

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Sociedades científicas dedicadas al estudio de la diabetes: hitos comunes.
pág. 51

Artículos Originales

Distribución de polimorfismos del gen del antígeno-4 del linfocito T citotóxico en población chilena con diabetes mellitus tipo 1.
pág. 52

Metformina asociada a insulinoterapia en pacientes diabéticos tipo 1.
pág. 57

Artículos de Revisión

Diabetes y su impacto en los tejidos periodontales.
pág. 63

Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.
pág. 70

Summary

Editorial

Scientific societies for the study of diabetes: common milestones
pp. 51

Original Articles

Distribution of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms in Chilean population with type 1 diabetes mellitus.
pp. 52

Metformin associated with insulin therapy in type 1 diabetic patients.
pp. 57

Review Articles

Diabetes and its impact on periodontal tissues.
pp. 63

Advanced glycation end products (AGEs) and its importance in chronic diseases related to nutrition.
pp. 70

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)

Fundada en enero de 2008 como Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en conmemoración de sus 50 años de vida.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, se publica trimestralmente, y contiene trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes, en su vertiente clínica de adultos y niños, y también de Ciencias Básicas relacionadas a la disciplina.

Está incluida en la base de datos Latinex-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl.

Los trabajos enviados son sometidos al sistema de revisión de pares; esta evaluación está a cargo del Comité Editorial Asesor y de los Editores.

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección: Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago.

La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto sometido para su eventual publicación.

Suscripciones:

Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.
Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Andreína Cattani O. Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Ethel Codner D. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Oscar Contreras O. Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y. Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr. Claudio Liberman G. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alberto Maiz G. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Elisa Marusic B. Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.
Dra. Verónica Mericq G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Fernando Munizaga C. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Santiago Muzzo B. Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.
Dr. Pedro Pineda B. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. José A. Rodríguez P. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. José Luis Santos M. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. Teresa Sir P. Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.
Dra. Paulina Villaseca D. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V. Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Dra. Vinka Giadrosik R. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Dra. Verónica Mujica E. Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Dra. Sylvia Asenjo M. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
Dr. Jorge Sapunar Z. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Luis Mauricio Hurtado L. Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides.
Hospital General de México. D.F. México.
Dr. Camilo Jiménez Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna.
The University of Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.
Dr. José Alfredo Martínez Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Rodolfo Rey Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina.
Dr. Alfredo Reza Albarrán Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México.
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research.
University of Belgrade. Belgrado, Serbia.
Dr. Manuel Serrano-Ríos Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España.



Fundada el 4 de Junio de 1958.
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio 2015 - 2016

Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Past Presidente

Dr. Gilberto González V.

Vicepresidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Secretario General

Dr. Iván Solís O.

Tesorera

Dra. Paula Rojas G.

Directores

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dra. Verónica Araya Q.	(Representante Área Norte)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dra. Erika Díaz V.	(Representante Área Occidente)
Dr. José Miguel Domínguez R-T.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Mónica Herrera F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Soledad Hidalgo V.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Alejandro Martínez A.	(Representante Pediatría)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

Invitado

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes está estructurada en función de Comités de Trabajo, los cuales comprenden las siguientes áreas:

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile.

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Sociedades científicas dedicadas al estudio de la diabetes: hitos comunes.

Francisco Pérez B.

51

Artículos Originales

Distribución de polimorfismos del gen del antígeno-4 del linfocito T citotóxico en población chilena con diabetes mellitus tipo 1.

Carolina Pizarro A., Karla Vásquez O., Francisca Salas P., Tamara Loeff W. y Francisco Pérez B.

52

Metformina asociada a insulino terapia en pacientes diabéticos tipo 1.

Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A.,

Claudia Rubio C. y Manuel García de los Ríos A.

57

Artículos de Revisión

Diabetes y su impacto en los tejidos periodontales.

Verónica Cabrera S.

63

Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.

Marcela Fuentes, Pablo Olmos y José Luis Santos

70

Ética Humanismo y Sociedad

No hay desarrollo sin liberación.

José Carlos Bermejo

78

Historia de la Endocrinología

Ernest Henry Starling.

Francisco Pérez B.

80

Comentarios de Bioestadística

Correlaciones que no llegan a 1.

Gabriel Cavada Ch.

81

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

83

Obituario

Paz Amanda Cortínez Rossel.

84

Instrucciones a los Autores

85

Content

Editorial

Scientific societies for the study of diabetes: common milestones.

Francisco Pérez B.

51

Original Articles

Distribution of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms in Chilean population with type 1 diabetes mellitus.

Carolina Pizarro A., Karla Vásquez O., Francisca Salas P., Tamara Loeff W. and Francisco Pérez B.

52

Metformin associated with insulin therapy in type 1 diabetic patients.

Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A.,

Claudia Rubio C. and Manuel García de los Ríos A.

57

Review Articles

Diabetes and its impact on periodontal tissues.

Verónica Cabrera S.

63

Advanced glycation end products (AGEs) and its importance in chronic diseases related to nutrition.

Marcela Fuentes, Pablo Olmos and José Luis Santos

70

Ethics, humanism and society

There is no development without liberation.

José Carlos Bermejo

78

History of Endocrinology

Ernest Henry Starling.

Francisco Pérez B.

80

Comments of Biostatistics

Correlations that do not reach 1.

Gabriel Cavada Ch.

81

Calendar of courses, symposia and meetings

83

Obituary

Paz Amanda Cortínez Rossel.

84

Instructions to Authors

85

Sociedades científicas dedicadas al estudio de la diabetes: hitos comunes

Scientific societies for the study of diabetes: common milestones

La Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) fue fundada en el año 1965, hace exactamente 50 años, luego de una primera Reunión Anual realizada en Montecatini, Italia. Tal como sucede en la mayoría de las fundaciones de este tipo de Sociedades, fue precedida por discusiones entre diabetólogos y endocrinólogos europeos cuyo único afán fue crear una asociación académica en Europa dedicada a la investigación de la diabetes.

Esto ocurrió de forma similar hace 75 años en Norteamérica, para la formación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Esta sociedad fue fundada por 12 médicos en el Hotel Statler en Cleveland, Ohio.

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, continuadora de la inicial Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo, fundada en 1958, en la ciudad de Santiago, también reunió un grupo de 24 entusiastas y destacados jóvenes endocrinólogos, a concretar la idea de fundar una sociedad científica dedicada al desarrollo de la endocrinología en Chile.

Para la formación de la EASD, el impulso detrás de la idea fue de Albert Renold, desde Ginebra, Suiza, que había entrenado con el diabetólogo eminente Elliott P. Joslin, en Boston, USA. Otra gran influencia en la formación de la EASD fue Karl Oberdisse (Düsseldorf, Alemania), que fue el gestor de la creación de la revista *Diabetologia*.

El establecimiento de una sociedad europea fue discutido inicialmente en Ginebra, Suiza en 1963. Sin embargo, no fue hasta 1964 en Toronto, Canadá en reunión de la IDF (*International Diabetes Federation*) cuando se decide iniciar formalmente la formación de la actual EASD. En esta reunión donde asistieron 11 países, se nombró a Albert Renold como Secretario General y a Karl Oberdisse se le pidió que iniciara las negociaciones con los futuros editores para la creación de la revista *Diabetologia*.

Hay dos hitos comunes en la formación de estas sociedades científicas. Primero el impulso inicial generado por médicos y científicos pioneros cuyo único fin ha estado dirigido al progreso en el tratamiento de la diabetes, la calidad de vida del paciente y el avance científico disciplinar en cada región. Como segundo hito, siempre aparece la necesidad de vinculación, más allá de las reuniones científicas anuales, y en este contexto siempre ha surgido la necesidad de conectar a las sociedades a través de revistas científicas.

Hoy *Diabetologia*, es una de las revistas con mayor indización en el mundo de la diabetes, lugar que ha ocupado luego de transitar 50 años de recorrido científico uniendo el pensar de esta disciplina en Europa.

¿Será posible pensar esto para Latinoamérica, donde hay aportes importantísimos al mundo de la diabetología?, sin duda es una tarea pendiente en el ámbito editorial.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Artículo Original

Distribución de polimorfismos del gen del antígeno-4 del linfocito T citotóxico en población chilena con diabetes mellitus tipo 1

Carolina Pizarro A.¹, Karla Vásquez O.¹, Francisca Salas P.¹, Tamara Loeff W.¹ y Francisco Pérez B.¹

Distribution of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms in Chilean population with type 1 diabetes mellitus

¹Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Francisco Pérez Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 1027 (3° piso), Santiago, Chile.
Teléfono: 56-2-2978 61 35.
E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 07-01-2015
Aceptado: 03-03-2015

Background: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) molecule is an important regulator of T cell activation involved in the down-regulation of immune response. Their polymorphisms +49 A/G and CT60 have been suggested to confer susceptibility to autoimmune endocrine disorders. The aim of this study was to determine the association of CTLA-4 gene polymorphisms with T1D in the Chilean population. We also wanted to study if the combined haplotypes of +49 A/G and CT60 had an impact on risk for T1D. **Methods:** To evaluate the impact of allelic variants CT60 and +49 A/G SNPs were studied in a Chilean population, including 248 T1D patients and 160 controls. Genotypes of both polymorphisms of CTLA-4 gene were determined by PCR-restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP). **Results:** No statistical differences were observed when comparing patients with diabetes and controls for both CTLA-4 genotypes. However, the haplotype analysis between CT60 and +49 A/G showed an interesting combination of risk conformed by G*G combination with an OR of 1.648 [1.19-2.28], ($p = 0.002$). **Conclusions:** The G*G haplotype could be a risk marker in patients with T1D in Chilean population.

Key words: Type 1 diabetes; CTLA-4 polymorphism; haplotypes; autoimmunity.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad de predisposición hereditaria que afecta principalmente a niños y adolescentes. Esta enfermedad se caracteriza por la destrucción progresiva de las células β pancreáticas, por células T. Lo que conduce a una disminución gradual en la producción de insulina¹⁻³. La destrucción de islotes está mediada por una compleja interacción entre los linfocitos activados, macrófagos y citoquinas³⁻⁵. La diabetes mellitus ha alcanzado proporciones epidémicas y afecta a más de 150 millones de personas en el mundo, de los cuales la DM1 afecta a cerca del 10% de éstos. Por lo cual la búsqueda de genes candidatos es un tema de importancia⁶.

El antígeno-4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) es una molécula co-estimuladora expresada en linfocitos T activados y es un importante regulador negativo de la activación de células T. El gen CTLA-4 es considerado uno de los genes candidatos más importantes para la autoinmunidad y se ha informado de que se asocia con varios trastornos endocrinos, tales como DM1, enfermedad de Graves e hipotiroidismo autoinmune⁷.

El gen CTLA-4 se encuentra en el cromosoma 2 (2q33). Los polimorfismos en el gen CTLA-4 se han asociado previamente a DM1 en varias poblaciones⁸⁻¹⁰. Dos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen CTLA-4, +49 A/G (rs 231775) y CT60 (rs 3087243), han sido implicados en una serie de enfermedades autoinmunes, incluyendo la cirrosis biliar primaria, lupus eri-

tematoso sistémico, artropatías inflamatorias crónicas y enfermedad celíaca¹¹⁻¹⁴.

El SNP +49 A/G se encuentra en la región de codificación del péptido señal de CTLA-4 y se caracteriza por una sustitución de treonina (alelo A) a alanina (alelo G). La cual se ha demostrado tener un impacto en la expresión de CTLA-4 en la superficie celular¹⁵⁻¹⁶. Es propuesto que el alelo G contribuye al riesgo autoinmune al reducir la cantidad de CTLA-4 en la superficie de las células. Resultando en un aumento de la proliferación de células T en respuesta a la activación inmune.

El SNP CT60 de CTLA-4 se encuentra en la región 3' no traducida del gen y el ligeramente menos común alelo A, se sugiere ser un protector de autoinmunidad⁷. Por el contrario, se cree que el alelo G imparte riesgo autoinmune por interferir con los procesos de corte y empalme. Resultando en la reducción de la producción de una forma soluble de CTLA-4⁷, la cual se ha demostrado que inhibe la activación de células T *in vitro*¹⁷.

En un esfuerzo por contribuir a este tema, en este estudio nos propusimos como objetivo medir y comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos de CTLA-4 en pacientes diabéticos chilenos y sus controles.

Materiales y Métodos

Diseño y grupos de estudio

Este fue un estudio de casos y controles en 248 pacientes DM1 de Santiago, Chile. Los casos se diagnostican utilizando métodos estandarizados (WHO DiaMond Project) entre 2008 y 2012. El grupo control incluyó 160 voluntarios que no tienen diabetes o antecedentes de enfermedades autoinmunes. La Tabla 1 resume las historias clínicas y los marcadores autoinmunes en ambos grupos. El protocolo fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Los candidatos recibieron información completa sobre el estudio y los que aceptaron firmaron un consentimiento informado. En el caso de los niños menores de 12 años de edad el consentimiento fue firmado por sus padres o tutores legales.

Extracción de ADN

Una muestra de cada paciente y control fue obtenida a partir de 3 ml de sangre periférica. El suero sobrenadante y residuos sólidos se separaron por centrifugación. Un total de 500 µl de sangre se utilizaron para la obtención de ADN genómico, utilizando el protocolo estándar Solución Chomczynski (Winkler, Santiago, Chile). El ADN se cuantificó y su pureza se determinó en el equipo GeneQuant (Pharmacia Biotech, Cambridge, Inglaterra).

Determinación de autoanticuerpos

La detección de autoanticuerpos serológicos anti-GAD65 y anti-IA2 fue realizada en duplicado mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de MediZym diagnóstico (Berlín, Alemania). El MediZym anti-GAD y anti-IA-2 fueron calibrados contra la preparación de referencia NIBSC 97/550 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ambas determinaciones fueron métodos semi-cuantitativos, utilizando un punto de corte de 10 UI/ml. El ensayo anti-GAD muestra una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 98,0%. Por otro lado, el ensayo anti-IA-2 tiene una sensibilidad de 81,4% y una especificidad del 97,3%. Los valores están en el rango medio observado para esta técnica (ELISA) en el programa de estandarización de anticuerpos de la Diabetes (DASP).

Genotipado de los polimorfismos en CTLA-4

Los genotipos para el gen CTLA-4 se obtuvieron mediante amplificación por PCR convencional de ADN por análisis de fragmentos de restricción (RFLP). Para el polimorfismo +49 A/G se amplificó una región de 162 bp situada en el exón 1 del gen CTLA-4 con los cebadores: Forward 5' GCTCTACTTCCTGAAGACCT-3' y Reverse 5' AGTCTCACTCACCTTTGCAG-3'. La PCR se realizó en 20 µl de reacción con 5 pmol de cada cebador, 50 ng de ADN genómico, 200 µM de cada dNTP y 0,5 U de Taq polimerasa. Las temperaturas de reacción fueron: 95°C durante 7 min para la activación de la enzima, 40 ciclos de 95°C durante 30 s para la desnaturalización del ADN, 56°C durante 30 s para la unión de cebadores y 72°C durante 30 s para la extensión y finalmente 72°C durante 15 min para la extensión final.

Para el polimorfismo CT60 fue amplificada una sección de la región 3'UTR con los cebadores: Forward 5' CACCACTATTTGGGATATACC-3' y Reverse 5' AGG TCTATATTTTCAGGAAGGC-3'. La reacción de PCR se realizó en 25 µL de reacción con 5 pmol de cada cebador, 200 ng de ADN genómico, 200 µM de cada dNTP y 0,5 U de Taq polimerasa. Las temperaturas de reacción fueron

Tabla 1. Características clínicas y marcadores inmunológicos en 248 niños con diabetes tipo 1 y 160 controles chilenos

	DM1 (n = 248)	Controles (n = 160)
Edad (años)	9,5 ± 4,1	15,6 ± 4,2
Edad de diagnóstico (años)	3,8 ± 1,7	-
Auto-anticuerpos positivos (%)	70,9	1,25
Anti-GAD65 (%)	77,4	0,625
Anti-IA-2 (%)	64,5	0,625

Artículo Original

las siguientes: 94°C durante 5 min para la activación de la enzima, 35 ciclos a 94°C durante 45 s para la desnaturalización del ADN, 52°C durante 50 s para la unión de cebadores y 72°C durante 1 min para la extensión y finalmente 72°C durante 10 min para la extensión final.

Los productos de PCR de 162 pb (+49 A/G) y 216 pb (CT60) se visualizaron en gel de agarosa al 1,5% con Bromuro de Etidio.

Para llevar a cabo el análisis de restricción, se utilizó 5 µl de producto de PCR con 0,5 U de enzima Bvbl para +49 A/G y NcoI para CT60. La digestión se llevó a cabo a 37°C durante la noche y los productos se visualizaron en gel de agarosa al 3%. Las bandas que se obtuvieron para +49 A/G fueron de 162 pb, 90 pb y 74 pb, y para CT60 de 216 pb y 196 pb.

Análisis estadístico

El análisis de datos incluye la descripción de frecuencia de polimorfismos del gen CTLA-4 (+49 A/G y CT60). La prueba χ^2 fue utilizada para comparar la independencia de las proporciones y determinar la asociación de geno-

tipo y frecuencias de alelos entre casos y controles. La medición de riesgo de polimorfismos del gen CTLA-4 se realizó mediante el cálculo del cociente de riesgo ("odds ratio"). Los valores se consideraron significativos cuando $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATA versión 10.0 (software Stata Estadística 1984-2009. StataCorp LP. Texas. EE.UU.). Las comparaciones de haplotipos fueron analizadas por medio de pruebas de χ^2 y la prueba exacta de Fisher usando el programa Shesis (URL: <http://202.120.7.14/Analysis.php>). Se evaluó la concordancia de frecuencias de genotipo en relación con la prueba exacta de Hardy-Weinberg mediante χ^2 .

Resultados

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la distribución genotípica y alélica cuando comparamos casos con DM1 frente a los sujetos controles. La Tabla 2 muestra la distribución del polimorfismo +49 A/G en ambos grupos de análisis. No se observaron diferencias significativas al comparar los pacientes con DM1 y los controles. Por otro lado, la población de pacientes y controles poseen una buena distribución, según el valor de Hardy-Weinberg obtenido ($p = 0,60$). En relación a la distribución del polimorfismo CT60, sólo pudimos encontrar una diferencia marginal en la distribución de alelo A, donde hay una mayor presencia de este alelo en los pacientes con DM1 (0,567) que en los controles (0,428). Para el polimorfismo CT60, las frecuencias haplotípicas de este SNP no mostraron diferencias significativas. Al corregir los valores mediante test de Bonferroni, estas diferencias estadísticas desaparecen.

Por último, la Tabla 3 resume la distribución de haplotipos compuestos entre los polimorfismos +49 A/G y CT60. Los resultados muestran que el haplotipo G*G tiene una mayor frecuencia en la población con DM1 en comparación con los controles, generando un OR = 1,648 (1,19-2,28). Los haplotipos combinados A*A y G*A mostraron valores OR inferiores 0,665 [0,50-0,88] y 0,595 [0,36-0,99] respectivamente, con las frecuencias más altas en los controles en comparación con los pacientes. Nuestros datos indican que la presencia del alelo G en el polimorfismo CT60 también aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad (OR = 1,648, $p = 0,002$).

Tabla 2. Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas en ambos grupos de polimorfismos +49 A/G y CT60

	DM1 (n = 248)		Controles (n = 160)	
	n	Freq.	n	Freq.
+49 A/G CTLA-4 (rs231775)				
AA	101	0,407	75	0,469
AG	106	0,427	67	0,419
GG	41	0,165	18	0,113
Alelo A	308	0,621	217	0,678
Alelo G	188	0,379	103	0,322
CT60 CTLA-4 (rs3087243)				
GG	70	0,252	34	0,212
AG	141	0,569	69	0,431
AA	37	0,149	57	0,356
Alelo A	281	0,567	137	0,428
Alelo G	215	0,433	183	0,572

Equilibrio de H-W $p = 0,60$ (rs231775); Equilibrio de H-W $p = 0,13$ (rs3087243).

Tabla 3. Distribución de los haplotipos para los polimorfismos combinados +49 A/G y CT60 en pacientes DT1 y controles chilenos

Haplotipo +49 A/G-CT60	DM1	Controles	OR (95% CI)	Fisher's p value
A * A	183 0,369	150 0,469	0,665 [0,50 - 0,88]	0,005
A * G	125 0,252	67 0,210	1,265 [0,90 - 1,77]	0,170
G * A	32 0,065	33 0,104	0,595 [0,36 - 0,99]	0,042
G * G	156 0,314	70 0,217	1,648 [1,19 - 2,28]	0,002

Discusión

El análisis de los resultados muestra una buena distribución de los dos polimorfismos de CTLA-4 en nuestra población tanto en los casos como en controles, mante-

niendo el equilibrio de Hardy-Weinberg para los polimorfismos +49 A/G y CT60 ($p = 0,60$ y $p = 0,13$ respectivamente).

La distribución alélica y genotípica del polimorfismo + 49 A/G no mostró diferencias significativas en la población estudiada. Este polimorfismo se ha reportado con un alto valor de asociación en varias enfermedades autoinmunes en otras poblaciones, tales como pacientes con esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, así como DM1 en población japonesa¹⁸⁻²¹. A pesar del resultado en este grupo de análisis, un estudio previo de nuestro grupo informó una asociación positiva entre el alelo G y DM1 en población chilena²². En contraste con nuestro estudio anterior, el polimorfismo +49 A/G de CTLA-4 no fue significativamente diferente entre los pacientes y los controles, y la frecuencia del alelo G fue menor. Además, no se observó ninguna distribución especial de los autoanticuerpos positivos para el genotipo GG. La única diferencia entre los dos estudios de nuestro grupo es la edad de los pacientes con diabetes, ya que los pacientes de este estudio fueron reclutados en un período más cerca del debut.

Esto es consistente con estudios en pacientes con DM1 en Alemania²³, Japón²⁴ y Estonia²⁵, en el que ambos genotipos y portadores del alelo G tienen una fuerte asociación con la enfermedad. También se ha reportado que este mismo alelo posee una asociación entre los pacientes Suizos con DM1 y la enfermedad tiroidea autoinmune²⁶. El alelo G también ha tenido una alta asociación positiva en pacientes alemanes con enfermedad celíaca¹⁴.

La distribución de los haplotipos mostró una magnitud interesante para el haplotipo G*G. Esto es de interés ya que demuestra, hasta ahora, una de las mayores asociaciones de estas dos variantes del gen CTLA-4 en población chilena. Debido a que la DM1 es una enfermedad multifactorial, estos resultados están ayudando en la búsqueda de marcadores de enfermedades autoinmunes y este haplotipo puede ser un posible marcador de riesgo de la enfermedad en pacientes chilenos.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por FONDECYT 1100075 (Prof. Francisco Pérez-Bravo). Damos las gracias a todos los niños y las familias que participaron en esta investigación y el apoyo logístico dado por el Hospital San Borja Arriarán.

Referencias bibliográficas

- Alizadeh BZ, Koeleman BP. 2008. Genetic polymorphisms in susceptibility to Type 1 Diabetes. *Clin Chim Acta* 387: 9-17.
- Anderson MS, Bluestone JA. 2005. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu Rev Immunol* 23: 447-485.
- Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. 2008. Mediators and mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52: 156-165.
- Greersen PK, Behrens TW. 2006. Genetics of autoimmune diseases-disorders of immune homeostasis. *Nat Rev Genet* 7: 917-928.
- Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, et al. 2011. How does type 1 diabetes develop?: the notion of homicide or beta-cell suicide revisited. *Diabetes* 60: 1370-1379.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27 (5): 1047-1053.
- Ueda H, Howson JM, Espósito L, et al. 2003. Association of the T-cell regulatory gene *CTLA4* with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423: 506-511.
- Einarsdottir E, Soderstrom I, Lofgren-Burström A, et al. 2003. The CTLA4 region as a general autoimmune factor: an extended pedigree provides evidence for synergy with the HLA locus in the etiology of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Eur J Hum Genet* 11: 81-84.
- Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. 1996. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet* 5: 1075-1080.
- Turpeinen H, Laine AP, Hermann R, et al. 2003. A linkage analysis of the CTLA4 gene region in Finnish patients with type 1 diabetes. *Eur J Immunogenet* 30: 289-293.
- Agarwal K, Jones DE, Daly AK, et al. 2000. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 32: 538-541.
- Lee YH, Harley JB, Nath SK. 2005. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis. *Hum Genet* 116: 361-367.
- Suppiah V, O'Doherty C, Heggarty S, et al. 2006. The CTLA4+49A/G and CT60 polymorphisms and chronic inflammatory arthropathies in Northern Ireland. *Exp Mol Pathol* 80: 141-146.
- van Belzen MJ, Mulder CJ, Zernakova A, et al. 2004. CTLA4 +49 A/G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients. *Eur J Hum Genet* 12: 782-785.
- Anjos S, Nguyen A, Ounissi-Benkalha H, et al. 2002. A common autoimmunity predisposing signal peptide variant of the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 results in inefficient glycosylation of the susceptibility allele. *J Biol Chem* 277: 46478-46486.
- Maurer M, Loserth S, Kolb-Maurer A, et al. 2002. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1 +49) alters T-cell activation. *Immunogenetics* 54: 1-8.
- Oaks MK, Hallett KM, Penwell RT, et al. 2000. A native soluble form of CTLA-4. *Cell Immunol* 201: 144-153.
- Ligers A, Xu C, Saarinen S, Hillert J, Olerup O. 1999. The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 97 (1-2): 182-190.
- Suppiah V, Alloza I, Heggarty S, Goris A, Dubois B, Carton H, et al. 2005. The CTLA4 +49 A/G*G-CT60*G haplotype is associated with susceptibility to multiple sclerosis in Flanders. *J Neuroimmunol* 164 (1-2): 148-153.
- Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, et al. 2007. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen

Artículo Original

- 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (8): 3162-3170.
21. Kawasaki E, Imagawa A, Makino H, Uga M, Abiru N, Hanafusa T, et al. 2008. Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. *Diabetes Care* 31 (8): 1608-1610.
 22. Balic I, Ángel B, Codner E, Carrasco E, Pérez-Bravo F. 2009. Association of CTLA-4 polymorphisms and clinical-immunologic characteristics at onset of type 1 diabetes mellitus in children. *Hum Immunol* 70 (2): 116-120.
 23. Zhernakova A, Eerligh P, Barrera P, Wesoly JZ, Huizinga TW, Roep BO, et al. 2005. CTLA4 is differentially associated with autoimmune diseases in the Dutch population. *Hum Genet* 118 (1): 58-66.
 24. Kawasaki E, Imagawa A, Makino H, Uga M, Abiru N, Hanafusa T, et al. 2008. Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. *Diabetes Care* 31 (8): 1608-1610.
 25. Douroudis K, Prans E, Kisand K, Nemvalts V, Uibo R. 2009. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms are associated with latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Chim Acta* 403 (1-2): 226-228.
 26. Mayans S, Lackovic K, Nyholm C, Lindgren P, Ruikka K, Eliasson M, et al. 2007. Holmberg D. CT60 genotype does not affect CTLA-4 isoform expression despite association to T1D and AITD in northern Sweden. *BMC Med Genet* 8: 3.

Metformina asociada a insulinoterapia en pacientes diabéticos tipo 1

Lilian Sanhueza M.^{1,2}, Pilar Durruty A.^{1,a}, Claudia Rubio C.^{1,b} y Manuel García de los Ríos A.¹

Metformin associated with insulin therapy in type 1 diabetic patients

*In patients with diabetes type 1 (T1D) glycemic control remains suboptimal, despite the availability of new insulin analogues and continuous infusion systems. Metformin may be a complementary therapy regarding to intensified insulin therapy since a significant percentage of T1D have insulin resistance (IR). **Objective:** To analyze the clinical, anthropometric and metabolic effects of the combination of metformin to insulin therapy in T1D patients. **Subjects and Method:** 34 T1D patients, 15 men and 19 women, mean age 41 years (range 20-64) metformin 850 mg / day was associated for 6 months (group 1) and retrospectively evaluated 18 T1D, 9 men and 9 women, age average 34 years (range 17-58), who received metformin for 36 months (group 2). It was recorded before and after treatment with metformin: nutritional status, waist circumference, index waist / hip, glucose fasting, glycosylated hemoglobin (HbA1c), HDL cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure (BP), glucose uptake (UG) and insulin dose (U/kg). Statistical analyses. Clinical and biochemical parameters were expressed as median, range or percentage (%). For the statistical significance were used chi2 and Fisher exact and Mann Whitney test; and was established as significant at $p < 0.05$. **Results:** In group 1 significantly decreased waist circumference in men and women and improved fasting glucose, HbA1c, systolic blood pressure and triglycerides. In group 2, waist circumference and systolic blood pressure was also reduced. **Conclusion:** In T1D patients with clinical signs of IR the association of metformin to insulin therapy may be useful.*

Key words: Type 1 diabetes mellitus, T1D, insulin resistance and metformin.

¹Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios, Servicio y Departamento de Medicina Occidente. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

²Servicio de Medicina, Hospital Barros Luco Trudeau. Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

^aBioquímico.

^bNutricionista.

Correspondencia a:

Lilian Sanhueza Maturana
Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

Fray Camilo Henríquez 175, Depto.

404. Santiago, Chile.

Teléfono: 85951069

Fax: 26817414

E mail: lilianllay@yahoo.es

Sin financiamiento.

No hay conflicto de interés.

Recibido: 26-01-2015

Aceptado: 10-03-2015

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por su dependencia vital a la insulina y su inestabilidad metabólica, con marcadas diferencias glicémicas durante las 24 h. Los pacientes DM1 son sensibles a la insulina, de manera que pequeños cambios en las dosis de ésta provoca variaciones importantes en los niveles de la glucosa sanguínea.

Es ampliamente conocido que los DM1 de cualquier edad, pese a los tratamientos insulínicos intensificados, uso de análogos de insulina y de sistemas continuos de infusión, tienen crónicamente mal control metabólico; sus glicemias y hemoglobinas glicosiladas A1c (HbA1c) se encuentran habitualmente por encima de los objetivos terapéuticos¹. Sin embargo, la insulinoterapia intensi-

va aplicada para lograr mejores cifras glicémicas en el estudio *The Diabetes Control and Complication Trial*, demostró el efecto beneficioso del control metabólico en disminuir las complicaciones crónicas de la DM1².

Puesto que la insulina es el único tratamiento efectivo en los DM1, y que mayoritariamente no se logran las cifras recomendadas, se ha buscado desde hace largos años la asociación con fármacos insulinosensibilizadores. Así, Lestradet et al³, en 1960, empleó en niños DM1 una biguanida, precursora de la metformina, sin resultados concluyentes.

Actualmente, han aparecido publicaciones que evalúan el asociar metformina a la terapia insulínica en DM1, en adolescentes y en adultos jóvenes; lo que tiene su fundamento en el hallazgo que un porcentaje importante de DM1 presenta RI⁴, causada por el sobrepeso y obesidad.

Artículo Original

Nosotros, el año 2014⁵, encontramos en una casuística de 150 adultos jóvenes DM1, al aplicar una fórmula de cuantificación de la captación de glucosa, que el 75% presentaba RI. Destacamos, además, que al utilizar el criterio *The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP/ATPIII) modificado⁶, que el 27% tenía síndrome metabólico (SM) y que el principal factor asociado a estos trastornos era la obesidad visceral.

La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina, efectos independientes de la capacidad insulinosecretora de la célula beta. Debido a que los mecanismos de acción son diferentes, se fundamenta el empleo de metformina asociado a insulina en DM1⁷.

En una publicación reciente, Nadeau et al⁸, demostraron, en una observación corta de 3 y 6 meses, que la metformina asociada a insulina disminuyó los requerimientos de ésta, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura (cc), lo que atribuyen a la mejoría de la sensibilidad insulínica. Al mismo resultado había llegado Vella et al⁹, en una revisión sistemática del tema en el año 2010; en 9 estudios encontraron un menor requerimiento de insulina, pero sin mejoría de la HbA1c. Hamilton et al⁴, también confirmó que la asociación metformina/insulina disminuye la dosis de insulina sin ganancia de peso, y reduce la HbA1c en adolescentes DM1.

Los trabajos sobre el tema –todos con períodos de observación de tres a doce meses– muestran resultados dispares respecto a mejorar el control glicémico, el peso corporal y otros parámetros bioquímicos, aunque disminuyen los requerimientos insulínicos^{4,7-9}.

Los resultados de las publicaciones no permiten una conclusión general y valedera respecto al uso de metformina asociada a insulina en el tratamiento de los pacientes DM1.

El propósito de este estudio fue analizar en adultos jóvenes DM1 los efectos clínicos y metabólicos de la asociación de metformina al tratamiento insulínico en dos grupos de pacientes, uno con una observación corta, 6 meses y el otro con un seguimiento largo, el que alcanzó a 36 meses.

Sujetos y Método

El estudio se realizó en 52 pacientes DM1 controlados en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, Santiago. Se incluyeron individuos de ambos sexos, mayores de 18 años de edad y menores de 65. Todos firmaron el consentimiento informado.

Se analizaron dos grupos de DM1:

Grupo 1: Treinta y cuatro pacientes (15 hombres y 19 mujeres); edad promedio de 41 años (rango 20-64) y un seguimiento prospectivo de seis meses. Veinticinco sujetos recibieron asociado al tratamiento insulínico 850 mg de metformina en una dosis diaria nocturna. A los individuos que tenían marcados signos clínicos de RI (acantosis nigricans, acrocordones) recibieron 1.700 mg de metformina, 850 mg/2 veces al día (n = 9). El grupo total recibió en promedio 1.100 ± 393 mg/día, dosis menor que el grupo 2 (p < 0,01). Al finalizar el tiempo de observación a un paciente se les debió suspender el uso de metformina por intolerancia digestiva.

Este grupo presentaba niveles de HbA1c iniciales de 10,1 (6,7-11,3) % cifras similares a las del grupo 2, 10,7 (5,7-10,7) %.

Grupo 2: Dieciocho pacientes (9 hombres y 9 mujeres), edad promedio 34 años (rango 17-58); más jóvenes que el Grupo 1 p < 0,01. Estos pacientes en una observación retrospectiva mantuvieron durante 36 meses la asociación metformina/insulina, recibiendo en promedio 1.700 ± 714 mg de metformina al día.

Todos los pacientes tenían SM, aplicando el criterio NCEP/ATPIII modificado⁶, que considera los siguientes parámetros: circunferencia de cintura (cc) > 102 cm en el hombre y > 88 cm en la mujer, triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl, presión arterial (PA) $\geq 130/85$ mm Hg, colesterol HDL (col HDL) < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer y glicemia de ayunas ≥ 100 mg/dl. En consideración a que todos los pacientes son diabéticos se exigió dos de los restantes 4 criterios alterados.

Para el peso y la talla se utilizó una balanza marca Secca con podómetro. Se calculó el IMC (kg/m²) considerando sobrepeso el rango entre 25 y 29,9 y obesidad ≥ 30 kg/m².

Las glicemias, el col-HDL y los TG se midieron con métodos enzimáticos colorimétricos en un equipo automatizado Architec 8.000, con coeficientes de variación (CV) < 5%.

Para las glicemias se usó hexoquinasa/6, para el col HDL un detergente acelerador selectivo y para los TG las enzimas glicerol fosfato deshidrogenasa (GPO) y peroxidasa (POD).

Las HbA1c se determinaron en columnas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un CV < 5%, utilizando un equipo HPLC Variant 2000.

La PA se tomó con un esfigmomanómetro de Hg, en dos repeticiones permaneciendo los pacientes sentados, sin haber fumado ni comido recientemente.

La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica flexible, en forma horizontal a nivel de la zona hendidada entre el último arco costal y la cresta iliaca, con el sujeto de pie y con la pared abdominal relajada (al final de una respiración normal). Para la circunferencia de ca-

Artículo Original

dera se utilizó la misma cinta, colocada en forma horizontal a nivel de la zona más prominente de los glúteos con el sujeto de pie y relajado. Con estas determinaciones se estableció la relación cintura/cadera (índice cc/cad).

A todos los pacientes se les calculó la RI, aplicando la fórmula de captación de glucosa (CG), que considera las siguientes variables clínicas:

$$CG = 24,3 - 12,22 \times \text{cintura/cadera} - 3,29 \times \text{hipertensión arterial (HTA)} - 0,57 \times \text{HbA1c}$$

En la fórmula se emplea: HTA = 0 si el paciente no es hipertenso. HTA=1 si el paciente tiene historia personal de hipertensión.

Esta fórmula se utiliza sólo en pacientes cuyas HbA1c sean < 11,4%.

Un valor de CG < 8,77 (mg/kg x min) es indicador de RI; las cifras más bajas de CG indican grados mayores de RI.

Los resultados de los exámenes se obtuvieron de las fichas clínicas de los pacientes.

Se registraron los parámetros antropométricos, clínicos y metabólicos antes y después del uso de metformina.

Análisis estadístico

Los parámetros clínicos y bioquímicos se expresaron como mediana y rango o porcentaje (%). Para el cálculo de la significancia estadística se usaron χ^2 y los tests exacto de Fisher y de Mann Whitney y se estableció como significativo un $p < 0,05$.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan los parámetros antropométricos, clínicos y metabólicos de los pacientes DM1 (n = 34) que cumplieron seis meses de tratamiento asociado de metformina/insulina. En relación al estado nutricional se puede observar que no hubo cambio significativo entre el inicio *versus* el final. Se destaca que 9 DM1 pasaron de la categoría de obesos a sobrepeso (NS). La circunferencia de cintura disminuyó significativamente en hombres y mujeres ($p < 0,05$); sin embargo, no varió el índice cintura/cadera.

Es destacable que en este grupo tanto la glicemia de ayunas como la HbA1c disminuyeron significativamente; situación similar se encontró en las cifras de PA sistólica y en los niveles de triglicéridos. La PA diastólica y el col HDL no variaron.

Las dosis de insulina por kg peso fueron iguales antes y después de la asociación con metformina.

Por otra parte, la captación de glucosa aumentó de 6,2 (0,9-10,1) mg/kg x min a 7,1 (2,6-10,5) con una probabilidad < 0,05 (Figura 1); 27 pacientes tuvieron un cambio positivo en este parámetro y en sólo seis la captación de glucosa disminuyó (Figura 2).

Los resultados del grupo 2 (n = 18) que tuvo un período de observación de 36 meses con la asociación de metformina/insulina aparecen en la Tabla 2. Aunque se puede apreciar una mejoría del estado nutricional de los pacientes, en 9 se logró normalidad (IMC < 25 kg/m²) y 14 dejaron de ser obesos; estos cambios expresados como porcentaje no fueron estadísticamente significativos.

Tal como se observó en el grupo 1, en el seguimiento de 36 meses del grupo 2, mejora la circunferencia de

Tabla 1. Parámetros antropométricos, clínicos y metabólicos de 34 pacientes DM1 observados durante seis meses en tratamiento insulínico asociado a metformina

Estado nutricional	Inicio de metformina	Después de metformina	
Normal (%)	15	15	NS
Sobrepeso (%)	38	47	NS
Obesos (%)	47	38	NS
cc hombres (cm)	101 (90-111)	98 (82-108)	< 0,05
cc mujeres (cm)	93 (79-110)	91 (73-112)	< 0,05
Índice cc/cad hombres	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS
Índice cc/cad mujeres	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	NS
Glicemia de ayunas (mg/dl)	177 (87-355)	134 (52-376)	< 0,05
HbA1c %	10,1 (6,7-11,3)	9,0 (6,5-11,1)	< 0,05
PA sistólica (mm Hg)	120 (100-160)	112 (100-150)	< 0,05 PA
diastólica (mm Hg)	70 (60-100)	70 (55-100)	NS
Col HDL (mg/dl)	47 (31-97)	48 (34-77)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	140 (59-552)	108 (37-317)	< 0,05
Dosis de Insulina (U/kg peso)	0,8 (0,4-2,2)	0,8 (0,4-2,2)	NS

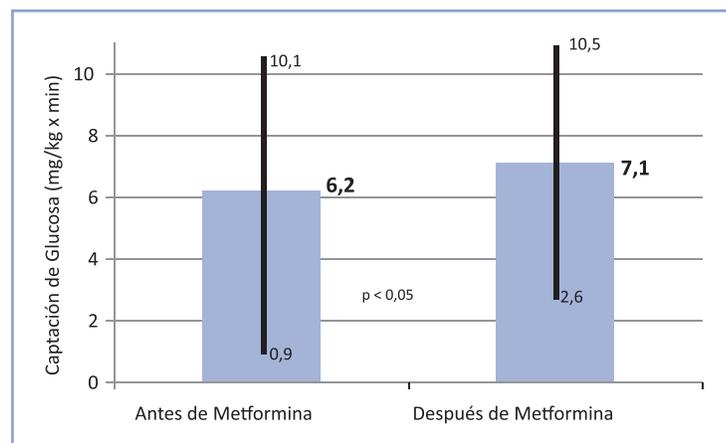


Figura 1. Promedio y rango de la captación de glucosa al inicio y al término de 6 meses de tratamiento insulínico asociado a metformina en DM1 (n = 34).

Artículo Original

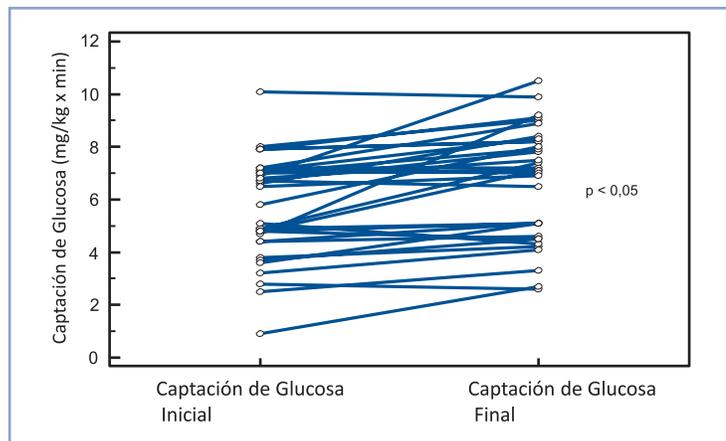


Figura 2. Valores individuales de la captación de glucosa en tratamiento asociado insulina/metformina en DM1 al inicio y al final de 6 meses de observación (n = 34).

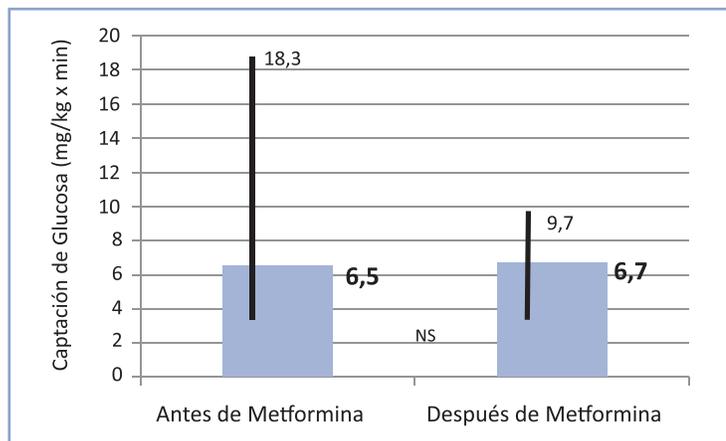


Figura 3. Promedio y rango de captación de glucosa al inicio y al término de 36 meses de tratamiento insulínico asociado a metformina (n = 18).

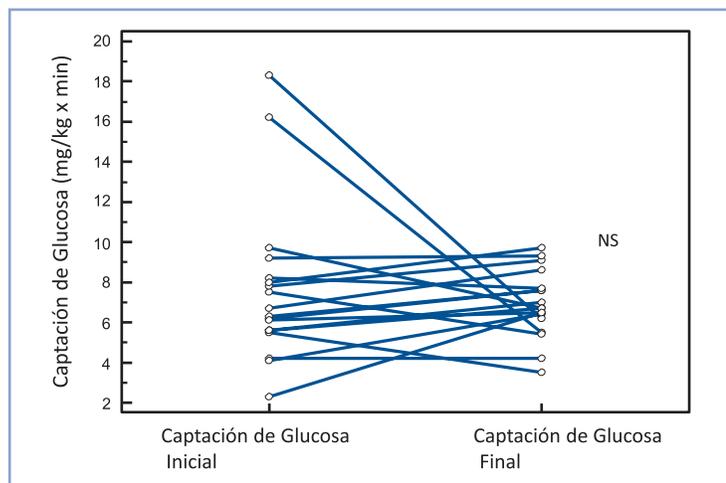


Figura 4. Valores individuales de la captación de glucosa en tratamiento asociado insulina/metformina al inicio y al final de 36 meses de observación (n = 18).

cintura en los hombres y en las mujeres ($p < 0,05$); no obstante, los índices cc/cad se mantuvieron iguales.

La glicemia de ayunas disminuyó de 197 (79-344) mg/dl a 153,3 (70-358) sin significancia estadística; lo mismo ocurrió con la HbA1c que bajó de 10,7 (5,7-10,7) % a 8,8 (6,1-11,2) %. La presión sistólica se redujo significativamente, no así la presión diastólica. El col HDL y los triglicéridos no se modificaron.

La dosis de insulina por kg/peso, disminuyó de 1,0 a 0,8 (NS).

La captación de glucosa del grupo 2 se muestra en la Figura 3; se puede distinguir que este parámetro aumentó levemente al final del estudio respecto al inicio, 6,5 (3,5-18,3) versus 6,7 (3,5-9,7) mg/kg x min (NS). Se aprecia en la Figura 4 que en 11 individuos la CG aumentó y en 6 disminuyó, de éstos en tres la caída es importante.

Discusión

El diseño de nuestro trabajo nos permite analizar por separado y comparativamente con la bibliografía, los resultados obtenidos con la asociación de insulina/metformina a los 6 y a los 36 meses de seguimiento.

En el grupo 1 (6 meses) encontramos una mejoría de la sensibilidad a la insulina, que se ve reflejado en la disminución de parámetros antropométricos (reducción significativa de la circunferencia de cintura en hombres y mujeres), así como metabólicos; menor glicemia de ayunas y HbA1c ($p < 0,05$), pero sin cambios en las dosis de insulina. Además, se apreció una disminución de la PA sistólica y de los triglicéridos (Tabla 1).

Nuestros hallazgos son similares a los informados por Särnblad et al¹⁰, en un seguimiento de sólo 3 meses; estos autores al igual que nosotros, tampoco observaron cambios en las dosis de insulina.

Por otra parte, Jacobsen et al⁷ y Lund et al¹¹, no encontraron reducción de la HbA1c; dando cuenta de una menor dosis de insulina, lo que también han mostrado varios autores^{4,8,9,12}.

Un meta-análisis reciente¹³, informa que la asociación insulina/metformina puede disminuir la dosis de insulina, el peso corporal y los niveles lipídicos, sin aumento de las hipoglicemias. En esta revisión no se encontró cambios en la HbA1c.

Resumiendo, en investigaciones cortas, todas menores a un año, los hallazgos en relación a cambios glicémicos y requerimientos de insulina son variados y no permiten en este sentido sacar conclusiones absolutas.

En nuestro estudio, el grupo 2; con 36 meses de terapia insulina/metformina –el seguimiento más largo publicado– mantuvo la mejoría de algunos resultados, como la disminución de la circunferencia de cintura ($p < 0,05$) y la reducción de la PA sistólica.

Contrariamente, pese a que la glicemia de ayunas se redujo de 197,0 a 153,3 mg/dl y la HbA1c de 10,7% a 8,8% se perdió la significancia estadística, lo que se debe probablemente al bajo número de casos estudiados y al amplio rango de los valores (Tabla 2).

Es aceptado el hecho que en pacientes sometidos a protocolos de estudios cortos, la adhesión a los tratamientos es mayor que en seguimientos largos y por lo tanto, los resultados son más positivos en los primeros para los objetivos planteados.

El aumento de la captación de glucosa lo podríamos atribuir al efecto de la metformina que es un insulino-sensibilizador con un mecanismo demostrado de frenar la producción hepática de glucosa; situaciones que se presentan en los DM1 que recibieron el fármaco.

No es posible analizar los resultados del grupo 2 en forma comparativa con la bibliografía por no existir trabajos con seguimientos de 3 años o más.

En este trabajo encontramos una mejoría de la sensibilidad a la insulina al adicionar metformina en los primeros 6 meses de tratamiento; lo que se refleja en la disminución de algunos parámetros antropométricos y metabólicos. Sin embargo, el efecto benéfico no se mantiene a los 36 meses.

Los DM1 se caracterizan por su gran inestabilidad metabólica; podemos plantear, en base a los resultados de nuestro estudio, que en períodos de mal control metabólico el indicar junto a la insulino-terapia, metformina en dosis de 850 mg dos veces al día, podría lograr una disminución de las hiperglicemias y por lo tanto, de la HbA1c.

Nos ha llamado la atención en los estudios de resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico en DM1 realizados por nosotros, el alto porcentaje de pacientes que presentan estas alteraciones. No podemos desconocer que en los casos estudiados, la existencia de estas situaciones amerita realizar acciones para enfrentarlas y una posibilidad fácil y de bajo costo sería indicar el uso de metformina.

La mejoría de algunos parámetros de riesgo cardiovascular (circunferencia de cintura, glicemia de ayunas, HbA1c, PA sistólica), hace pensar que la adición de metformina, sobre todo en DM1 obesos o con sobrepeso, se traduciría probablemente en una menor morbi-mortalidad coronaria. Esto ha sido demostrado por Saunders et al¹⁴ al mejorar el control metabólico en los DM1 con distintas medidas terapéuticas (metformina, estatinas, intensificación del tratamiento insulínico). Lo señalado tiene gran importancia dado que actualmente la primera causa de muerte en los DM1 son los accidentes coronarios.

Un estudio señero en este sentido es el iniciado en niños con DM1 por Anderson et al¹⁵, quienes han propuesto el uso de metformina como prevención del daño vascular en tratamiento asociado a la insulina, cuyos resultados se conocerán a futuro.

Tabla 2. Parámetros antropométricos, clínicos y metabólicos de 18 pacientes DM1 evaluados durante 36 meses en tratamiento insulínico asociado a metformina

Estado nutricional	Inicio de metformina	Después de metformina	
Normal (%)	6	17	NS
Sobrepeso (%)	44	39	NS
Obesos (%)	50	44	NS
cc hombres (cm)	103 (96-114)	99 (91-110)	< 0,05
cc mujeres (cm)	99 (82-114)	92 (80-110)	< 0,05
Índice cc/cad hombres	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS
Índice cc/cad mujeres	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS
Glicemia de ayunas (mg/dl)	197 (79-344)	153 (70-358)	NS
HbA1c %	10,7 (5,7-10,7)	8,8 (6,1-11,2)	NS
PA sistólica (mm Hg)	130 (110-160)	110 (100-140)	< 0,05
PA diastólica (mm Hg)	74 (70-90)	70 (60-80)	NS
Col HDL (mg/dl)	44 (29-74)	46 (18-73)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	118 (50-357)	120 (56-301)	NS
Dosis insulina (U/kg peso)	1,0 (0,3-2,5)	0,8 (0,3-2,5)	NS

En las guías de tratamiento de los pacientes DM1 el uso de metformina no está recomendado, las publicaciones existentes no permiten llegar a una conclusión al respecto.

De nuestro trabajo podemos concluir que en pacientes DM1 con signos clínicos de RI, el asociar metformina a la terapia insulínica podría ser de utilidad en la mejoría de parámetros antropométricos y metabólicos, en períodos cortos de tratamiento.

Agradecimientos

Un reconocimiento especial a los internos de Medicina de la Universidad de Santiago de Chile Srta. Yancarla Maldonado y Sr. Javier Apablaza por su colaboración en este estudio.

Referencias bibliográficas

- Devries JH, Snock FJ, Heine RJ. 2004. Persistent poor glycaemia control in adult type 1 diabetes. A closer look at the problem. *Diabetic Medicine* 21: 1263-1268.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 353: 2643-2653.

Artículo Original

3. Lestradet H, Besse J, Billaud L. 1960. Study of the action of a biguanide on a group of 235 diabetic children. *La Presse Medicale* 68: 391-393.
4. Hamilton J, Cummings E, Zdraukovic V, Finegood D, Daneman D. 2003. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 26: 138-143.
5. Sanhueza L, Concha L, Durruty P, Rubio C, Wolff C, García de los Ríos M. 2014. Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome metabólico: cuantificación de la resistencia a la insulina. *Rev Chil Endocrinol. Diabetes* 7: 89-93.
6. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. 2005. Recent national cholesterol education program adult treatment panel III update: adjustment and options. *Am J Cardiol* 96 (4A): 53E-59E.
7. Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. 2009. The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 105: 145-149.
8. Nadeau KJ, Chow K, Alam S, Linquist K, Campbell S, McFann K, et al. 2014. Effects of low dose metformin in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatric Diabetes* doi:10.1111/pedi.12140.
9. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. 2010. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 53: 809-820.
10. Särnblad S, Kroon M, Aman J. 2003. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomized placebo controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Europ J of Endocrinol* 149: 323-329.
11. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovinol P, Jacobsen PK, Alibegovic C, et al. 2008. Effect of adjunct metformin treatment in patient with type 1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A Randomized Study. *Plos One* 3 (10): e 3363. doi: 10.1371/journal.pone.0003363.
12. Khan AS, Mc Loughney CR, Ahmed AB. 2006. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 23: 10791084.
13. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. 2015. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 17: 1140-1144.
14. Saunders SA, Wallymhamed M, Farlane IA. 2009. Improvements in glycaemic control and cardiovascular risk factors in a cohort of patients with type 1 diabetes over a 5- year period. *Q J Med* 102: 29-34.
15. Anderson J, Peña AS, Sullivan T, Gent R, D'Arcy B, Olds T, et al. 2013. Does metformin improve vascular health in children with type 1 diabetes? Protocol for a one year, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Pediatrics* 13: 108-117.

Diabetes y su impacto en los tejidos periodontales

Verónica Cabrera S.¹

Diabetes and its impact on periodontal tissues

Periodontal disease is an infectious disease of inflammatory character whose pathognomonic sign is the formation of periodontal pocket. Your etiological factor is bacteria; necessary but not sufficient for its development as a susceptible host is necessary, because it is a multifactorial disease that responds to risk factors such as snuff and diabetes. The hyperglycemia promotes the formation of advanced glycation end products (AGEs), they alter the stability of collagen and vascular integrity; reducing chemotaxis, phagocytosis and intracellular killing of PMNN; favoring bacterial persistence in the periodontal pocket and periodontal destruction. Monocytes, macrophages and endothelial cells are associated with these AGEs. They secrete more IL-1 and TNF- α ; increasing its concentration in the crevicular fluid. Metalloproteinases (MMP), such as collagenase, diabetics are increased by altering the homeostasis of collagen. Alterations in endothelial cells produce changes in coagulation leading to a focal thrombosis and vasoconstriction. Systemic inflammation has an important role in insulin sensitivity function and glucose dynamics, since swelling induces insulin resistance, and this usually accompanies systemic infections. Similarly, periodontal infection may enhance the systemic inflammatory state and aggravate insulin resistance. These events affect the emergence, evolution and periodontal regeneration; having a bidirectional relationship control Periodontitis and diabetes, as both share the same way of perpetuating the disease, inflammation.

Key words: Periodontal disease, periodontal inflammation, diabetes.

¹Cirujano-Dentista. Alumna de diplomado de actualización en Diabetes y herramientas educativas. Asociación de Diabéticos de Chile. ADICH.

Correspondencia a:
Dra. Verónica Cabrera S.
Teléfono: 227362880.
E-mail: Veropaz.cabrera@gmail.com

Recibido: 10-12-2014
Aceptado: 03-03-2015

Introducción

Es sabido que la diabetes afecta a todo el organismo, los mecanismos son diversos, la lipotoxicidad y glucotoxicidad afectan sobre todo la circulación macro y microvascular, influyendo en la cicatrización y reparación celular; por ello, el periodonto no está exento de los efectos de esta enfermedad.

El periodonto que se ve afectado es el de inserción, el cual está compuesto por el cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal. El nombre de esta afección es periodontitis, la cual es una enfermedad infecciosa de carácter inflamatorio, siendo su signo patognomónico la formación de saco periodontal, producto de la migración apical del epitelio de unión (Figura 1). Es una enfermedad multifactorial, siendo el tabaquismo y la diabetes sus factores de riesgo.

En el presente trabajo se exponen los mecanismos por los cuales la diabetes afecta el establecimiento y progre-

sión de la periodontitis, y la influencia de ésta en el control metabólico y evolución de la diabetes.

Objetivos

El objetivo general del presente trabajo consiste en exponer los efectos de la diabetes en la evolución de la enfermedad periodontal.

Los objetivos específicos son:

1. Describir la forma en que la diabetes favorece la destrucción periodontal.
2. Describir la forma en que la diabetes afecta la regeneración periodontal.
3. Exponer los efectos de la terapia periodontal en el control metabólico y evolución de la diabetes.

Metodología de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura en que se describen los efectos de

Artículo de Revisión

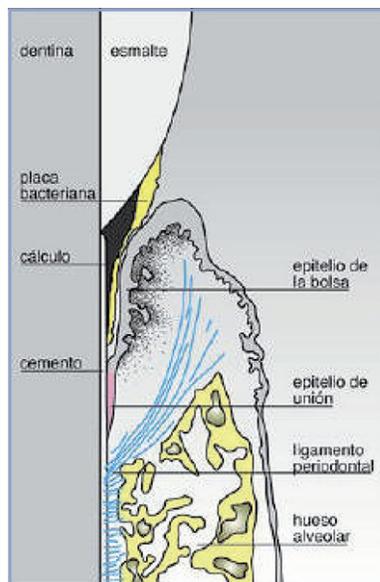


Figura 1. Bolsa periodontal en un defecto infraóseo, donde se muestra los factores implicados en la curación del periodonto. Tomada de Francisco Alpiste y cols. Regeneración periodontal en la práctica clínica. Med oral patol oral cir bucal (Internet) jul 2006 v. 11 N° 4.

la diabetes en el tejido de sostén de la pieza dental, tanto en su establecimiento y progresión, como en su influencia en la regeneración.

Para reunir la información se realizó una búsqueda de artículos en las principales bases bibliográficas disponibles en Internet, concretamente en PubMed MEDLINE, SCOPUS, ISI. Los criterios de búsqueda incluyeron las palabras diabetes, periodontitis, mediadores de la inflamación y reparación periodontal.

Se excluyeron los artículos de publicación muy antigua, exceptuando los artículos clásicos.

Desarrollo

Diabetes y la destrucción periodontal

Periodontitis se define como “enfermedad infecciosa con carácter inflamatorio cuyo signo patognomónico es la formación de saco periodontal”¹. Es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la inflamación de las encías, sangrado al sondaje, reabsorción de hueso alveolar con la consiguiente pérdida de inserción, u posterior movilidad dentaria, llegando incluso a la pérdida de la pieza dentaria².

El factor etiológico de la periodontitis son las bacterias (los periodontopatógenos más importantes y prevalentes son anaerobios y gram negativos: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). No obstante, son necesarias pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad, puesto que se necesita de un hospedero

susceptible³⁻⁵. La periodontitis es el resultado de un proceso inflamatorio dada la presencia de ciertas bacterias que poseen actividad periodontopatógena, las cuales se encuentran en el surco gingivodentario. En salud hay un equilibrio entre bacterias y resistencia del hospedero, el cual está influenciado por factores ambientales y genéticos; que si se rompe, surge la enfermedad².

La interrelación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del hospedero producen la formación del saco periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar, ya sea por mecanismos directos o indirectos.

En presencia de enfermedad se forma un infiltrado inflamatorio que va a producir distintos subtipos de citoquinas que participarán en la activación de los procesos de destrucción del tejido conectivo de inserción periodontal, existiendo períodos de destrucción seguido de episodios de quietud. Estos episodios de destrucción periodontal se asocian a cambios en la población celular que conforma el infiltrado inflamatorio localizado en el tejido conectivo subepitelial con una disminución importante en la población fibroblástica y un incremento en el número de células inflamatorias, principalmente neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos T en los sitios que muestran actividad.

Como se mencionó, las bacterias son necesarias pero no suficientes para que se inicie la enfermedad, ya que es una enfermedad multifactorial, que responde a factores de riesgo como el tabaco y la diabetes^{4,5}.

La diabetes es una enfermedad crónica producida cuando el páncreas no produce insulina o cuando el organismo no puede emplear eficazmente la insulina producida, provocando un estado de hiperglicemia prolongado, lo cual produce daño en todo el organismo, especialmente en el sistema vascular y el sistema nervioso⁶. Puede ser clasificada en dos categorías principales:

Diabetes mellitus tipo I: De carácter autoinmune, con destrucción de las células beta del páncreas, por ende, no se produce insulina. Su inicio es normalmente antes de los 40 años.

Diabetes mellitus tipo II: Se presenta en individuos de edad media, principalmente obesos. Las células beta del páncreas funcionan, es decir, sí secreta insulina, pero los receptores periféricos no son capaces de reconocerla, produciendo una hiperglicemia.

La evidencia sugiere que los cambios periodontales son la primera manifestación clínica de la diabetes².

El estado de hiperglicemia favorece la formación de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), éstos alteran la estabilidad del colágeno y la integridad vascular; reduciendo la quimiotaxis y fagocitosis; además de producir muerte intracelular del neutrófilo,

lo cual favorece la persistencia bacteriana en el saco periodontal y aumentar la destrucción periodontal. Los monocitos, macrófagos y células endoteliales son afines con estos AGEs. Los monocitos secretan más IL-1, TNF- α y factor de crecimiento tipo insulina; estas sustancias pro-inflamatorias aumentan su concentración en el líquido crevicular gingival (esta concentración se relaciona con el nivel de control de la glicemia que presentan los pacientes diabéticos). Las metaloproteinasas de la matriz (MMP), como por ejemplo la colagenasa, se incrementa en pacientes diabéticos, alterando la homeostasis del colágeno y la cicatrización de heridas del periodonto. Las células endoteliales van a dar lugar a cambios en la coagulación que conllevan una trombosis focal y vasoconstricción. Estos sucesos incrementan la destrucción del tejido periodontal^{7,8}.

Numerosos estudios hablan de la influencia de la glicemia en lo que respecta a la inflamación, específicamente de los productos AGEs, los cuales, activan a los macrófagos para secretar más IL-1, TNF- α y factor de crecimiento tipo insulina; estas sustancias pro-inflamatorias favorecen la perpetuación de la respuesta inflamatoria⁹. Por este mecanismo, la inflamación y el sangrado al sondaje se encuentran aumentados en los pacientes diabéticos.

En la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, los adultos con un nivel de HbA1c > 9% tuvieron una mayor prevalencia de periodontitis severa que aquellos que no presentaban diabetes¹⁰, este resultado establece una relación entre el mal control de la diabetes mellitus y la severidad de la enfermedad periodontal. En un estudio con 350 niños que presentaban diabetes mellitus I vs 350 niños no diabéticos, se obtuvo que en los niños diabéticos habían más sitios con evidencia de periodontitis (> 20% vs 8% de los sitios, respectivamente)⁸.

Brian L. Mealey y Gloria L. Ocampo en su trabajo donde vieron varios estudios en los cuales se establece que la diabetes es un factor de riesgo para la periodontitis, en donde los diabéticos poseen mayor riesgo de pérdida ósea alveolar pudiendo aumentar hasta 3 veces la pérdida de inserción en comparación con las personas no diabéticas⁷, lo mismo mencionan Tara B et al.; además estipula que el control metabólico de ésta influye en la severidad de la enfermedad periodontal².

Por lo expuesto anteriormente, las personas que presentan un menor control de su diabetes, tienen mayor inflamación periodontal, pérdida de inserción y disminución de la masa ósea alveolar, pudiendo llegar hasta 3 veces comparado con pacientes no diabéticos. Por otro lado, las personas que controlan adecuadamente la diabetes no experimentan aumento^{7,11}.

Por ende, la diabetes mal controlada se asocia a un mayor riesgo y severidad de periodontitis, siendo el nivel de control de la diabetes un factor importante, más que

su duración. Esta relación está dada por los productos de glicolisación avanzada (AGEs) que afectan a los macrófagos, neutrófilos y colágeno principalmente perpetuando un estado de inflamación lo que se traduce en constante pérdida periodontal.

Diabetes y la regeneración periodontal

La curación de la herida periodontal es un proceso complejo; las dos partes de la herida poseen características completamente distintas, por un lado está el tejido blando y por el otro un tejido duro: la raíz dental, una superficie avascular y a veces contaminada con productos tóxicos y bacterias.

Podemos distinguir dos procesos en la curación; la regeneración, en la cual hay una restitución íntegra de la función y arquitectura de los tejidos y la reparación, en donde se produce un tejido que no permite la restauración funcional ni morfológica original, considerándose como una cicatriz no funcional¹².

En estado de salud, la cicatrización posee 3 etapas^{13,14}:

1. **Inflamatoria:** Duración de 0 a 4 días en cierre. Presenta vasoconstricción inicial, luego vasodilatación y aumento de la permeabilidad; agregación plaquetaria y activación de la cascada de coagulación.

2. **Fibroblástica:** Duración de 5 a 40 días. Caracterizándose por angiogénesis, epitelización y formación de nuevos fibroblastos, lo cual generará un tejido de granulación inicial

3. **Maduración:** Duración de 40 días hasta varios años. Se ordena el colágeno y se diferencia en miofibroblastos, que aumentan la fuerza tensil y permiten la aproximación de los bordes de la lesión.

La forma de curación más habitual de la herida periodontal es la reparación; se produce epitelización de la cara interna del tejido blando con la superficie radicular, formándose la denominada unión epitelial larga, la cual actúa como sellado del medio interno. Otras posibilidades de reparación son la adhesión del tejido conectivo con reabsorción radicular, y la anquilosis radicular por crecimiento óseo y reabsorción radicular¹².

A nivel celular, la reparación periodontal es un proceso complejo que requiere la coordinación entre la proliferación, diferenciación y desarrollo de varias células. Durante el desarrollo del diente las células madres periodontales se originan de las células del folículo dental; algunas de éstas permanecen en el ligamento periodontal después que el diente acaba su desarrollo. Durante la curación de la herida periodontal estas células madre, junto con aquellas localizadas en la región perivascular del hueso alveolar, son estimuladas a proliferar, migrar dentro del defecto y diferenciarse para formar nuevos cementoblastos, fibroblastos del ligamento periodontal y osteoblastos¹².

Artículo de Revisión

Si el paciente es diabético, el escenario de curación cambia. Esto se debe a que esta enfermedad produce un retraso en la cicatrización y una pobre respuesta frente a la infección, producto del estado de hiperglucemia; éste provoca la aparición de AGEs, los cuales al unirse forman un complejo irreversible. Este proceso posee varios efectos a nivel celular e inmunitario, ya que se unen tanto a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos¹⁵.

Al haber una pobre respuesta a la infección, debido a que los AGEs afectan a los PMNN limitando su quimiotaxis; además de que la membrana basal se engrosa, incrementando la fragilidad capilar, fallo microvascular con pérdida de la respuesta vasodilatadora, dificultando el paso de sustancias y células necesarias para la curación la cicatrización; el proceso de inflamación perpetúa haciendo difícil la curación de la herida. Sumado a esto, ocurre una sobreexpresión de los genes que codifican para citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF), y algunas quimiocinas, tales como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) -1, y C-C receptor de quimiocinas (CCR) -2 y -4, aumentando la inflamación. Estas anomalías de producción fueron más pronunciadas en los pacientes con diabetes mal controlada. La cicatrización, en pacientes con mal control glicémico, también se ve afectada por la hipoxia producida por la afinidad de la hemoglobina a los AGEs, alterando el metabolismo lipídico y del colágeno¹⁵⁻¹⁷, resultado en un proceso de cicatrización lento y de mala calidad.

La diabetes no sólo afecta la regeneración del epitelio en un tratamiento periodontal, también lo hace en el tratamiento con implantes dentales; ya que los osteoblastos, que están implicados en la remodelación ósea en la proximidad del implante, están disminuidos en número y menos activos, incrementando la fibrosis. No obstante, la calidad del control glicémico es un importante factor para el éxito de los implantes dentales. Oates et al.¹⁸, estudió una población de pacientes con diabetes tipo 2, la cual la dividió en cuatro grupos de acuerdo a los valores de HbA1c (menos de 6%, 6-8%, 8-10% y más de 10%). En los dos últimos grupos, se observó una disminución significativa en la estabilidad del implante a las 2 y 4 semanas en comparación con los valores basales. También encontraron retraso en la cicatrización en estos dos grupos de HbA1c más elevados. En contraste, los dos grupos más bajos de HbA1c (lo cual denota un buen control de la glucemia), no mostró estas complicaciones. Además, Tawil et al.¹⁹, mostró que la tasa de fracaso de los implantes fue significativamente menor en los pacientes con valores de HbA1c inferior a 7% en comparación con los pacientes que tienen menor control de su enfermedad (HbA1c 7-9%).

En síntesis, la regeneración periodontal en presencia de diabetes va a depender de su control, ya que el estado de hiperglucemia produce la formación de los AGEs,

siendo éstos los responsables de la alteración en la cicatrización.

Efectos de la terapia periodontal en el control metabólico

Numerosos estudios mencionan que el tratamiento periodontal influye positivamente en el control de la diabetes^{2,7-11}; esta relación estaría dada por la inflamación crónica provocada por las enfermedades periodontales. Los datos experimentales indican que estas enfermedades pueden inducir o mantener un estado inflamatorio crónico, como indican las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6 y fibrinógeno que se observan en numerosas personas con periodontitis^{20,21}.

La inflamación periodontal se inicia por la infección bacteriana de patógenos gram-negativos provenientes del saco periodontal^{3,4,5,22}, mientras que las complicaciones inflamatorias de los diabéticos son principalmente el resultado de la hiperglucemia. Ambos comparten procesos patogénicos comunes, ya que las respuestas en la enfermedad periodontal y en la diabetes están reguladas por el sistema inmune, el cual responde a los factores de estrés ambientales que actúan sobre el anfitrión²³.

La periodontitis y diabetes mellitus comparten características similares de la inflamación, ya que las proteínas C reactiva, IL-6 y otros mediadores de la inflamación son denominadores comunes. Por otra parte, una relación dosis-respuesta se observó entre la severidad de la enfermedad periodontal y la cantidad de TNF, lo que está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina²⁴. Esto implica que la enfermedad periodontal puede jugar un papel significativo en la aparición de resistencia a la insulina.

El periodonto inflamado, sirve como una fuente endocrina de mediadores de la inflamación^{25,26}. Como se mencionó, la infección periodontal crónica conduce a un aumento en el TNF- α , IL-1, IL-6 y proteína C reactiva^{20,21,25}. Este aumento puede incrementar la resistencia a la insulina al interferir con la glucosa y el metabolismo lipídico²⁵ y antagonizar la acción de la insulina²⁷. El aumento de la resistencia a la insulina puede causar un aumento en el riesgo de diabetes tipo 2.

El TNF- α , producido abundantemente por los adipocitos, aumenta la resistencia a la insulina, porque evita la autofosforilación del receptor de insulina e inhibe la señalización del segundo mensajero mediante la inhibición de la enzima tirosinasa^{2,28}. La IL-6 estimula la producción de TNF- α ; en consecuencia, la mayor producción de IL-6 en la obesidad provoca un aumento de la concentración circulante tanto de IL-6 como de TNF- α . La enfermedad periodontal induce un aumento de las concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α , por lo tanto, puede actuar de un modo similar a la obesidad al inducir o agravar la resistencia a la insulina.

Artículo de Revisión

Blüher et al.²⁹, encontró un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas del IL-6 y proteína C reactiva en paralelo con el deterioro de la tolerancia a la glucosa. En un estudio similar, se encontró que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 eran más altos los niveles de IL-6, IL-8 y proteína C reactiva³⁰. Estos estudios sugieren que la resistencia a la insulina se asocia con una respuesta de fase aguda exagerada, y pueden preceder el desarrollo de la diabetes tipo 2.

La inflamación sistémica tiene una función importante en cuanto a la sensibilidad a la insulina y a la dinámica de la glucosa, puesto que la inflamación induce resistencia a la insulina, y esta resistencia suele acompañar a las infecciones sistémicas. De igual manera, la infección periodontal puede acentuar el estado inflamatorio sistémico y agravar la resistencia a la insulina.

Lalla et al.³¹, investigó los efectos del tratamiento periodontal en pacientes con diabetes. Descubrió una disminución significativa en el suero de proteína C-reactiva y E-selectina y sustancias pro-inflamatorias, concluyendo que la terapia periodontal produce una reducción en la producción de TNF- α y el número de monocitos circulantes. Algo similar encontró Iwamoto Y.³² observando una disminución del TNF- α y niveles totales de HbA1c después del tratamiento periodontal. Grossi y col.²⁵, encontraron que el control efectivo de la infección periodontal en diabéticos podría reducir los niveles de AGEs en el suero. Correa et al. mostraron una disminución de TNF- α y fibrinógeno a los 3 meses después del tratamiento. El régimen de tratamiento periodontal también redujo los niveles de proteínas C reactiva y de HbA1c³³. La reducción de los niveles de estos mediadores retarda el proceso de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Mejía G.E.G.³⁴ hizo un estudio longitudinal, en donde seleccionó pacientes con periodontitis y los separó en dos grupos; el primero recibió terapia periodontal y el segundo, control, no lo recibió. Concluyó que la terapia periodontal ayuda a la disminución de los mediadores de inflamación en el suero, los cuales se asocian en la resistencia a la insulina, mejorando el control glucémico; por ende, el tratamiento periodontal exitoso reduce los niveles de TNF- α circulantes en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal.

Kiran M et al.³⁵ estudió pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban gingivitis o periodontitis leve y localizada; los separó en un grupo que recibió tratamiento con raspado y alisado radicular y un grupo control que no recibió tratamiento. Después del tratamiento, los pacientes experimentaron una reducción del 50% en la prevalencia de sangrado gingival y una reducción de la concentración media de hemoglobina A1c desde 7,3% hasta 6,5%. En el grupo de control, no se observó ningún cambio en cuanto al sangrado gingival, como se esperaba, ni tam-

co ninguna mejora en la concentración de hemoglobina A1c. Estos resultados indican que los cambios en el grado de inflamación de las encías después de un tratamiento periodontal pueden reflejarse con cambios en el control glucémico.

Los estudios muestran una relación bidireccional entre la diabetes y la enfermedad periodontal, siendo, por un lado, la diabetes un factor de riesgo para la periodontitis y por el otro, la periodontitis un factor de riesgo para la diabetes, ya que ambas comparten la misma forma de perpetuación de la enfermedad, la inflamación.

Conclusión

El factor etiológico de la periodontitis son las bacterias, las cuales son necesarias pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad, puesto que se necesita de un hospedero susceptible, ya que al ser una enfermedad multifactorial responde a factores de riesgo como la diabetes.

La hiperglicemia favorece la formación de AGEs, los cuales alteran:

1. **Colágeno:** Interfiere en su homeostasis, provocando alteración en la cicatrización.

2. **Células endoteliales:** Aumenta el grosor de la membrana basal de los vasos sanguíneos afectando la integridad vascular, provocando cambios en la coagulación que conllevan a una trombosis focal y vasoconstricción. Esta situación ayuda a perpetuar la inflamación, lo que favorece el establecimiento y destrucción periodontal por un lado y por el otro dificulta la regeneración periodontal.

3. **PMNN:** Reducen la quimiotaxis y fagocitosis; además de padecer de muerte intracelular, perpetuando el estado de inflamación.

4. **Monocitos y macrófagos:** Secretan más sustancias pro inflamatorias como IL-1, TNF- α y factor de crecimiento tipo insulina; aumentando su concentración en el líquido crevicular. Estas sustancias provocan un estado de inflamación crónico que ayuda al establecimiento y progresión de la enfermedad periodontal. La concentración de estas sustancias pro inflamatorias se relaciona con el nivel de control de la glicemia que presentan los pacientes diabéticos.

5. **Metaloproteinasas de la matriz (MMP):** Se incrementan en pacientes diabéticos, alterando la homeostasis del colágeno. Al alterarla se incrementa la destrucción y disminuye la reparación periodontal.

El control metabólico de la diabetes influye en la severidad de la enfermedad periodontal. Si hay un mal control existe mayor inflamación periodontal, pérdida de inserción y disminución de la masa ósea alveolar. No obstante, las personas que controlan adecuadamente la diabetes no experimentan aumento, siendo más importante el nivel de control más que su duración.

Artículo de Revisión

El control de la periodontitis influye positivamente en el control metabólico de la diabetes.

La diabetes no controlada afecta la oseointegración de implantes dentales.

Referencias bibliográficas

1. Flemmig TF. 1999. Periodontitis *Annals of Periodontology* 4 (1): 32-37.
2. Taiyed-Ali TB, Cheta Raman RP, Vaithilingam RD. 2011. Relationship between periodontal disease and diabetes mellitus: an Asian perspective. *Periodontology* 2000 56: 258-268.
3. Hujoel P, Guimarães Zina L, Cunha-Cruz J, López R. 2012. Historical perspectives on theories of periodontal disease etiology. *Periodontology* 2000 58: 153-160.
4. Tonetti MS, Claffey N. 2005. On behalf of the European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *J Clin Periodontol*; 32 (Suppl. 6): 210-213.
5. Heaton B, Dietrich T. 2012. Causal theory and the etiology of periodontal diseases". *Periodontology* 2000 58: 26-36.
6. Asociación de Diabéticos de Chile [Internet] ¿Qué es la diabetes? [Citado el 17 de abril de 2012]. Disponible desde: http://www.adich.cl/Que_es.html.
7. Mealey BL, Ocampo GL. 2008. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Periodontology* (Ed Esp) 18: 86-104.
8. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. 2007. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol*, vol. 34: 294-298.
9. Navarro Sánchez AB, Faria Almeida R, Bascones Martínez A. 2002. Relación entre Diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol* 14 (1): 9-19.
10. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. 2002. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 182-192.
11. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. 2012. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetología* 55: 21-31.
12. Alpiste Illueca FM, et al. 2006. Periodontal regeneration in clinical practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (Internet) 11 N° 4 Madrid jul.
13. Valencia Basto C. 2008. Cicatrización: Proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. Artículo de revisión. *Investigación andina* 20: 12-100.
14. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound Repair and Regeneration. *Nature* 453: 314-321.
15. Méndez JD. Productos finales de la Glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Méd Méx.* 200. Vol. 139 N° 1: 49-55. Versión online desde <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gm031g.pdf>.
16. Ayra Rivas M, Díaz Horta O. 1999. Productos de la glicosilación avanzada y diabetes mellitus. *Rev Cubana End* 10 (1): 57-64.
17. Marchand F, et al. 2012. Dental implants and diabetes: Conditions for success. *Diabetes & Metabolism* 38: 14-19.
18. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. 2009. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res* 88: 367-371.
19. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. 2008. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23: 744-752.
20. D'Aituo F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. 2004. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 83: 156-160.
21. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PME, van der Velden U. 2000. C-reactive protein and other markers of systemic inflammation in relation to cardiovascular diseases are elevated in periodontitis. *J Periodontol* 71: 1528-1534.
22. Socransky SS, Haffajee AD. 1992. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 63: 322-331.
23. Preshaw PM. 2009. Periodontal disease and diabetes. *J Dent* 37: S575-S577.
24. Mealey BL, Rose LF. 2008. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Compendium* 29: 403-413.
25. Grossi SG, Genco RJ. 1998. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 3: 51-61.
26. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. 1996. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 67: 1103-1113.
27. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. 1997. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40: 1286-1292.
28. Løe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. 1978. The natural history of periodontal disease in man. Tooth mortality rates before 40 years of age. *J Periodontal Res* 13: 563-572.
29. Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R. 2005. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 534-537.
30. Thorand B, Kolb H, Baumert J, Koenig W, Chambless L, Meisinger C, et al. 2005. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. *Diabetes* 54: 2932-2938.
31. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. 2007. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumour necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res* 42: 274-282.

Artículo de Revisión

32. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, et al. 2001. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 72: 774-778.
33. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. 2010. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 37: 53-58.
34. Mejía GEG, Guerrero AF, Todd JM, Téllez JH, Salazar LSA, Torres BJM. 2009. Efecto de la terapia periodontal sobre los marcadores del control glicémico e inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo II. *Oral* 10 (31): 511-517.
35. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. 2005. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 32: 266-272.

Artículo de Revisión

Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición

Marcela Fuentes^{1,a}, Pablo Olmos¹ y José Luis Santos^{1,b}

Advanced glycation end products (AGEs) and its importance in chronic diseases related to nutrition

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
^aDoctora en Nutrición.
^bDoctor en Biología.

Correspondencia a:
Marcela Fuentes
E-mail: marcelafuentes@gmail.com

Recibido: 21-12-2014
Aceptado: 19-03-2015

Maillard reaction occurs when reducing sugars react in a non-enzymatic way with amino groups from proteins, lipids and nucleic acids. Products of this reaction are known as Advanced Glycation End Products (AGEs). These products are formed from endogenous sources (within the body) and exogenously (produced in food preparation, as well as those supported in their formation by tobacco smoke). In the food industry this reaction is known as “browning” and is directly related to cooking time of these, affecting its color and flavor. After food preparation and the formation of exogenous AGEs, these are absorbed in the digestive tract and are part of the pool of total body AGEs. AGEs alter structure and function of molecules and increase oxidative stress in biological systems. AGEs generally refers to non-reactive terminal products as CML (3,4-Ne-carboxymethyl-lysine), but also includes intermediate or precursor of AGEs as 3DG (3-deoxyglucosone), or MGO (methyl-glyoxal) and its derivatives. Glycation corresponds to a non-enzymatic glycosylation. This process contributes to protein post-translational modification. This process causes quantitative and qualitative changes in the extracellular matrix components which can affect cell adhesion, growth, and others. The process of protein glycation has been associated with development mechanisms of various diseases and complications such as retinopathy, nephropathy and neuropathy associated with diabetes, macrovascular disease, Alzheimer’s disease, cataracts, and aging.

Key words: AGEs, Chronic diseases, food nutrition.

Introducción

En 1912 Louis Camille Maillard describió la reacción química que ocurre entre proteínas y azúcares reductores, y que forma un grupo heterogéneo de productos de color marrón y que se conoce como reacción de Maillard¹. La reacción de Maillard ocurre cuando azúcares reductores reaccionan de una manera no-enzimática principalmente con grupos amino pertenecientes a proteínas, con lípidos y ácidos nucleicos. A los productos de esta reacción se les conoce como Productos Finales de Glicación Avanzada (Advanced glycation end products, AGEs). Ella ocurre tanto en el interior del organismo (es decir, de forma endógena) como también sucede en la preparación de alimentos que

contienen azúcares, lípidos y proteínas y son procesados (cocción, fritura, deshidratación, etc.), además el humo del tabaco también da lugar a AGEs producidos de forma exógena^{2,3}. La formación de AGEs *in vivo* e *in vitro*, es dependiente de la tasa de recambio de los blancos químicamente modificados, tiempo, y concentración de azúcar⁴. En la industria de los alimentos esta reacción es conocida como “pardeamiento” y está relacionada directamente al tiempo de cocción de estos, influyendo en su color y sabor⁵. Posterior a la preparación de los alimentos y la formación de AGEs exógenos, estos son absorbidos en el tubo digestivo y forman parte del pool de AGEs totales del organismo. Los AGEs alteran la estructura y función de moléculas e incrementan el estrés oxidativo en los sistemas biológicos².

Artículo de Revisión

En general el término AGEs hace referencia a productos terminales no-reactivos tal como CML (3,4-N^c-carboximetil-lisina), aunque también incluye a intermediarios o precursores de AGEs como 3DG (3-deoxiglucosona), o MG (metil-glioxal) y sus derivados. Entre los azúcares presentes naturalmente, la glucosa presenta la tasa de glicación más lenta, mientras que azúcares intracelulares como fructosa, treosa, glucosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, forman AGEs de forma mucho más rápida⁶⁻⁸.

Es necesario hacer notar, que la glicación corresponde a una glicosilación no-enzimática. Este proceso contribuye a la modificación post-traducciona de proteínas⁹. Intracelularmente el impacto de la glicación es contrarrestado por un alto recambio y corta vida-media de muchas proteínas celulares. Sin embargo, extracelularmente, proteínas de larga vida-media acumulan productos de glicación de forma significativa con el tiempo^{10,11}. Este proceso de glicación no-enzimática de proteínas causa cambios cuantitativos y cualitativos en los componentes de matriz extracelular¹²⁻¹⁶ lo cual puede afectar la adhesión celular, crecimiento, y producción de ésta¹⁷⁻¹⁹.

Formación de AGEs

En la Figura 1 podemos ver un esquema general y resumido en el que se muestran los que llevan a la generación de AGEs. La formación de AGEs ocurre a través de una serie de reacciones químicas; en la primera de ellas, el grupo carbonilo de una cetona o aldehído de un azúcar reductor, se une a un aminoácido libre (principalmente lisina y arginina) de una proteína, lípido o DNA, de una manera no-enzimática para formar una base de Schiff. Los aductos tempranos de glicación (Early glycation adducts, EGAs) corresponden a estos productos iniciales (bases de Schiff y productos de Amadori, o fructosaminas). Los mecanismos de reacción que llevan desde EGAs hasta AGEs, no han sido completamente dilucidados, aunque han sido ampliamente estudiados¹⁰. El inicio de estas transformaciones depende de la concentración de glucosa y tiene lugar dentro de unas pocas horas. Si la concentración de glucosa disminuye, la reacción es aún reversible. Sin embargo, si la reacción sigue su curso, la base de Schiff sufre un reordenamiento químico y forma los llamados productos de Amadori o fructosamina, esto ocurre en un periodo de días^{5,20,21}. Los productos de Amadori son más estables que las bases de Schiff, pero aún en este punto la reacción es parcialmente reversible. Un ejemplo de producto de Amadori es la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), la cual se forma por un residuo de valina N-terminal de una cadena de b hemoglobina que reacciona con glucosa y que es usualmente usada como un marcador del control glicémico. Si estas reacciones se continúan desarrollando

y la hiperglicemia persiste, se llegará a una acumulación de productos de Amadori, los cuales sufrirán complejos reordenamientos químicos (oxidaciones, reducciones e hidrataciones) y formarán proteínas entrecruzadas^{20,22}.

Posteriormente, se forman los dicarbonilos oxidantes glioxal y 3-deoxiglucosona, que son producto de la des-glicosilación de parte del producto de Amadori, y que son potentes agentes alicantes y oxidantes, capaces de catalizar nuevas reacciones de unión de glucosa a proteínas. En esta fase ocurren varias reacciones de glico-oxidación proteica, todas ellas tendientes a formar productos de glicación que, como están unidos a una sola proteína, no forman puente entre dos de ellas (pirralina y N-carboxi-

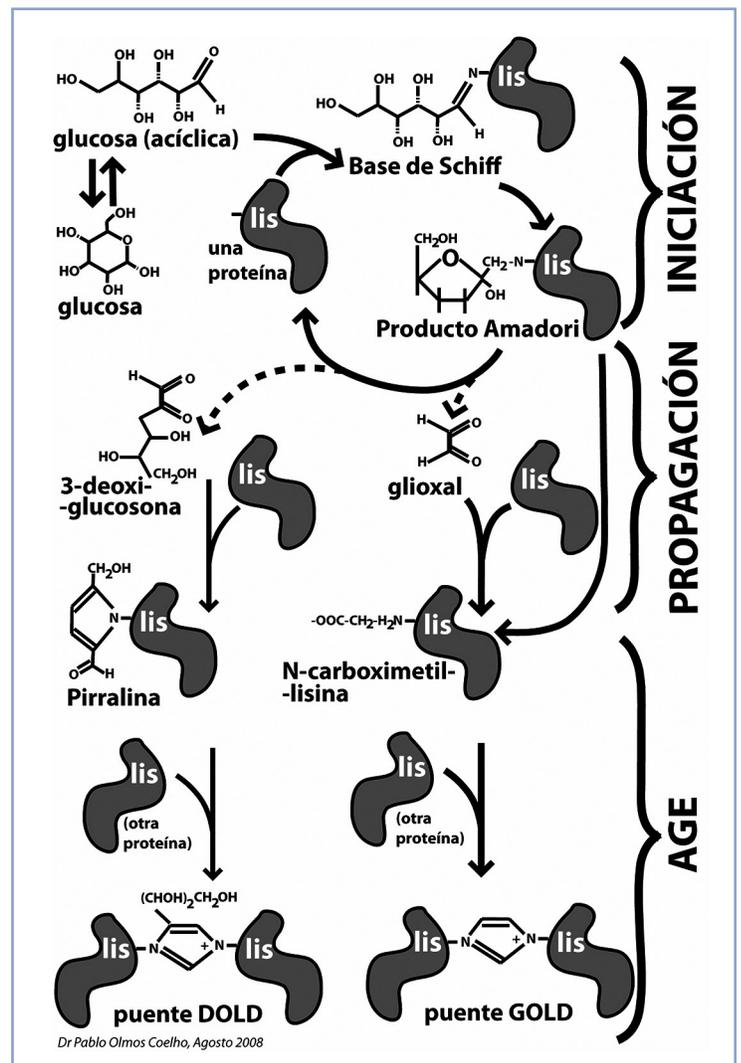


Figura 1. Formación de AGEs. (AGEs: Advanced glycation end products, Productos finales de glicación avanzada, MG: metil-glioxal, 3DG: 3-deoxiglucosona, CML: carboxi metil-lisina). Figura facilitada por Dr. Pablo Olmos³⁶.

Artículo de Revisión

metil-lisina)^{22,23}. Este proceso se desarrolla a lo largo de semanas, e incluso meses, y es irreversible. Sin embargo, a pesar de la lentitud de la formación de estas estructuras, su formación puede ser catalizada por la presencia de estrés oxidativo, la auto-oxidación de la glucosa, la peroxidación lipídica, la presencia de iones metálicos y otros catalizadores, los cuales pueden aumentar sustancialmente la formación post-Amadori de AGEs^{10,24-27}.

La fase final en la formación de AGEs comienza con la unión de la pirralina y de la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando estructuras conocidas como puentes DOLD y GOLD, los cuales alteran irreversiblemente las estructuras terciarias y cuaternarias de las proteínas^{22,23,28,29}. Estas estructuras no tienen propiedades fluorescentes, pero hay otros AGEs que sí fluorescen, como las estructuras de “puente glucoespano” y “puente pentosidina”. Todos estos AGEs son muy estables a fuerzas mecánicas y degradación proteolítica, debido a las estructuras entrecruzadas que se forman durante la glicación³⁰ y se acumulan dentro y fuera de las células e interfieren con la función de las proteínas^{27,28}.

La glicación de proteínas se acompaña de un incremento en la actividad de los radicales libres^{28,31-33}. No sólo es relevante la aparición de estas moléculas, sino que su interacción con sus propios receptores, los cuales son conocidos como RAGE.

Los AGEs pueden ser medidos y detectados por el uso de anticuerpos a través de inmunoensayos comerciales, inmunohistoquímica o medición de fluorescencia. Ya mencionamos que la HbA_{1c} es un ejemplo de producto de Amadori que puede ser medido y servir también como indicador del control glicémico. Por su parte, la medición del contenido de AGEs por fluorescencia en biopsias de piel es un indicador más preciso que HbA_{1c} para predecir la incidencia y progresión de complicaciones diabéticas a 10 años³⁴. La *American Diabetes Association* describe la determinación de HbA_{1c} como uno de los criterios diagnósticos para examinar la presencia de diabetes o pre-diabetes, y establece un valor normal menor a 5,7%³⁵.

Receptores de AGEs

Los receptores específicos de AGEs son capaces de modular la captación y remoción de AGEs desde las células, a través de la endocitosis y degradación de moléculas modificadas de AGEs.

Los RAGE son miembros de la superfamilia de las moléculas de superficie celular de tipo inmunoglobulina, los cuales son capaces de reconocer un amplio rango de estructuras químicas y son expresados en una gran variedad de tipos celulares^{37,38}. Se componen de una región extracelular que contiene un dominio inmunoglobulina ti-

po-V y dos dominios tipo-C³⁸. Hay tres grandes grupos de RAGE, los cuales son variantes de splicing: RAGE de tamaño normal y completo, RAGE truncado en N-terminal y RAGE truncado en C-terminal, también conocido como es RAGE (*endogenous secretory RAGE*), la cual posee todos los dominios extracelulares, pero carece de los de transmembrana e intracitoplasmáticos^{39,40}. Las formas solubles de RAGE finalmente neutralizan las acciones de AGEs sobre RAGE de superficie celular.

Los RAGE son inducidos por señales pro-inflamatorias, y su actividad biológica es dependiente de su unión a una variedad de ligandos^{41,42}. Los RAGE actúan como un receptor de diversos ligandos liberados por células inflamadas, estresadas y dañadas. La expresión aumentada de RAGE de superficie celular y la acumulación de sus ligandos, ha sido observada en un amplio rango de desórdenes caracterizados por inflamación crónica, tales como la enfermedad intestinal crónica, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, y las complicaciones vasculares de la diabetes⁴³. Las respuestas desencadenadas por la interacción ligando-receptor son muy amplias, e incluyen principalmente activación de las siguientes vías de señalización post-receptor de estas familias de factores de transcripción: NF-κB, “factor nuclear-κB”⁴⁴, CREB, “cAMP response element-binding”⁴⁵, EGR-1, “Early growth response protein 1”⁴⁶ y AP-1, “Activator protein-1”⁴⁷. Además, RAGEs activan un rango muy amplio de cascadas de transducción de señales: la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAP-quinasas), miembros de la familia de señalización JAK-STAT, CDC42, RAC1 y otros miembros de la familia Ras, SRC1, miembros de la familia de señalización SMAD, y fosfatidil-inositol3-quinasa⁴⁷⁻⁵².

Otros receptores de AGE, son AGE-R1 (también conocida como p60), AGE-R2 (también llamada p90) y AGE-R3 (también conocida como Galectina-3, Mac-2 o Proteína de unión-35)⁵³⁻⁵⁵. Estos receptores pueden ser regulados por factores tales como la glucosa, AGEs, especies reactivas del oxígeno, entre otros⁵⁶.

AGEs en los alimentos

Los AGEs están presentes en una amplia variedad de alimentos, preferentemente en aquellos procesados. Hay un gran número de estudios que muestran la asociación entre la dieta y AGEs, referidos principalmente al procesamiento de los nutrientes y el efecto que este tiene en la formación de AGEs. Se ha analizado y medido qué factores producen un aumento en la formación de AGEs⁵⁷. El calor aplicado en la cocción está directamente asociado al aumento en AGEs y otros compuestos dañinos para la salud, como por ejemplo aminas heterocíclicas y acril-

Artículo de Revisión

Contenido AGEs kU/porción*						
Carne de vacuno			Huevos			
Hamburguesa	2.375		Frito	1.237		
(frita por 6 minutos)			(con margarina)			
Hamburguesa	4.876		Yema de huevo	182		
(de local comida rápida)		(hervida por 10 minutos)		Panadería		
Albóndiga	2.567		Bagel	32	Panqueque casero	292
Roast beef	5.464			Pan harina integral	16	Tomate crudo
Carne de cerdo				Granos		
Tocino	1.173		Fideos	245		
(microondas, 3 minutos)			(espirales, 12 minutos cocción)			
Chuleta de cerdo	4.277		Arroz blanco	9	(cocción rápida, 10 minutos)	
Pollo			Frutas y verduras			
Pechuga de pollo	5.510		Manzana	13		
(sin piel, frita por 15 minutos)			Cebolla cruda	36		
Pechuga de pollo	5.418		Arroz blanco	9	(cocción rápida, 10 minutos)	
(con piel, asada por 45 minutos)		Azúcar				
Nuggets de pollo	7.764	Azúcar blanca	0	Sustituto azúcar	0	
Pescado		Líquidos				
Salmón ahumado	515	Leche libre de grasa	1	Yogurt (con sabor, sin azúcar)	10	
Trucha	1.924	(parcialmente descremado)		Jugo de manzana	5	
Quesos		Bebida Cola				
Mozzarella	503	Bebida Cola sin azúcar				
(parcialmente descremado)		Café instantáneo				
Parmesano	2.535					
(rallado)						
Brie	1.679					

Figura 2. Concentración de AGEs (kU/porción) en función de mediciones de CML por la técnica de ELISA. Adaptado de Uribarri et al (2010)⁵⁸.

mida. Un aspecto interesante, es que en ausencia de proteínas o calor, los niveles de AGEs no correlacionan con contenidos altos de azúcar, ni tampoco que la ausencia de azúcar predice bajos niveles de AGEs (como en preparaciones que contienen aditivos de caramelo preformados similares a AGEs). En la Figura 2, podemos apreciar algunos alimentos de consumo habitual, y sus concentraciones de CML.

En general, y basándose en la ecuación:

Elevación en suero de AGEs (mg/dL) x volumen de plasma (dL) = Cantidad de AGEs en sangre (mg) que han sido absorbidos oralmente resultó ser aproximadamente el 10% de cantidad estimada a estar presente en el alimento ingerido. De los cuales, sólo un tercio fue excretado en la orina de personas con función renal normal⁵⁷.

La evidencia de que la concentración de AGEs se ve incrementada en el suero y la orina de individuos normales, después de ingerir una dieta rica en AGEs, confirma que las estructuras conservadas en los AGEs sobreviven al proceso digestivo y que son transportados como moléculas de bajo peso molecular por el torrente sanguíneo, en conjunto con péptidos cortos y aminoácidos presentes en la digestión, en una manera directamente proporcional a la cantidad ingerida⁵⁷. Estos productos son consumidos de

forma sostenida y acumulativa en la dieta, por años. Cabe hacer notar que las dietas de los niños son procesadas de la misma forma. Por otra parte, hay que mencionar, que la calidad nutricional de los alimentos se ve afectada durante el procesamiento, principalmente porque el calor induce la pérdida de aminoácidos esenciales durante reacciones de entrecruzamiento entre ellos, o durante reacciones de tipo Maillard con carbohidratos reductores.

Excreción de AGEs

El principal mecanismo de degradación de tejidos y células modificados por AGE es a través de receptores específicos de AGE en macrófagos⁵⁹. Después de la degradación, pequeños péptidos solubles de AGE son liberados y depurados por los riñones. Un deterioro en la función renal se traduce en una acumulación de AGE que puede llevar a una perturbación endotelial y, por lo tanto, a una enfermedad vascular⁴. En este contexto, el "clearance" urinario de AGEs correlaciona directamente con el "clearance" de creatinina (Ccr)^{59,60}.

En individuos diabéticos, o con enfermedad renal, sin embargo, la excreción renal de AGEs se ve afectada, por

Artículo de Revisión

lo que presentan niveles elevados de AGEs en suero y excreción urinaria de AGEs reducida^{59,60}. Esta situación implica que los AGEs se acumulan plasmáticamente y por lo tanto, está el riesgo cierto de que reaccionen y se produzcan nuevos entrecruzamientos con proteínas plasmáticas^{60,61}.

Sólo un tercio de los AGEs detectados en el suero son detectados en la orina después de 48 h^{62,63}, el resto probablemente se une covalentemente en tejidos y células⁵⁷.

Patologías asociadas a AGEs

El proceso de glicación de proteínas se ha asociado con mecanismos de desarrollo de diversas enfermedades y complicaciones, como retinopatía, neuropatía y nefropatía asociadas a diabetes mellitus⁶⁴, enfermedad macrovascular⁶⁵, enfermedad de Alzheimer⁶⁶, cataratas¹¹ y envejecimiento¹⁰.

Las complicaciones de la diabetes están directamente relacionadas al rol que juega la hiperglicemia en ésta, el cual puede ser pesquisado por las relaciones entre control glicémico y estas complicaciones. Los daños producidos por la hiperglicemia involucran complejas interacciones entre la genética del individuo, tabaquismo, índice de masa corporal, dislipidemia, alteraciones en factores de coagulación⁶⁷. Los mecanismos intracelulares implicados en estas complicaciones incluyen: incremento del flujo de la vía de los polioles, activación de proteína quinasa C, incremento en la vía de las hexosaminas, y aumento de la formación de AGEs. El daño producido por estos mecanismos está relacionado al estrés oxidativo⁶⁸. Muchos de los efectos de la hiperglicemia en la diabetes están mediados por los AGEs^{23,69-72} que llevan a la formación de intermediarios reactivos e inestables que rápidamente forman entrecruzamientos covalentes intra e intermoleculares^{57,73} o productos de glicoxidación⁷⁴.

Estudios histopatológicos y por análisis de autofluorescencia en piel, han mostrado que, aparte de la diabetes, los AGEs se acumulan en una amplia variedad de tipos de tejidos y asociados principalmente a condiciones de inflamación crónica, incluyendo ateromas coronarios, corteza renal, membrana basal mesangial y glomerular, capa dermal, placas amiloides en enfermedad de Alzheimer, en cartílago de artritis reumatoide, músculo cardíaco, pulmón e hígado, en lupus eritematoso, osteoartritis^{75,76}.

Por otra parte, experimentos realizados en animales demuestran que las concentraciones de AGE aumentan en aquellos que se hicieron diabéticos, y que tal incremento es sistémico en los siguientes órganos y tejidos: riñones, piel y tejido vascular⁷⁷. En estudios realizados en pacientes diabéticos se ha visto que la concentración de

CML aumenta en aquellos que presentan complicaciones asociadas tales como nefropatía^{78,79}, retinopatía⁸⁰ y arterosclerosis^{81,82}. Otros estudios muestran otras alteraciones, por ejemplo, un estudio *in vitro* mostró que la exposición crónica de mioglobina a metil-glioxal ocasiona alteraciones en la estructura de la proteína, modificando características tales como la movilidad electroforética, contenido a-helicoidal, etc.⁸³.

Por otra parte, la autooxidación de la glucosa va unida a la generación de especies reactivas del oxígeno tales como radicales superóxido⁸⁴. Las especies reactivas del oxígeno, a su vez, aumentan la glicación^{68,85,86} y ambos mecanismos interfieren con una amplia variedad de procesos fisiológicos promotores de la aterogénesis⁸⁷.

Aquellas proteínas de larga vida-media son más propensas a ser modificadas por la exposición a glucosa, o a derivados de ella. Entre estas proteínas, se ha estudiado que el colágeno, experimenta las siguientes modificaciones al envejecer: menor solubilidad, elasticidad y sensibilidad a digestión por proteasas, y aumento de la estabilidad térmica⁶⁴. Sin embargo, todos estos cambios se ven acelerados en la diabetes⁸⁸ en donde es posible identificar, por ejemplo en el colágeno, cantidades elevadas de un producto de glicación inicial (fructosil-lisina)⁸⁹. Algunos ejemplos de estas proteínas son, además del colágeno, la elastina, proteínas de matriz extracelular, mielina, cartílago, cristalino, queratina y otros^{90,91}.

Es así, como es posible aproximarnos a la edad de una proteína, mediante su grado de modificación de AGEs. La formación de AGEs puede ser una de las vías por las que nuestro cuerpo identifica aquellos blancos que están preparados para un recambio, para diferenciarlos de aquellos que han sido sintetizados más recientemente, incluso si la estructura o función son similares²⁴.

Referencias bibliográficas

1. Maillard LC. 1912. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. CR Acad Sci Ser 154 (2): 66-68.
2. Vlassara H, Palace MR. 2003. Glycoxidation, the menace of diabetes and aging. Mt Sinai J Med 70: 232-241.
3. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K. 2008. Possible involvement of tobacco-derived advanced glycation end products (AGEs) in an increased risk for developing cancers and cardiovascular disease in former smokers. Med Hypotheses 71 (2): 259-261.
4. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. 1998. AGE and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes. The AGE concept. Cardiovasc Res 37: 586-600.
5. Thornalley P. 2005. Dicarbonyl Intermediates in the Maillard Reaction. Ann NY Acad Sci 1043: 111-117.
6. Bann H, Higgins P. 1981. Reaction of monosaccharides with

Artículo de Revisión

- proteins: possible evolutionary significance. *Science* 213: 222-224.
7. Takagi Y, Kashiwagi A, Tanaka Y, Asahina T, Kikkawa R, Shigeta Y. 1995. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end products. *J Diab Comp* 9: 87-91.
 8. Suárez G, Rajaram R, Oronsky A, Gawinowicz M. 1989. Nonenzymatic glycation of bovine serum albumin by fructose (fructosylation): comparison with the Maillard reaction initiated by glucose. *J Biol Chem* 264: 3674-3679.
 9. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. 1984. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 101: 527-537.
 10. Sell D, Lane M, Johnson W, Masoro E, Mock O, Reiser K, et al. 1996. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc Nat Acad Sci USA* 93 (1): 485-490.
 11. Lyons T, Silvestri G, Dunn J, Dyer D, Baynes J. 1991. Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. *Diabetes* 40 (8): 1010-1015.
 12. Tsilbary E, Charonis A, Reger L, Wohlhueter R, Furcht L. 1988. The effect of nonenzymatic glucosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to type IV collagen. *J Biol Chem* 263: 4302-4308.
 13. Charonis A, Reger L, Dege J, Kouzi-Koliakos K, Furcht L, Wohlhueter R, et al. 1990. Laminin alterations after *in vitro* nonenzymatic glucosylation. *Diabetes* 39: 807-814.
 14. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. 1983. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen. *J Exp Med* 158: 1739-1744.
 15. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. 1985. Non-enzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 34: 938-941.
 16. Sensi M, Tanzi P, Bruno M, Mancuso M, Adriani D. 1986. Human glomerular basement membrane: altered binding characteristics following *in vitro* non-enzymatic glycosylation. *Ann NY Acad Sci* 488: 549-552.
 17. Hartoglou C, Tsilbary E, Brownlee M, Charonis A. 1992. Altered cellular interactions between endothelial cells and non-enzymatically glycosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 267: 12404-12407.
 18. Federoff H, Lawrence D, Brownlee M. 1993. Nonenzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. *Diabetes* 42: 509-513.
 19. Crowley S, Brownlee M, Edelstein D, Satriano J, Mori T, Singhal P, et al. 1991. Effects of nonenzymatic glycosylation of mesangial matrix on proliferation of mesangial cells. *Diabetes* 40: 540-547.
 20. Vlassara H, Bucala R. 1996. Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes* 45 (S3): S65-S66.
 21. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. 2002. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44 (2): 129-146.
 22. Thornalley P, Langborg A, Minhas H. 1999. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J* 344: 109-116.
 23. Olmos P, Araya-del-Pino A, González C, Laso P, Irribarra V, Rubio L. 2009. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev Med Chile* 137: 1375-1384.
 24. Barlovic D, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm K. 2011. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clinical Science* 121: 43-55.
 25. Monnier VM. 1990. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. *J Gerontol* 45 (4): B105-B111.
 26. Uribarri J, Tuttle KR. 2006. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1293-1299.
 27. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. 2010. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients* 2: 1247-1265.
 28. Ahmed N. 2005. Advanced glycation end products role in pathology of diabetic complications. *Diab Res Clin Pract* 67: 3-21.
 29. Ahmed N, Thornalley PJ. 2007. Advanced glycation end products: What is their relevance to diabetic complications? *Diab Obes Metab* 9: 233-245.
 30. Sims T, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ. 1996. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia* 39 (8): 946-951.
 31. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. 2015. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 5 (1): 194-222.
 32. Monnier VM, Sell D, Genuth S. 2005. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann NY Acad Sci* 1043: 567-581.
 33. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM. 2006. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 114 (6): 597-605.
 34. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell D, Dahms W, Malone J, et al. 2005. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 54 (11): 3103-3111.
 35. American Diabetes Association. 2013. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 36 (S1): S4-S10.
 36. Ferrer S. Diabetes y neurología, capítulo Bioquímica de la diabetes mellitus (páginas 13-37), Pablo Olmos. Editorial Iku. Chile, 2008.
 37. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J, et al. 1992. Isolation and Characterization of Two Binding Proteins for Advanced Glycosylation End Products from Bovine Lung Which Are Present on the Endothelial Cell Surface. *J Biol Chem* 267: 14987-14997.
 38. Neepser M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC,

Artículo de Revisión

- et al. 1992. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 267: 14998-5004.
39. Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, et al. 2003 The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14 (S3): S259-S263.
40. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H, et al. 2003. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 370: 1097-1109.
41. Schmidt A, Stern D. 2001. Receptor for age (RAGE) is a gene within the major histocompatibility class III region: implications for host response mechanisms in homeostasis and chronic disease. *Front Biosci* 6: D1151-D1160.
42. Bierhaus A, Nawroth PP. 2009. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia* 52 (11): 2251-2263.
43. Bierhaus A, Humpert P, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. 2005. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 83: 876-886.
44. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. 1994. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 269 (13): 9889-9897.
45. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Rauvala H. 2002. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling induces CREB-dependent chromogranin expression during neural differentiation. *J Biol Chem* 277 (4): 38635-38646.
46. Chang JS, Wendt T, Qu W, Kong L, Zou YS, Schmidt AM, et al. 2008. Oxygen deprivation triggers upregulation of early growth response-1 by the receptor for advanced glycation end products. *Xirc Res* 102 (8): 905-913.
47. Zeng S, Feirt N, Goldstein M, Guarrera J, Ippagunta N, Ekong U, et al. 2004. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) attenuates ischemia and reperfusion injury in the liver in mice. *Hepatology* 39 (2): 422-432.
48. Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W, et al. 2000. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature* 405 (6784): 354-360.
49. Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. 1997. Activation of the receptor for advanced glycation endproducts triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 272 (28): 17810-17814.
50. Marsche G, Semlitsch M, Hammer A, Frank S, Weigle B, Demling N, et al. 2007. Hypochlorite-modified albumin colocalizes with RAGE in the artery wall and promotes MCP-1 expression via the RAGE-ERK 1/2 MAP-kinase pathway. *FASEB J* 21 (4): 1145-1152.
51. Reddy MA, Lis SL, Sahar S, Kim YS, Xu ZG, Lanting L, et al. 2006. Key role of Src kinase in S100b-induced activation of the receptor for advanced glycation endproducts in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 281 (19): 13685-13693.
52. Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, Belov D, Rong LL, Sousa M, et al. 2003. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest* 111 (7): 959-972.
53. Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowicz D, Shimizu N, Li J, Stitt A, et al. 1996. Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90-80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 11047-11052.
54. Vlassara H, Li YM, Imani F, Wojciechowicz D, Yang Z, Liu F, et al. 1995. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med* 1: 634-646.
55. Stitt AW, He C, Vlassara H. 1999. Characterization of the advanced glycation end-product receptor complex in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 256: 549-556.
56. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. 1997. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol* 150: 523-531.
57. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, et al. 1997. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 6474-6479.
58. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. 2010. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 110 (6): 911-16.e12.
59. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ. 1991. Advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *New Eng J Med* 325: 836-842.
60. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, et al. 1994. Reactive glycosylation end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 343 (8912): 1519-1522.
61. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. 1994. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (20): 9441-9445.
62. O'Brien J, Morrissey PA. 1989. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Crit Rev Food Sci Nutri* 28 (3): 211-248.
63. Finot PA, Magnenat E. 1981. Metabolic transit of early and advanced Maillard products. *Prog Food Nutr Sci* 5 (1-6): 193-207.
64. McCance D, Dyer D, Dunn J, Bailie K, Thorpe S, Baynes J, et al. 1993. Maillard reaction products and their relation to

- complications in insulin-dependant diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91 (6): 2470-2478.
65. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. 1992. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proc Nat Acad Sci USA* 89 (24): 12043-12047.
 66. Vitek M, Bhattacharya K, Glendening JM, Stopa E, Vlassara H, Bucala R, et al. 1994. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (11): 4766-4770.
 67. Farouque HM, O'Brien RC, Meredith IT. 2000. Diabetes and coronary heart disease-from prevention to intervention: Part 1. *Aust N Z J Med* 30: 351-359.
 68. Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820.
 69. Vlassara H, Bucala R, Striker L. 1994. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 70 (2): 138-151.
 70. Vlassara H, Palace MR. 2002. Diabetes and advanced glycation end products. *J Intern Med* 251: 87-101.
 71. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. 1988. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318 (20): 1315-1321.
 72. Olmos P, Niklitschek S, Olmos R, Faúndez J, Quezada T, Bozinovic M, et al. 2012. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile* 140: 1593-1605.
 73. Grandhee SK, Monnier VM. 1991. Mechanism of formation of the Maillard protein cross-link pentosidine. Glucose, fructose, and ascorbate as pentosidine precursors. *J Biol Chem* 266 (18): 11649-11653.
 74. Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW. 1995. Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of protein by glucose. *Biochemistry* 34 (11): 3702-3709.
 75. Matsumoto T, Tsurumoto T, Baba H, Osaki M, Enomoto H, Yonekura A, et al. 2007. Measurement of advanced glycation endproducts in skin of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and dialysis-related spondyloarthropathy using non-invasive methods. *Rheumatol Int* 28 (2): 157-160.
 76. De Leeuw K, Graaff R, De Vries R, Dullaart RP, Smit AJ, Kallenberg CG, et al. 2007. Accumulation of advanced glycation end products in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 46 (10): 1551-1556.
 77. Baynes JW, Thorpe SR. 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48: 1-9.
 78. Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, et al. 1995. Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 48: 517-526.
 79. Suzuki D, Yagame M, Jinde K, Naka R, Yano N, Endoh M, et al. 1996. Immunofluorescence staining of renal biopsy samples in patients with diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus using monoclonal antibody to reduced glycosylated lysine. *J Diabetes Complications* 10: 314-319.
 80. Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiuchi S. 1997. The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. *Diabetologia* 40: 764-769.
 81. Kume S, Takeya M, Mori T, Araki N, Suzuki H, Horiuchi S, et al. 1995. Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta with a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 147: 654-667.
 82. Sakata N, Imanaga Y, Meng J, Tachikawa Y, Takebayashi S, Nagai R, et al. 1999. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 142: 67-77.
 83. Banerjee S, Chakraborti AS. 2013. In vitro study on structural alteration of myoglobin by methylglyoxal. *Protein J* 32 (3): 216-222.
 84. Wolff SP, Dean RT. 1987. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of "autoxidative glycosylation" in diabetes. *Biochem J* 245 (1): 243-250.
 85. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. 2000. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 (6779): 787-790.
 86. Vlassara H, Uribarri J. 2004. Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Rev End & Metab Dis* 5: 181-188.
 87. Bucala R, Mitchell R, Arnold K, Innerarity T, Vlassara H, Cerami A. 1995. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 270 (18): 10828-10832.
 88. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. 1975. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 24: 902-904.
 89. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. 1993. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 91: 2463-2469.
 90. Fu M, Wells-Knecht K, Blackledge J, Lions T, Thorpe S, Baynes J. 1994. Glycation glycoxidation and crosslinking of collagen by glucose: kinetics, mechanisms and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes* 43: 676-683.
 91. Garlick R, Mazer J, Higgins P, Bun H. 1983. Characterization of glycosylated hemoglobins. Relevance to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins. *J Clin Invest* 71 (5): 1062-1072.

Ética, Humanismo y Sociedad

No hay desarrollo sin liberación

José Carlos Bermejo

Religioso Camilo. Director del Centro de Humanización de la Salud. Tres Cantos, Madrid España.

There is no development without liberation

La palabra liberación tiene muchas connotaciones. ¿Qué decir de los enfermos mentales a los que nuestro amigo Gregoire está quitando las cadenas en los bosques de la Costa de Marfil? ¿O qué decir de los nuevos “contratos de esclavitud” en la red? ¿Y de los afectos de los que podemos ser también víctimas en lugar de protagonistas? ¿O de los pensamientos que pueden apoderarse de nosotros de manera tiránica? La liberación de cuanto nos impide ser nosotros mismos es un reto en el acompañamiento: ayudar a ser una persona.

Liberando los enfermos mentales

Hace poco, en Honduras, tuve la oportunidad de visitar un hospital psiquiátrico. Me impresionó mucho. Después de dar un par de conferencias sobre humanización a los trabajadores del mismo, el director nos invitó especialmente a visitar a tres enfermos que estaban recluidos en celdas que no tenían absolutamente nada. Nada es eso: nada. A través de un agujero de la puerta, como una prisión, se asomaban mientras gritaban y sacaban el brazo. Parecían fuera de sí. Conseguí separarme de la comitiva de la visita y preguntar a uno de ellos: “¿Cómo te llamas?”, y la conversación siguió hasta que tuve que retirarme para seguir la ronda de visita... Ciertamente me quedé impactado: aquella mágica pregunta le había liberado un rato de la expropiación del ánimo y le había devuelto la libertad de hablar con naturalidad.

Y me ha venido a la mente la realidad viva que sigo con atención del trabajo de Gregoire, que inspirado en el carisma camiliano, va literalmente liberando a los enfermos mentales de las cadenas con las que están sujetos a los árboles de los bosques. La falta de conocimientos y recursos para atender la salud mental lleva a este tipo de situaciones tan reales como espeluznantes. Recuerdo haber visto un vídeo presentado por él directamente y los efectos milagrosos del encuentro personal y la relación confiada en los recursos del enfermo.

La liberación que se produce por la vía del encuentro genera la posibilidad de desarrollo personal. La exclusión

de una relación respetuosa y promovedora de la dignidad de la persona, inhabilita para el desarrollo interior.

Contratos de esclavitud

Hace unos días tuve acceso al conocimiento de la existencia de los así llamados “contratos de esclavitud” que circulan en la red. He leído algunos. Me ha preocupado mucho. Algunas personas lo firman (diciendo que lo hacen en plenas facultades) con el deseo de expresar su “amor y devoción al hombre que aman y adoran” y al que conocen por la red. Lo firman por un tiempo. Se declaran esclavas del “amo”, sometidas por el completo y totalmente al placer y deseo de su “Señor”.

Uno de ellos, por ejemplo, entre sus normas, dice: “La esclava está de acuerdo en obedecer a su amo en todos los aspectos, mente y cuerpo, corazón y tiempo le pertenecen a él... La esclava deberá mantener su cuerpo disponible para su amo en todo momento. A cambio, la esclava acordará que su amo posee el derecho de determinar cuándo otras personas pueden o no usar su cuerpo y en qué forma...”

Quien no conociera aún esta práctica, cuando menos se sorprenderá y asustará. Es un modo de ejercer el poder de manera perversa y, una vez más, el varón sobre la mujer. Me temo que tenemos nuevas patologías relacionales asociadas a formas maduras de vinculación, ahora también en la red.

Sólo la libertad puede facilitar el desarrollo personal. Quien somete a otro recortando su libertad faltando al sentido más común, vendiéndolo al absurdo, tendrá ante sí la tarea de realizar un proceso de sanación: un proceso de liberación. Se le complicarán la cotidianeidad, no se encontrará a sí mismo y, así, difícilmente podrá desarrollarse.

Desarrollo humano y libertad

El modelo subyacente al counselling como forma de relación de ayuda que promueve el desarrollo personal,

Ética, Humanismo y Sociedad

se basa en la teoría humanista que afirma que los seres humanos somos agentes libres, con capacidades superiores que permiten decir que la persona tiene la capacidad de reflexionar y reformar sus andamiajes y experiencias aprendidas para la solución de problemáticas.

A lo largo de la historia psicológica se han postulado e investigado diversas teorías sobre el crecimiento personal. La desarrollada por Carl Rogers (1902-1987) se enfoca y toma en cuenta la autonomía, el auto concepto y la motivación del individuo, formulando la teoría centrada en el cliente, según la cual, si la gente recibe libertad y apoyo emocional para crecer, puede desarrollar un ser humano pleno, afirmando que el ser humano es capaz de resolver sus propias problemáticas y conflictos, convirtiéndose en quien desean genuinamente ser.

Para la psicología humanista que subyace al *counseling*, una persona saludable es la que es libre y se encuentra estable emocionalmente, ya que esta tenderá a cumplir sus metas y objetivos.

Quizás el desarrollo del *coaching* al que estamos asistiendo, tiene en el fondo también este convencimiento: el poder del ser humano libre de trabajar por sus metas y desarrollarse mucho más de que él mismo solo puede pensar y crear. Otro ser humano le puede acompañar a identificar sus posibilidades, su yo más genuino hacia el que libremente tender y por el que trabajar.

Desarrollo personal en Rogers

El padre de la psicología humanista y referente de esta forma de relación de ayuda por la que nos interesamos en el Centro de Humanización de la Salud, llamada *counseling*,

Carl Rogers, nos describe el cambio que se produjo en él durante su carrera profesional. Al principio, dice él, solía preguntarse cómo tratar, curar o cambiar a otra persona, mientras que posteriormente se preguntaría sobre cómo crear una relación que permitiera a la persona ayudada utilizarla para su propio desarrollo personal.

De la misma manera en que modificó los términos de su pregunta, advirtió que había aprendido lenta y gradualmente que la ayuda que podemos prestar a una persona con problemas no tiene tanto un carácter intelectual ni de entrenamiento. No se trataba -según su experiencia- de encarar la terapia de manera directa y tentadora cayendo en dar consejos e indicaciones al otro sobre qué hacer para que fuera bien en medio de los problemas. Esta tendencia, advirtió él, se mostraba inútil e inconsecuente.

Rogers así llegó al convencimiento de que si podemos crear un cierto tipo de relación, la otra persona descubrirá en sí misma su capacidad de utilizarla para su propia maduración y de esa manera se producirán el cambio y el desarrollo individual. Se trata del convencimiento, a partir de la experiencia, del poder que tiene que un ser humano crea en la libertad y la posibilidad de responsabilidad que el otro tiene dentro de sí, Para eso hay que hacer un camino de acompañamiento liberador. Buscar la libertad de vínculos de esclavitud, de cadenas físicas, mentales, emocionales... Hacer una apuesta por los recursos, por la bondad interior que se ha de desplegar en la vida práctica.

Es apasionante apostar por la libertad y la liberación. Hay demasiadas cadenas y contratos y pseudocontratos de esclavitud. Las relaciones de ayuda han de tener el reto de la liberación como fondo para promover el más genuino desarrollo personal.

Historia de la Endocrinología

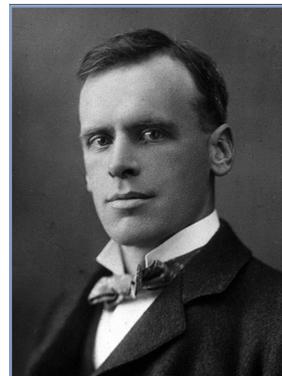
Ernest Henry Starling (1866-1927)

Ernest Henry Starling (17 de abril de 1866 a 2 de mayo de 1927) fue un fisiólogo Inglés que trabajó principalmente en el University College de Londres, aunque también realizó fructíferas estadías en Alemania y Francia. Su principal colaborador en Londres fue su cuñado Sir William Maddock Bayliss. Nació en una familia de escasos recursos económicos y de profunda creencia religiosa. Recibió su primera educación en Islington (1872-1879) y en el Colegio de la Escuela del Rey (1880-1882). En 1882 ingresó en el Hospital Escuela de Medicina de Guy de Londres, donde estableció un récord recibiendo las máximas calificaciones.

Uno de los períodos más influyentes en los años formativos de Starling fue entre 1885 y 1900 en el laboratorio de Willy Kühne en Heidelberg. Probablemente, este período marcó el inicio de su fuerte rechazo del empirismo como base para la práctica clínica, y jugó un papel en dirigir la fisiología como medio de acercar la ciencia básica a la cabecera del paciente.

Fue un gran investigador, entre sus resultados más notables se cuenta la creación de la hipótesis de Starling, en la que describe las fuerzas que impulsan el líquido a través de los vasos sanguíneos. Fue también descubridor de cómo las hormonas y nervios controlan la digestión; fue la persona que creó, en el año 1905, el término «hormona» para los mensajeros químicos del organismo que se producen en las glándulas endocrinas. Determinó además la importancia de las proteínas séricas, demostró que la secreción pancreática era estimulada por la secretina y el fenómeno de la reabsorción del agua por los túbulos renales.

En la fisiología circulatoria el legado Starling es conceptualmente uno de los más influyentes en el siglo XX. Sus contribuciones a la comprensión moderna de las funciones del cuerpo, especialmente la “secuencia de Star-



ling”, que abarca tanto la función circulatoria central y fluido intercambio a nivel capilar sigue siendo el tema unificador de la teoría contemporánea del aparato circulatorio.

En enero de 1902 Starling y Bayliss presentaron una comunicación preliminar que abrió la puerta para el vasto campo de la función hormonal. Publicado en total en septiembre de 1902, el documento establece la existencia y el papel de la secretina, una sustancia que se libera en la sangre de las células epiteliales del duodeno (entre el estómago y el intestino delgado), que a su vez estimula la secreción en el intestino de digestivo pancreático jugo. En 1905 Starling acuñó la palabra “hormona” para designar “mensajeros químicos” del cuerpo producidas por las glándulas endocrinas.

También durante este período, aceptó la cátedra para la Sociedad Real en Foulerton y concluyó sus prolíficos estudios dedicado a investigar la función renal. En 1924, junto con Ernest Basilio Vernay (1894-1967), demostró la reabsorción de agua en los túbulos del riñón. En estos estudios describió que el agua, cloruros, bicarbonatos, y glucosa, perdidos en el filtrado excretor, se reabsorbe en el extremo inferior de los túbulos renales (glomérulos).

A pesar de deterioro de la salud, continuó su trabajo de investigación con becarios y estudiantes de todo el mundo. Falleció a bordo de un barco, mientras realizaba un crucero por el Caribe, y fue sepultado en Kingston, Jamaica.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Correlaciones que no llegan a 1

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

²Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Correlations that do not reach 1

Como es sabido, la medida de asociación más utilizada entre dos variables continuas, es el conocido **coeficiente de correlación de pearson**, ρ , también es ampliamente sabido que dicha medida es un número real que varía entre -1 y 1 y que en la medida que éste se acerque a -1 o a 1, estamos en presencia de una asociación lineal que alcanza la perfección, sea esta directa o inversa.

Muchas veces ρ se utiliza incluso para sugerir la causalidad de una variable Y debida a X, que expresamos mediante la relación: $Y = \alpha + \beta X$.

En la práctica o conocimiento de la evidencia, manejamos valores de correlación cercanos a 1 (o a -1) que somos capaces de explicar muy razonablemente desde el punto de vista biológico, o incluso imaginarnos correlaciones altas que darían origen a muy plausibles y prometedoras preguntas o hipótesis de investigación. Esta situación, muy deseable por cierto, nos llevará a un diseño de investigación que obligadamente nos pondrá en la situación de tener que calcular un tamaño de muestra, que con cierta significación y potencia, nos permitan estimar a ρ ; cuando este momento crucial llega, la pregunta es ¿qué nivel de correlación queremos detectar?, esto es por ejemplo $\rho = 0,5; 0,6; 0,8$ etc.

Así: si asumiéramos la relación lineal a través de la cual se digiera que el índice de masa corporal es capaz de explicar el nivel de triglicéridos en población de adultos obesos, ¿qué nivel de correlación asumiríamos para calcular el tamaño de muestra para diseñar el estudio?, la respuesta más inmediata nos la daría la evidencia publicada, pero está claro que la literatura nos entregará un rango de valores, uno en cada estudio y con suerte con su intervalo de confianza, y pues ¿cuál tomar? La respuesta más correcta, sólo puede obtenerse si se conocen las distribuciones de probabilidad de las variables involucradas, pues si esta información está disponible podemos calcular los valores mínimo y máximo del coeficiente de correlación que podrían alcanzar las variables que serán estudiadas.

En efecto, el Doctor Carles Cuadras de la Universidad de Barcelona, en un curso doctoral de probabilidades, a

modo de ejercicio, nos propuso demostrar que si dos variables aleatorias estaban estandarizadas (con valor medio de 0 y con varianza 1), las correlaciones mínimas y máximas estaban dadas por las siguientes expresiones:

$$\rho^- = \int_0^1 F^{-1}(t)G^{-1}(1-t)dt$$

$$\rho^+ = \int_0^1 F^{-1}(t)G^{-1}(t)dt$$

Es decir, que el coeficiente de correlación de Pearson, en términos generales estaba comprendido entre el valor de estas dos integrales, donde F y G denotan las funciones de probabilidad acumuladas de las respectivas variables, en consecuencia las integrales contienen las respectivas funciones inversas. Así se demuestra que el coeficiente de correlación de Pearson varía según la desigualdad:

$$\rho^- \leq \rho(X, Y) \leq \rho^+$$

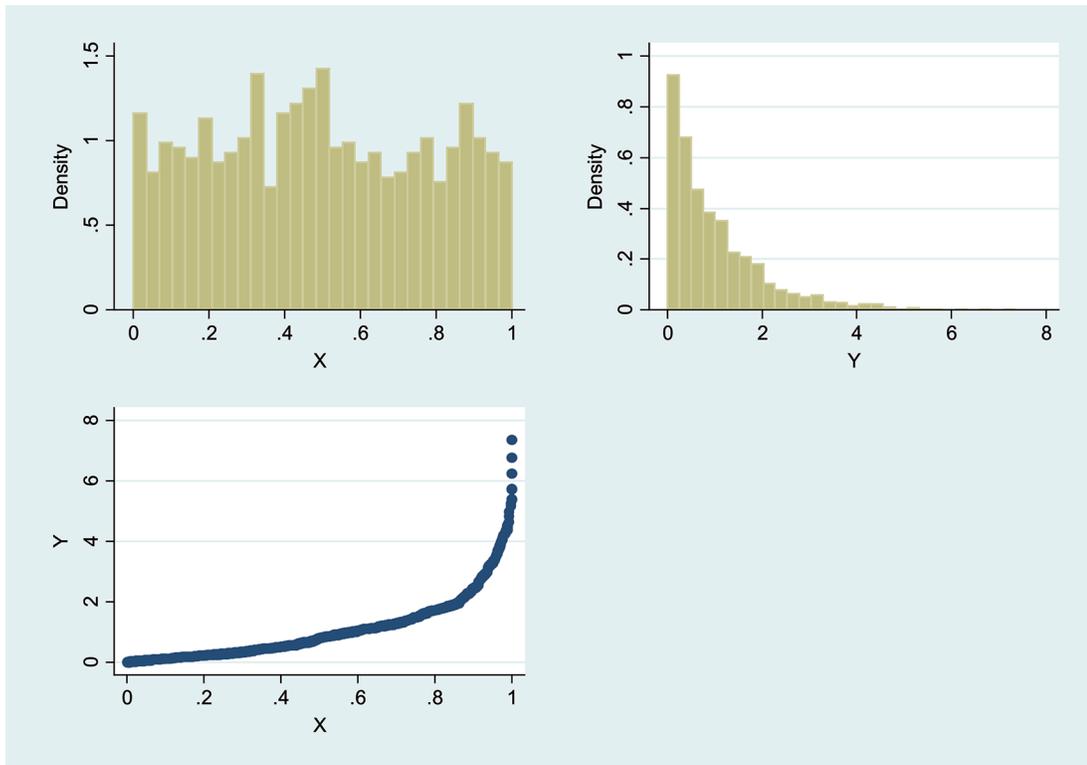
Esta desigualdad sólo tiene límites de -1 y 1, si las variables aleatorias provienen de las mismas distribuciones de probabilidades (ambas normales, ambas exponenciales, ambas uniformes, etc...).

Volviendo al ejemplo de asociar IMC con triglicéridos en sujetos obesos, antes de intentar dar un valor para la correlación de Pearson, deberíamos despejar el problema de si ellas tienen la misma distribución de probabilidades, pues si esto no es evidente, no es plausible proponer valores de correlación cercanos a 1, y se deberían calcular las integrales propuestas para afinar un valor: ¡gran desafío para el bioestadístico del equipo de investigación!

Como este artículo no pretende “profundidades matemáticas” sino ilustrar la idea, simularemos mil de pares de observaciones y calcularemos cuál es la correlación máxima a la que podríamos aspirar en una propuesta de investigación, si es que el par de variables en juego tuvie-

Comentarios de Bioestadística

ran distintas distribuciones de probabilidad, por ejemplo X sea uniforme en el intervalo [0,1] e Y sea exponencial con $\alpha = 1$. Para este ejemplo, la correlación máxima a la que se puede aspirar es $\rho = 0,9$ aproximadamente, el gráfico siguiente muestra los histogramas de X e Y, y, el gráfico de correlación entre X e Y:



La correlación muestral alcanzada es de $r_{XY} = 0,877$. Es decir, si alguien pide calcular un tamaño de muestra para detectar una correlación de 95%, debe saber que nunca logrará evidencia que avale su propósito.

Calendario Cursos y Congresos

Curso de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 16 y 17 de abril de 2015.
Lugar: Auditorio del Servicio de Salud, Coyhaique.
Directores: Dra. Carmen Gloria Aylwin y
Dra. Carmen Toro.

Curso Internacional de Resistencia a la Insulina

Fecha: 19 y 20 de junio de 2015.
Lugar: Hotel Intercontinental Santiago.
Directores: Dra. Verónica Araya Q. y
Dr. Felipe Pollak C.

Simposio Internacional de Endocrinología y Oncología Suprarrenal

Fecha: 28 y 29 de agosto de 2015.
Lugar: Por definir.
Directores: Dra. Soledad Hidalgo y
Dr. René Baudrand.

XXVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 22 al 24 de octubre de 2015.
Lugar: Centro de Eventos Suractivo, Concepción.
Secretario Ejecutivo: Dr. Carlos Stehr G.

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** – European Thyroid Association
www.eurothyroid.com
- **LAST** – Latin America Thyroid Society
www.last.org
- **ATA** – American Thyroid Society
www.thyroid.com
- **AACE** – American Association of Clinical Endocrinologists
www.aace.com
- **The Endocrine Society**
www.endo-society.org
- **EAN M** – European Association of Nuclear Medicine
www.eanm.org
- **SAEM** – Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo – www.saem.org.ar
- **SNM** – Society of Nuclear Medicine
www.snm.org
- **AAES** – American Association of Endocrine Surgeons
www.endocrinesurgery.org
- **AHNS** – American Head and Neck Society
www.headandneckcancer.org

Obituario



Paz Amanda Cortínez Rossel

Comunicamos el sensible fallecimiento de nuestra distinguida Socia Dra. Paz Amanda Cortínez Rossel, ocurrido el 19 de febrero del presente.

La Dra. Cortínez obtuvo el título de médico cirujano en la Universidad de Chile en 1969. Trabajó en el Hospital San Borja-Arriarán y en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile por más de 30 años. En el equipo de dicho Hospital fue una de las forjadoras de la especialidad de Endocrinología Infantil en nuestro país, bajo la dirección del Prof. Dr. Francisco Beas. Además fue parte del Laboratorio de Investigaciones Pediátricas del Centro de Investigaciones Materno-Infantiles e integró el Instituto de Investigaciones Materno Infantiles, IDIMI.

Asimismo, se desempeñó en la atención de pacientes endocrinológicos ambulatorios y hospitalizados y realizó docencia de pregrado a los estudiantes de medicina del Área Central de la Universidad de Chile y docencia de postgrado en el Programa de Formación de Becados de la Especialidad de Endocrinología Infantil en el Hospital San Borja-Arriarán.

Participó en numerosos trabajos científicos de la especialidad, publicaciones, cursos y congresos. Tuvo especial interés por el estudio de las patologías suprarrenales y contribuyó en forma significativa en el diagnóstico y tratamiento precoz, desde la etapa de recién nacidos a los pacientes con Hiperplasias Suprarrenales Virilizantes perdedoras de sal.

Se destacó por su gran capacidad clínica, preocupación, estudio y seguimiento de los pacientes, siendo una de las socias fundadoras de la Rama de Endocrinología Infantil de la Sociedad Chilena de Pediatría, y en el año 1991 fue Secretaria de esta Rama. Posterior a su retiro del Hospital San Borja Arriarán, continuó trabajando como endocrinóloga infantil en el Hospital del Profesor.

Hasta fines del año 2014 asistió en forma regular a las reuniones mensuales de la Rama de Endocrinología Infantil de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Enviamos nuestras sentidas condolencias a su familia.

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Alcance y política editorial

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes clínica de adultos y niños y de Ciencias Básicas relacionadas a esas disciplinas.

En el primer número de cada año, y también en la página electrónica de SOCHED (www.soched.cl) se explicitan como Instrucciones a los Autores, los requisitos formales para acceder a la publicación de trabajos en la revista.

Los trabajos que cumplan con los requisitos señalados, serán sometidos a revisión por pares expertos. La revista cuenta con un Comité Editorial Asesor (nacional e internacional) cuya función es fomentar la revista en medios regionales e internacionales. El proceso de revisión se realiza con dos expertos ajenos al Comité Editorial. Además, en caso de evaluaciones no concordantes, la Revista recurre a un tercer revisor como arbitraje.

Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2008 y disponible en el sitio web: www.icmje.org

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto debe escribirse con espaciado a 1,5 líneas, con letra “Times New Roman”, tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

Al pié de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras.

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a revendo-diab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los “Artículos de Investigación” deben estar constituidos por las secciones tituladas “Introducción”, “Sujetos y Métodos” o “Material y Métodos”, según corresponda, “Resultados” y “Discusión”. Otros tipos de artículos, como los “Casos Clínicos” y “Artículos de Revisión”, “Artículos Especiales”, “Comentarios”, “Cartas al Editor”, pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor.

Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como “cabeza de página”.
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus* u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.

Instrucciones a los autores

5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.soched.cl

Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en el acápite 1.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 300 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen «estructurado». No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes aceptados por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del *Index Medicus* (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Las cartas al editor no requieren resumen.

3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atinentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumen-

tal y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicito si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las Tablas y Figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en Tablas o Figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las Tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en «Resultados». Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas.

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

7.7 Agradecimientos

Expresé su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el *Index Medicus*, *National Library of Medicine*, *USA*. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas Tablas o Figuras sean citadas en el texto.

Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separan por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

Los resúmenes de presentaciones a congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto, entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa” o “aceptado para publicación”, según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra

en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el *Index Medicus*: año de publicación con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 359-364.

- b) Para Capítulos de Libros.

Ejemplo: 12. Rodríguez JP. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. *Manual de Endocrinología*. Santiago, Editorial Mediterráneo 1994, p. 199-202.

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Med Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

9.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Numérelas con números arábigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales pa-

Instrucciones a los autores

rámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos contruidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

Las fotocopias son inadecuadas por su baja calidad. Las impresiones hechas en impresoras de matriz de punto no sirven ya que al ser “escaneadas” aparecen patrones y tramas visualmente confusas. Usar impresora láser sobre papel fotográfico.

El material “escaneado” debe ser de 150 dpi para figuras en escalas de grises, 300 dpi para figuras a color y 1.200 dpi para figuras en arte lineal. Si la figura de arte lineal ha sido creada en el computador, entonces se debe mantener sólo a 72 dpi. Todas las figuras escaneadas deben ser entregadas en un procesador de texto en archivos apartes, en formato tiff.

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomienda al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.

Cite en orden consecutivo cada Figura según aparece en el texto. Si una Figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores.

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se separaran con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

4. Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

5. Guía de exigencias para los trabajos y Declaración de responsabilidad de autoría.

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario “Updated ICMJE Conflict of Interest Reporting Form” disponible en la página Web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

Guía de exigencias para los manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial el apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7. Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.
9. Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
10. Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11. a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano
b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12. Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.
16. Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre completo y firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna “Códigos de Participación” he anotado personalmente todas las letras de códigos que identifican mi participación en este trabajo, según la Tabla siguiente:

Tabla: Códigos de Participación

- a. Concepción y diseño del trabajo.
- b. Aporte de pacientes o material de estudio.
- c. Recolección y/o obtención de resultados.
- d. Obtención de financiamiento.
- e. Análisis e interpretación de los datos.
- f. Asesoría estadística.
- g. Redacción del manuscrito.
- h. Asesoría técnica o administrativa.
- i. Revisión crítica del manuscrito.
- j. Otras contribuciones (explicitar).
- k. Aprobación de la versión final.

Nombre y firma de cada autor

Códigos de participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a revendodiab@soched.cl

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

La lista siguiente señala las abreviaturas o siglas más usadas internacionalmente que identifican unidades de medida, procedimientos, instituciones, etc. Estas abreviaturas o siglas se deben usar en el texto, tablas y figuras de los manuscritos enviados para su publicación en la revista. En los títulos y en la primera aparición en el resumen use la denominación completa y no su abreviación.

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Foliculo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	\bar{x}
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasa alcalina	F Al	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA

Abreviaturas

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		

Abreviaturas de Instituciones

American Diabetes Association	ADA
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH
Organización Mundial de la Salud	OMS
Organización Panamericana de la Salud	OPS
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED

Nótese que a ninguna abreviatura o sigla se le agrega "s" para indicar plural.