Cohort Study, 1991-2004. Am J Epidemiol., *174, 779-789*

Falon- Guzmán. D., Villegas D., Cardona C., et all (2021) Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in young adults in a Colombian hospital Diego Julián Falon-Guzmán, Juan Diego Villegas-Suárez, Juliana Cardona-Cardona *Vol. 46 N°3.* DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2021.1902

Farreras & Rozman (2013) Medicina interna XVII edición *Vol1 1759-179.*

Frances Rose, Stephen Bloom & Tricia Tan (2019) Novel approaches to anti-obesity drug discovery with gut hormones over the past 10 years, Expert Opinion on Drug Discovery, 14:11, 1151-1159, DOI: 10.1080/17460441.2019.1646243.

Green KE. Common illness and self-care. J Community Health. (1990) *15: 329-338.*

Herrera P., Isoled del Valle D., Yanedsy M, Et all. (2021) Variables predictoras de diabetes mellitus tipo 2 asociadas a conductas de autocuidado. *Vol. 37 Issue 3, 22-22*. https://web.s.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=7&sid=2f9e2aa5-286f-45f2-ae30-cb33a142d6fe%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBlPWlwLHNoaWImbGFuZz1lcyZzaXRlPWVob3N0LWxpdmU%3d#AN=153112808&db=lth

Hibbard JH, Pope CR. (1983) Gender roles illness orientation and use of medical services. Soc Sci Med; *17: 129-137.*

http://www.medicosypacientes.com/articulo/pacientes-con-diabetes-exigen-un-enfoque-de-genero-y-una-revision-de-la-estrategia-nacional

https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf

Johnson M, Elliott BA. (1997) Domestic violence among family practice patients in midsized and rural communities. *Journal of Family Medicine*.; *44: 391-400.*

Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al. (2004), Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk Diabetes Care. *27. 2898-2904*

Kadayifci FZ, Haggard S, Jeon S, Ranard K, Tao D, Pan YX. (2019) Early-life Programming of Type 2 Diabetes Mellitus: Understanding the Association between Epigenetics/Genetics and Environmental Factors. Curr Genomics. *Sep;20(6):453-463.* doi: 10.2174/1389202920666191009110724

Lagarde, Marcela (1996). Género y feminismo. Desarrollo humano y democracia. Madrid.

Lagarde, Marcela (2003), "Las madresposas", Los cautiverios de las mujeres: madresposas, monjas, putas, presas y locas, México, PUEG-UNAM, pp. 363-460.

Lambertucci F, Arboatti A, et all (2018) Disruption of tumor necrosis factor alpha receptor 1 signaling accelerates NAFLD progression in mice upon a high-fat diet. J Nutr Biochem. Aug;58:17-27. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.013.

Mera, R., Colamarco D., Rivadeneira Y. et all (2021) Aspectos generales sobre la diabesidad: fisiopatología y tratamiento https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=6f238a9f-ab86-49e7-9bb9-7bccc65010ad%40redis pág 1-7

Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, et all. (2021) Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. Nutrients. ; *13(4):1307*. https://doi.org/10.3390/nu13041307

Murillo, Serafin (2019). "La diabetes, más difícil de controlar en las mujeres" http://www.elperiodicodelafarmacia.com/articulo/salud-de-la-mujer/diabetes-mas-dificil-controlar-mujeres/20190123133622003973.html

Nilsson PM, Theobald H, Journath G, et all. (2004), Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes: a study in 229 swedish primary health care centres. Scand J Prim Health Care. *22. 27-31*

Palma Campos, Claudia. (2001). Mujeres con diabetes mellitus e hipertensión, la vivencia de su salud, y el autocuidado a partir de la construcción de la identidad femenina. Revistas de Ciencias Administrativas y Financieras de la Seguridad Social, *9(2), 95-107.*

Pinn, Verónica (2003). Sex and gender factors in medical studies. Implications for health and clinical practice. https://www.revistasad.com/index.php/diabetes

Pond N, Sturock N, Jeffcoate W.(1996) Age related changes in glycosylated haemoglobin in patients with IDDM. *Diabetic Medicine*; *13: 510-513*

Raum E, Kramer HU, Ruter G, et all. (2012) Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract 97(3): 377-384*

Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki (2021). Role of Insulin Resistance in MAFLD. International Journal of Molecular Sciences.; 22(8):4156. https://doi.org/10.3390/ijms22084156

Sandín, María et al. (2011) Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2. La importancia de la diferencia. Avances en Diabetología. *Vol 27. 78-87.*

Sharpe PA, Clark NM, Janz NK (1991). Differences in the impact and management of heart disease between older women and men. Women & Health.; *17: 25-43.*

Solimene MC. (2010), Coronary heart disease in women: a challenge for the 21st century Clinics (Sao Paulo)., *65 99-106*

Sriram V, Sridhar GR, Madhu K.et all. (2005) *Gender and Diabetes, Journal of Health Social Behaviour*.; *21(2): 97-102.*

Valls-Llobet, Carme (2010) Mujeres, salud y poder. Cátedra, Feminismos.

Van Boemal, Gretchen B, Paul P. (1999) Effects of adherence to traditional female sex roles on compliance with diabetic regimens. *Journal of visual impairment and blindness*.; *93(1): 432-439*.

Verbrugge LM (1982). Gender and health: an update on hypotheses and evidence. J Health Soc Behav.; *26: 156-182.*

Verbrugge, Lois M. (1976). Females and illness: Recent trends in sex differences in the United States. Journal of Health and Social Behavior, *17 (4), 387-403.*

Wells, J.C.K. (2019). The diabesity epidemic in the light of evolution: insights from the capacity–load model. Diabetologia 62, 1740–1750 https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8

Wexler DJ, Grant RW, et al. (2005), Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care., *28. 514-520*

Williams C. Gender, (1999) Adolescence and the management of diabetes. *Journal of advanced nursing/Academic* edition,; *30 (5): 21-36.*

Yoshimura Y, Kamada C, Takahashi K, Kaimoto T, et al.(2012). Relations of nutritional intake to age, sex and body mass index in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int.; 12Suppl *1: 29-40.*

ANEXOS

Rosario, 6 de diciembre del 2021

Ref.: Proyecto Final.

A quien corresponda:

quien suscribe en esta nota, Dr. Prof. Ariel D. Quiroga, en carácter de tutor de la Universidad Abierta Interamericana, por medio de la presente autorizo la entrega del proyecto final de investigación de la Práctica Final Obligatoria de la carrera de medicina de la alumna y autora Ahn Sonia, habiendo supervisado la investigación.

Sin otro particular, los saludo muy cordialmente



CONICET

I F I S E

Dr. Ariel D. Quiroga
Instituto de Fisiología Experimental (IFISE)-CONICET
Área Morfología
Fac. de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas-UNR
Suipacha 570
(2000) Rosario
República Argentina
Tel. 430 5799
quiroga@ifise-conicet.gov.ar

Rosario, 6 de diciembre del 2021

Ref.: Proyecto Final.

A quien corresponda:

quien suscribe en esta nota, Dr. Francisco J. Heit, en carácter de co-tutor de la Universidad Abierta Interamericana, por medio de la presente autorizo la entrega del proyecto final de investigación de la Práctica Final Obligatoria de la carrera de medicina de la alumna y autora Ahn Sonia, habiendo supervisado la investigación.

Sin otro particular, los saludo muy cordialmente

