

Editorial

Remisión de la DM1: A un año del Teplizumab
Francisco Pérez B.

Editorial

Remission of T1D: One year on Teplizumab
Francisco Pérez B.

Artículo Original

Inseguridad alimentaria como factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad
Diego Reyna, Juan Serrano.

Original Articles

Food insecurity as a factor associated with poor glycemic control in type 2 diabetic patients at the " Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-EsSalud de la red asistencial La Libertad"
Diego Reyna, Juan Serrano.

Artículo de Revisión

Diabetes tipo 1 y epigenética: Rol de la vitamina D y la microbiota
Francisca Salas P, Francisco Pérez B.

Review Article

Type 1 diabetes and epigenetics: Role of vitamin D and microbiota
Francisca Salas P, Francisco Pérez B.

Rol de la microbiota intestinal y el estroboloma en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)
Constanza Inostroza, Felipe Barcasa, Paz Martínez, Francisca Salas-Pérez.

Role of gut microbiota and the estrobolome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
Constanza Inostroza, Felipe Barcasa, Paz Martínez, Francisca Salas-Pérez.

Ética, Humanismo y Sociedad

Multidimensionalidad de la salud
José Carlos Bermejo

Ethics, Humanism and Society

Multidimensionality of health
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Biomarcadores candidatos para diabetes de tipo 1: Un análisis bioinformático de los antígenos de superficie de las células pancreáticas
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Comments Outstanding Literature

Candidate Biomarkers for Targeting in type 1 diabetes: A Bioinformatic Analysis of Pancreatic Cell Surface Antigens
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Instructions to authors

Endocrinología y Diabetes

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev Chil Endo Diab)

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: "Instrucción 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 piso 3, Providencia Santiago.

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

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile
Teléfono: (56) 2 2223 0386
(56) 2 2753 5555
Fax: (56) 2 2753 5556
Email: revendodiab@soched.cl

Producción

Editora Publimpacto
Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes
Santiago de Chile
Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286
Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.
Dra. Ethel Codner D.
Dr. Oscar Contreras O.
Dr. Carlos Fardella B.
Dra. Cecilia Jhonson P.
Dra. Gladys Larenas Y.
Dr. Claudio Liberman G.
Dr. Rodrigo Macaya P.
Dr. Alberto Maiz G.
Dra. Verónica Mericq G.
Dr. Fernando Munizaga C.
Dr. Gilberto González V.
Dr. José Luis Santos M.
Dra. María J. Serón-Ferré
Dra. Paulina Villaseca D.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V.
Dra. Vinka Gjadrosik R.
Dra. Verónica Mujica E.
Dra. Sylvia Asenjo M.
Dr. Jorge Sapunar Z.

Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
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 Zúñiga, D.F. México.
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research. University
of Belgrade. Belgrado, Serbia.

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



Directorio 2022-2024

Presidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Past Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Vicepresidente

Dra. Claudia Campusano M.

Secretaria General

Dr. René Díaz T.

Tesorera

Dra. M. Gabriela Sanzana G.

Directores

Dra. Maite Candia S. (Representante GES)

Dra. María Pía Cid R. (Representante Área Norte)

Dra. Claudia Godoy C. (Representante Pediatría)

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Carolina Guzmán N. (Representante Área Occidente)

Dra. Claudia Munizaga M. (Representante Área Centro-Sur)

Dra. Paulina Ormazábal L. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dra. Carolina Sepúlveda R. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. Jesús Véliz L. (Representante Área Oriente)

Dr. Antonio Zapata P. (Representante Provincia No GES)

Invitada

Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic S. 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

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Teléfono : (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556

Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago – Chile

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Remisión de la DM1: A un año del Teplizumab
Francisco Pérez B.

Artículo Original

Inseguridad alimentaria como factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad
Diego Reyna, Juan Serrano.

Artículo de Revisión

Diabetes tipo 1 y epigenética: Rol de la vitamina D y la microbiota
Francisca Salas P, Francisco Pérez B.

Rol de la microbiota intestinal y el estroboloma en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)
Constanza Inostroza, Felipe Barcasa, Paz Martínez, Francisca Salas-Pérez.

Ética, Humanismo y Sociedad

Multidimensionalidad de la salud
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Biomarcadores candidatos para diabetes de tipo 1: Un análisis bioinformático de los antígenos de superficie de las células pancreáticas
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

43 Editorial

Remission of T1D: One year on Teplizumab
Francisco Pérez B.

44 Original Articles

Food insecurity as a factor associated with poor glycemic control in type 2 diabetic patients at the “ Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-EsSalud de la red asistencial La Libertad”
Diego Reyna, Juan Serrano.

51 Review Article

Type 1 diabetes and epigenetics: Role of vitamin D and microbiota
Francisca Salas P, Francisco Pérez B.

56

Role of gut microbiota and the estrobolome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
Constanza Inostroza, Felipe Barcasa, Paz Martínez, Francisca Salas-Pérez.

62 Ethics, Humanism and Society

Multidimensionality of health
José Carlos Bermejo

64 Comments Outstanding Literature

Candidate Biomarkers for Targeting in type 1 diabetes: A Bioinformatic Analysis of Pancreatic Cell Surface Antigens
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

66 Instructions to authors

Remisión de la DM1: A un año del Teplizumab

Remission of T1D: One year on Teplizumab

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica grave. Aunque aún no se ha determinado la causa fundamental de su inicio y desarrollo, se sabe lo suficiente sobre la historia natural como para avanzar en la generación de estudios de intervención que puedan retrasar o incluso prevenir la aparición clínica.

Tras el diagnóstico de DM1 puede haber un período de remisión parcial o “luna de miel”, de duración variable (unos 7-12 meses de media) y necesidades menores de insulina. En edad pediátrica, puede observarse hasta en un 50% de casos, siendo más variable en adultos. Los mecanismos exactos implicados se desconocen, pero se postula que influye la disminución de la glucotoxicidad en relación con el inicio de insulino terapia, algunos aspectos genéticos y un aumento de la tolerancia inmunológica. Este fenómeno transitorio ha sido clave en poder plantear posibles intervenciones que mantengan al paciente en este estado por un periodo más prolongado de tiempo.

Entre la diversidad de estudios asociados a los mecanismos que se desencadenan en la DM1, tenemos a la prevención primaria que pretende evitar la aparición de la autoinmunidad de las células beta en personas asintomáticas con alto riesgo genético de padecer DM1. Las estrategias de prevención secundaria pretenden preservar las células beta funcionales una vez que la autoinmunidad está presente, y la prevención terciaria pretende iniciar y prolongar la remisión parcial de la destrucción de las células beta tras la aparición clínica de la DM1.

Hace un año, la aprobación del teplizumab en U.S.A, fármaco diseñado para retrasar la aparición clínica de la DM1, marcó un hito impresionante en el tratamiento de la diabetes. Este tratamiento abre la puerta a un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad. Ello plantea además de los esperados resultados de los primeros ensayos clínicos, la necesidad de identificar precozmente a las personas con riesgo de DM1 a través de la medición de autoanticuerpos contra los islotes. La pesquisa de personas de este subgrupo antes de la presentación de síntomas facilitaría una mejor comprensión de la progresión presintomática de la enfermedad y sería clave para poder instaurar estrategias eficaces de prevención.

El uso de este anticuerpo monoclonal, que interfiere y modifica el mecanismo de autoagresión que afecta al islote beta pancreático presenta, al menos en los estudios de diseño, una ventaja en términos de eficacia comparado con lo que han generado otros esquemas de inmunosupresión. En principio, el ensayo de fase 3 del PROTECT confirma los efectos beneficiosos del teplizumab (tratamiento anti-CD3) en la diabetes de tipo 1 y amplía las indicaciones de la prevención de la diabetes (Fase 2) al tratamiento precoz (Fase 3).

Prof. Francisco Pérez B.

Editor

Referencias

Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC. PROTECT Study Investigators. Teplizumab and beta-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 389(23): 2151-2161.
Mathieu C, Wiedeman A, Cerosaletti K, Long SA, Serti E, Cooney L, Vermeiren J, Caluwaerts S, Van Huynegem K, Steidler L, Blomme S, Rottiers P, Nepom GT, Herold KC; AGO19-T1D-101 Trial Investigators. A first in human, open-label phase 1b and a randomized, double-blind Phase 2a clinical trial in recent-onset type 1 diabetes with AGO19 as monotherapy and in combination with teplizumab. *Diabetologia.* 2024; 67(1): 27-41.

ARTÍCULO ORIGINAL

Inseguridad alimentaria como factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad

Diego Reyna¹, Juan Serrano².

Food insecurity as a factor associated with poor glycemic control in type 2 diabetic patients at the “Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud de la red asistencial La Libertad”

Resumen: *Objetivo:* Determinar si la inseguridad alimentaria es factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2. *Material y métodos:* Se realizó un estudio de tipo transversal analítico, se realizó la recolección de datos mediante una encuesta (ELCSA) y datos de historia clínica a 132 pacientes tras cumplir los criterios de selección, entre 18 y 65 años que pasaron por consultorio externo del servicio de Endocrinología entre los meses de septiembre y diciembre del año 2023 en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$) para realizar el análisis estadístico. *Resultados:* La prevalencia del mal control glucémico en los pacientes con y sin Inseguridad alimentaria fue del 89,7% y 13,3%, respectivamente ($p = 0,0000$). La obesidad ($p = 0,0000$) y el sedentarismo ($p = 0,0000$) se asociaron a mal control glucémico. La clasificación de inseguridad alimentaria se asoció a mal control glucémico ($p = 0,0251$). La edad, el sexo, el grado de instrucción, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica no se asociaron a mal control glucémico. *Conclusiones:* La Inseguridad alimentaria es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”. *Palabras clave:* Diabetes tipo 2; Factor asociado; Inseguridad alimentaria; Mal control glucémico.

Abstract: *Objective:* To determine if food insecurity is a factor associated with poor glycemic control in type 2 diabetic patients. *Material and methods:* A cross-sectional analytical study was carried out, data collection was carried out through a survey (ELCSA) and clinical history data from 132 patients after meeting the selection criteria, between 18 and 65 years old who visited the outpatient clinic of the Endocrinology service between the months of september and december of the year 2023 at the “Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta”. Pearson’s Chi-Square test was used with a significance level of 5% ($p < 0,05$) to perform the statistical analysis. *Results:* The prevalence of poor glycemic control in patients with and without food insecurity was 89.7% and 13.3%, respectively ($p = 0.0000$). Obesity ($p = 0.0000$) and sedentary lifestyle ($p = 0.0000$) were associated with poor glycemic control. The classification of food insecurity was associated with poor glycemic control ($p = 0.0251$). Age, sex, level of education, high blood pressure and chronic kidney disease were

1. Bachiller en Medicina Humana. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.
2. Médico Endocrinólogo. Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud. Red Asistencial La Libertad. Departamento de Endocrinología. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

*Correspondencia: Diego Reyna / dreynas2@upao.edu.pe

Recibido: 21-12-2023.
Aceptado: 04-03-2024

not associated with poor glyceemic control. Conclusions: Food insecurity is a factor associated with poor glyceemic control in type 2 diabetic patients at the "Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta".

Keywords: Associated factor; Food insecurity; Poor glyceemic control; Type 2 diabetes.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con una variable morbi-mortalidad, que afecta a la población mundial¹. En Perú, actualmente la cifra va en aumento, se afirma que 2 de cada 100 personas al año es diagnosticada con esta patología^{2,3,4}. Está relacionada con la resistencia a la insulina y ésta, a su vez, con un mal estilo de vida que a la larga pueden inducir a un deterioro crónico caracterizado por complicaciones macro y micro vasculares^{5,6}. El control glucémico es de vital importancia para el monitoreo y seguimiento de la enfermedad⁵. Un mal control glucémico puede relacionarse con la edad principalmente pacientes adultos jóvenes y mayores, la obesidad y una ocupación que condicione sedentarismo también se incluyen⁷.

La inseguridad alimentaria es un tema mundialmente relevante e importante, sobre todo por la alta prevalencia que tiene, sea desarrollado o en vías de desarrollo el país involucrado. Perú, con una tasa elevada de pobreza y mala distribución de recursos, al menos la mitad de la población está dentro de alguno de los tres niveles de inseguridad alimentaria^{8,9,10}. Siendo una condición de alta prevalencia, no viene sola sino acompañada de variadas condiciones asociadas o dependientes. Se ha demostrado un efecto de "retroalimentación" entre la inseguridad alimentaria y las enfermedades crónicas^{11,12,13}. Al día de hoy hay mucha evidencia que respalda que la inseguridad alimentaria con todas sus características puede aumentar hasta 0,6% los niveles de Hemoglobina Glicosilada (HbA1C), condicionando aún más al paciente a tener que elegir entre su tratamiento o una buena calidad en alimentos necesarios para la enfermedad, elevando de sobre medida sus niveles glucémicos^{14,15,16}. Pese a que hay evidencia amplia de esto, Perú aún es limitado en cuanto a trabajos sobre esta asociación, considerando que ambas variables poseen una alta prevalencia en el país¹⁷. Un estudio para determinar la prevalencia de la inseguridad alimentaria y la calidad de la dieta entre los adultos estadounidenses con diabetes y las asociaciones principalmente con HbA1c, reportó que el 17,6% de los adultos tenían inseguridad alimentaria/dieta de baja calidad resultando en una HbA1c $\geq 7,0\%$ (aOR=1,85, IC del 95%: 1,23 a 2,80) y HbA1c $\geq 8,0\%$ (aOR=1,79). IC del 95%: 1,04 a 3,08¹⁸. Un cohorte prospectivo para evaluar la relación entre la inseguridad alimentaria, el control glucémico y el hábito alimenticio, los resultados posterior a un ajuste con las variables intervinientes se relacionó con una elevación de 0,6% en la HbA1c (95% CI 0,4-0,8 [4,4-8,7], P = <0,0001)¹⁹. Igualmente, un trabajo con el objetivo de evaluar la inseguridad alimentaria y principalmente su relación con el control recalzó que la inseguridad alimentaria se relacionó con mal control

glucémico (AOR = 5,38; IC 95%: 2,91-9,96)²⁰.

La elevada prevalencia e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en el país y su consiguiente mal control glucémico por una población que no se preocupa o no puede preocuparse por llevar un buen control, los colocan dentro de una inseguridad alimentaria, y la limitada revisión a esta relación importante en todo ámbito nos es de incentivo para la realización del proyecto. El objetivo del presente trabajo es determinar si la inseguridad alimentaria es factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad.

Material y Métodos

Población de estudio

El presente estudio es de tipo transversal analítico que incluyó pacientes diabéticos tipo 2 entre las edades de 18 a 65 años que recibieron atención en el servicio de endocrinología del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad, en el periodo septiembre - diciembre del 2023. La población de estudio fue seleccionada mediante un proceso de muestreo por conveniencia según la llegada al consultorio externo y posterior cumplimiento de los criterios de selección. Cada uno de los pacientes accedieron a participar firmando un consentimiento informado. Este procedimiento fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Para la realización del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat con un intervalo de confianza del 95% con significancia estadística a nivel de $p < 0,05$. Se incluyeron 132 pacientes para el presente estudio²¹.

Determinación de mal control glucémico

Se determinó como una Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) mayor o igual a 7% dentro de los 3 meses previos al momento de la selección del paciente, según la guía "Standards of Care. American Diabetes Association (ADA). 2023", mediante la corroboración del dato presente en la historia clínica de cada paciente.

Determinación de la Inseguridad Alimentaria

Se determinó mediante la realización de la encuesta incluida en la Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria (ELCSA), avalada y estandarizada para países latinoamericanos, posterior a la realización de 8 preguntas de respuesta cerrada (Sí/No), equivalente a 1 punto cada respuesta afirmativa, y estimándose inseguridad alimentaria con puntuación mayor o igual a 1²².

ARTÍCULO ORIGINAL

Determinación de variables intervinientes

El grado de educación se determinó mediante una pregunta directa sobre el último grado de educación cursado al paciente al momento de la entrevista pudiendo ser primaria completa, secundaria completa o estudios superiores completos. El sedentarismo fue determinado mediante pregunta directa sobre la realización de actividad física menor de 30 minutos por día con espacio de 2 días sin actividad, según la guía "Standards of Care. American Diabetes Association (ADA) 2023". La obesidad se determinó como un cálculo del IMC z-score mayor o igual a 30, posterior a la medición del peso y altura con balanza y una cinta métrica²³. La hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica, fueron ambas determinadas según datos de diagnóstico de la historia clínica^{24,25}. Se excluyeron los pacientes que, según datos de historia clínica, se encuentren en tratamiento con glucocorticoides y a aquellos con deterioro cognitivo o problemas de memoria.

Análisis estadísticos

Para analizar la información se contará con el apoyo de una hoja de cálculo de Microsoft Excel y el software estadístico IBM SPSS versión 26. Para la presentación de los resultados usaremos tablas bidimensionales con sus valores absolutos y relativos; y para la variable cuantitativa la media y desviación estándar. Para determinar si la inseguridad alimentaria se asocia a mal control glucémico se empleará la prueba no paramétrica de independencia de criterios utilizando la distribución chi-cuadrado con un nivel de significancia del 5% ($p \leq 0.05$). Se utilizó el estadígrafo Chi-Cuadrado.

Resultados

En la tabla 1 nos muestra que, de los pacientes que si presentan mal control glucémico, el 89,7% (N=78) presenta inseguridad alimentaria. Así mismo, de los pacientes con mal control glucémico, el 13,3% (N=6) no presenta inseguridad

alimentaria. La prueba estadística da el alcance suficiente, demostrando que el análisis entre ambas variables resultó en una asociación estadísticamente significativa, ya que el valor de p es menor a 0,05 ($p=0,0000$).

En la tabla 2, se analiza si el mal control glucémico se asocia a las variables intervinientes. La media de edad para los que si presentaban mal control glucémico fue de 57,3 años, mientras que para los que no presentaban mal control glucémico fue de 58 años. Los resultados nos demuestran que hay asociación tanto para con la obesidad ($p= 0,0000$) y el sedentarismo ($p=0,0000$); mas no, para las demás variables como la edad ($p=0,6485$), el sexo ($p=0,1083$), el grado de instrucción ($p=0,1591$), la hipertensión arterial ($p=1544$) y la enfermedad renal crónica ($p=1028$).

La tabla 3, en donde se analiza si para la clasificación de la inseguridad alimentaria existe una asociación con el mal control glucémico, demostrándose que efectivamente hay una asociación estadísticamente significativa con la misma ya que el valor de p es menor a 0,05 ($p=0,0251$).

La inseguridad alimentaria es una condición que siempre ha estado presente sobre todo en relación a ciertas enfermedades que dependen mucho de la alimentación para su control adecuado, como la diabetes mellitus tipo 2 es una de ellas^{11,13,26}.

El presente estudio tuvo la finalidad de investigar si hay asociación entre la inseguridad alimentaria y el mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2. El porcentaje de relación entre inseguridad alimentaria y diabetes mellitus tipo 2 varía generalmente, son muy pocos los que sobrepasan el 50% ó 60%^{20,27}. En nuestra investigación, se observó que el 65,9% (N=87) de la población total presenta inseguridad alimentaria, un porcentaje elevado a comparación de diversos estudios, en los cuales varía entre el 13,7% al 31%^{15,18,19}. En nuestra realidad nacional, incluso se reportó un 48,1% (N=99)¹⁷. Ya se han encontrado relaciones entre mal control glucémico e inseguridad alimentaria con alta significancia estadística²⁸.

Tabla 1. Mal control glucémico asociado a la inseguridad alimentaria en pacientes diabéticos tipo 2.

Inseguridad Alimentaria	Mal Control Glucémico				TOTAL	
	Si	No				
	n	%	n	%	n	%
Si	78	89.7	9	10.3	87	100.0
No	6	13.3	39	86.7	45	100.0
TOTAL	84		48		132	
X ² =	74.66		P =	0.0000		

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Variables Intervinientes asociadas al mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

VARIABLES INTERVINIENTES	Mal Control Glucémico				TOTAL		p valor
	Si	No					
	n	%	n	%	n	%	
Edad							
Prom. ± Desv. Estándar	57.3 ± 8.389		58.0 ± 8.607		0.6485**		
Sexo							
Masculino	30	55.6	24	44.4	54	100.0	0.1083*
Femenino	54	69.2	24	30.8	78	100.0	
Grado de Instrucción							
Primaria	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.1591*
Secundaria	63	60.6	41	39.4	104	100.0	
Superior Técnica / Universitaria	21	75.0	7	25.0	28	100.0	
Hipertensión Arterial							
Si	28	56.0	22	44.0	50	100.0	0.1544*
No	56	68.3	26	31.7	82	100.0	
Enfermedad Renal Crónica							
Si	1	25.0	3	75.0	4	100.0	0.1028*
No	83	64.8	45	35.2	128	100.0	
Obesidad							
Si	56	86.2	9	13.8	65	100.0	0.0000 *
No	28	41.8	39	58.2	67	100.0	
Sedentarismo							
Si	59	86.8	9	13.2	68	100.0	0.0000*
No	25	39.1	39	60.9	64	100.0	
TOTAL	84		48		132		

**Prueba t de Student, *Prueba Chi Cuadrado.

Tabla 3. Clasificación de inseguridad alimentaria asociado al mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

Clasificación de Inseguridad Alimentaria	Mal Control Glucémico				TOTAL	
	Si	No				
	n	%	n	%	n	%
Leve	49	84.5	9	15.5	58	100.0
Moderada	29	100.0	0	0.0	29	100.0
Severa	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL	78		9		87	
X ² =	5.02		P =	0.0251		

ARTÍCULO ORIGINAL

En nuestro estudio resulto en un 89,7% ($p=0.0000$). La edad no suele asociarse con el mal control glucémico, al menos en nuestro medio, ya sea.

En nuestro estudio, se observa que la edad media fue de $57,3 \pm 8.389$ para pacientes con mal control glucémico y, de $58,0 \pm 8.607$ para los pacientes sin mal control glucémico; sin embargo, no se halló significancia estadística ($p=0.6485$), Villena J. et al, en su investigación explica que esta no asociación se puede deber a que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en Perú es mayor en pacientes de 55 a 64 años ($p<0.0001$)²⁹, hallándose asociación directa de la enfermedad con ese rango de edad; no obstante, al ser un rango de edad corto además de la vasta densidad poblacional peruana en esas edades para la enfermedad no permite una distinción estadística significativa con el mal control glucémico.

Respecto al sexo, se encuentra que el sexo femenino es el predominante tanto a nivel general ($N=78$), como en aquellos con mal control glucémico ($N=54$ (69,2%)), sin embargo, no fue suficiente para resultar en una asociación estadística ($p=0.1083$). Este hallazgo encuentra respaldo en la investigación realizada por Gabetta J. et al, quien buscó factores para un mal control glucémico, en el cual aunque el sexo femenino fue igualmente el sexo predominante (70%), concluyó que no hubo asociación estadística entre el mal control glucémico y el sexo ($p=0,8$)³⁰.

En nuestros hallazgos, el grado de instrucción predominante fue la secundaria completa con 104 pacientes (78,7%) por sobre la educación superior completa con solo 28 pacientes (21,3%), de los que tenían secundaria completa, 63 poseían mal control glucémico (60,6%) y de los que tenían educación superior completa 21 poseían mal control glucémico (75%); aun así, no resultó en una asociación estadística ($p=0.1591$). Gabetta J. et al, también incluyó en su investigación el bajo nivel educativo, resultando en una no asociación estadística con el mal control glucémico ($p=0,2$)³⁰. En contraste a lo reportado por Fernández M, et al. quien demostró con significancia estadística que mientras menor sea el nivel educativo, mayor será el mal control glucémico ($p>0.05$)³¹; esta discrepancia puede deberse a la cantidad de muestra para esta variable en específico, siendo de 141 para Fernández M, et al. a diferencia de los 77 para Gabetta J, et al. En nuestra investigación todos los pacientes presentaban algún nivel de educación; sin embargo, solo estuvieron dentro de dos (secundaria completa y educación superior completa), esta diferencia puede influir mucho ya que Fernández M, et al. incluyó 4 categorías de educación (Ninguna, básica, bachiller y superior) incluyéndose pacientes en cada una de esas categorías por lo que la comparación fue más satisfactoria y resultó en una asociación estadística entre ambas variables.

Respecto a las enfermedades crónicas como hipertensión arterial y enfermedad renal crónica; Shaheen M, et al. en su investigación, reportó que de primera instancia había una asociación significativa entre el mal control glucémico y las condiciones crónicas ($p<0,0001$), entre ellas la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica, sin embargo, en el modelo multinomial ajustado, esta asociación cambió resultando en la consecuente no asociación estadística ($p<0,249$)¹⁶. En nuestro

estudio hubo 50 pacientes con el diagnóstico de hipertensión Arterial y 4 pacientes con el diagnóstico de enfermedad renal crónica. Mal control glucémico se encontró en 28 pacientes frente a 22 que no lo poseían para hipertensión arterial ($p=1,544$), y un paciente que tenía mal control glucémico frente a 3 que no, para enfermedad renal crónica ($p=0,1028$), resultando en una no asociación estadística de ninguna de estas enfermedades con un mal control glucémico. En nuestra investigación, este resultado no puede tomarse como concluyente, ya que la poca cantidad de pacientes que padecían de dichas enfermedades, además de ser corta la diferencia entre los pacientes que tenían mal control glucémico con los que no, pudo ser el resultado en dicha comparación estadísticamente insatisfactoria; no pudiéndose comparar con la investigación de Shaheen M, et al. donde la muestra abarcada fue de 1.682 pacientes.

Es bien sabido que la diabetes tipo 2, al ser una enfermedad de carácter metabólico está altamente relacionada con la obesidad y el sedentarismo por ser los algunos de los principales causantes; por lo tanto, nuestro estudio no fue ajeno a esto, observando en los resultados que de 65 pacientes que tenían obesidad, el 86,2% ($N=56$) tenía un mal control glucémico frente al 13,8% ($N=9$) que no lo tenía; así mismo, con el sedentarismo de los 68 pacientes que poseían dicha condición, el 86,8% ($N=59$) tenía mal control glucémico en contraste con el 13,2% ($N=9$) que no lo tenía; todo esto resultando en una asociación estadística altamente significativa ($p=0,0000$) para ambas variables con el mal control glucémico. Esta asociación tiene respaldo en varios estudios como Yosef T, et al. que mostró que hay una asociación entre la obesidad y el mal control glucémico ($AOR = 3,44$, IC 95% [1,44–8,21], $p<0,005$)³². Así mismo, Fekadu G, et al. encontró que un factor altamente asociado a mal control glucémico fue el sedentarismo ($AOR=3,19$, IC 95%=1,05–19,84, $P=0,019$)³³. Del mismo modo, una revisión sistemática y meta-análisis a cargo de Bitew Z, et al. halló que dentro de todas las características involucradas en el estudio, el sedentarismo tenía una asociación estadística con mal control glucémico ($POR = 2.14$, 95% CI: 1.61, 2.84, $P < .001$)³⁴. Igualmente, Walker R, et al. demostró en su investigación que una mayor circunferencia de la cintura ($p<0,001$) y una menor alimentación saludable ($p<0,05$), ambas condiciones tomadas en cuenta como factores determinantes de obesidad, se asociaron significativamente con un mal control glucémico, concluyendo que ambas son vías de alto peso que mediante la inseguridad alimentaria se asocian a un mal control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2²⁸.

En nuestro estudio, según la clasificación de inseguridad alimentaria, pese a que solo hubieron pacientes dentro de los grupos de leve ($N=58$) y moderada ($N=29$), se halló una asociación estadística con el mal control glucémico ($p=0,0251$). Estos resultados, pese a que se hallaron satisfactorios para el objetivo de nuestra investigación, hasta la fecha no se han encontrado estudios con características similares que hagan esta comparación adicional respecto a la clasificación de inseguridad alimentaria y el mal control glucémico; por lo tanto, será de ayuda para que distintos autores tomen como referencia estos resultados, tomando en cuenta el objetivo

principal de hallar la asociación de la inseguridad alimentaria y el mal control glucémico, sobre todo en el medio nacional como en el medio latinoamericano.

La principal limitación al ser un estudio transversal es su imposibilidad para hacer relaciones de causalidad, fundamentalmente por la ambigüedad temporal que surge al medir paralelamente las variables. Así mismo, el hecho de realizar la encuesta posterior a la consulta médica, algunos pacientes se encontraban incómodos al no poder irse de manera inmediata a su hogar, lo cual incurría en respuestas rápidas a las preguntas de la encuesta o estar distraídos al responder y responder lo primero que entendían sobre las preguntas; todo esto pudiendo sesgar alguna información. Otra limitación es que hubo un buen número de pacientes que cumplían con los criterios de selección y eran candidatos ideales al proyecto, sin embargo, optaban por no participar por la ansiedad de abandonar rápido el hospital o por persuasión del acompañante que se encontraba con ellos. Por último, el hecho de realizar un muestreo por conveniencia significa un sesgo de selección y por ello, que no se demuestre completamente que la muestra involucrada sea del todo representativa con nuestro estudio^{35,36}.

En conclusión, en este estudio de tipo transversal analítico, la inseguridad alimentaria es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud de la Red Asistencial La Libertad.

Referencias

- American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers*. Clin Diabetes. 2023; 41(1): 4-31.
- Carrillo M, Bernabe A. *Diabetes Mellitus tipo 2 en Perú: Una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general*. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2019; 36(1): 26-36. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v36n1/a05v36n1.pdf>
- Villena J. *Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú*. 2016; 55(4): 173-181. <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/21/47>
- Federation ID. *Atlas de la Diabetes de la FID*. 2019; 1-180 p. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
- Alva AD, Aguirre W, Alva CA, García JA, Zapana AA. *Factores asociados a la alteración de la glicemia basal en el primer control posterior a una hospitalización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. Horiz Médico. 2018; 18(2): 32-40. <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v18n2/a06v18n2.pdf>
- Kolaric V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančić V. *Chronic complications of diabetes and quality of life*. Acta Clin Croat. 2022; 61(3): 520-527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10364111/pdf/acc-61-520.pdf>
- Haghighatpanah M, Sasan A, Nejad M, Haghighatpanah M, Thunga G, Mallayasamy S. *Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications*. Osong Public Heal Res Perspect. 2018; 9(4): 167-174. <https://ophrp.org/journal/view.php?doi=10.24171/j.phrp.2018.9.4.05>
- FAO, FIDA, PMA, OPS, UNICEF. *Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional - América Latina y el Caribe 2022 [Internet]*. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO), Fondo Internacional de Desarrollo Agrícola (FIDA), Programa Mundial de Alimentos (PMA), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Infancia F de las NU para la, (UNICEF), editors. 2022; 1-158 p. <https://www.fao.org/3/cc3859es/cc3859es.pdf>
- Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social (MIDIS), Programa Mundial de Alimentos (WFP). *Mapa de Vulnerabilidad a la Inseguridad Alimentaria ante la Recurrencia de Fenómenos de Origen Natural, 2018 [Internet]*. (MIDIS) M de D e IS, Programa Mundial de Alimentos (WFP), editors. Lima, Perú; 2019. 1-198 p. https://sigrid.cenepred.gob.pe/sigridv3/storage/biblioteca/10166_mapa-de-vulnerabilidad-a-la-inseguridad-alimentaria-ante-la-recurrencia-de-fenomenos-de-origen-natural.pdf
- Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social (MIDIS), (WFP) PM de A, Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego (MIDAGRI). *Perú: Evaluación de la Seguridad Alimentaria ante Emergencias (ESAE), 2021*. (MIDIS) M de D e IS, (WFP) PM de A, (MIDAGRI) M de DA y R, editors. 2022; 1-34 p. <https://evidencia.midis.gob.pe/wp-content/uploads/2023/02/Documento-ESAE-2023.pdf>
- Fernandes SG, Rodrigues AM, Nunes C, Santos O, Gregório MJ, de Sousa RD, et al. *Food insecurity in older adults: Results from the epidemiology of chronic diseases cohort study 3*. Front Med. 2018; 5(203): 1-12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00203/full>
- Dong T, Harris K, Freedman D, Janus S, Griggs S, Iyer Y, et al. *Food insecurity and atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults with diabetes*. Nutrition. 2023; 106: 1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111865>
- Jih J, Stijacic-Cenzer I, Seligman HK, Boscardin WJ, Nguyen TT, Ritchie CS. *Chronic disease burden predicts food insecurity among older adults*. Public Health Nutr. 2018; 21(9): 1737-1742. <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/chronic-disease-burden-predicts-food-insecurity-among-older-adults/2934CC12EDB29A49656C1C055575274D>
- Holben DH, Brown KA, Shubrook JH. *Food insecurity is associated with poorer glycemic control in patients receiving free versus fee-based care*. Clin Diabetes. 2019; 37(1): 44-48. <https://clinical.diabetesjournals.org/content/37/1/44>
- Walker RJ, Garacci E, Ozieh M, Egede LE. *Food Insecurity and Glycemic Control in Individuals with Diagnosed and Undiagnosed Diabetes in the United States*. Prim Care Diabetes. 2022; 15(5): 813-818. [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(21\)00078-4/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(21)00078-4/fulltext)
- Shaheen M, Kibe LW, Schrode KM. *Dietary quality, food security and glycemic control among adults with diabetes*. Clin Nutr ESPEN. 2022; 46: 336-342. [https://clinicalnutrition.espen.com/article/S2405-4577\(21\)01063-9/fulltext](https://clinicalnutrition.espen.com/article/S2405-4577(21)01063-9/fulltext)
- Arenas M, Rivero B. *Asociación entre la inseguridad alimentaria y las dimensiones de la elección de alimentos en pacientes diabéticos de un centro especializado del seguro social en salud: análisis exploratorio*. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC); 2017. <http://hdl.handle.net/10757/622687>
- Casagrande SS, Bullard KM, Siegel KR, Lawrence JM. *Food insecurity, diet quality, and suboptimal diabetes management among US adults with diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022; 10(5): 1-11. <https://drc.bmj.com/content/10/5/e003033>
- Berkowitz SA, Karter AJ, Corbie-Smith G, Seligman HK, Ackroyd SA, Barnard LS, et al. *Food insecurity, food “deserts,” and glycemic control in patients with diabetes: A longitudinal analysis*. Diabetes Care. 2018; 41: 1188-1195. <https://care.diabetesjournals.org/content/41/6/1188.long>
- Nsimbo KBA, Erumeda N, Pretorius D, Africa S, Nsimbo K. *Food insecurity and its impact on glycaemic control in diabetic patients attending Jabulani Dumani community health centre, Gauteng province, South Africa*. African J Prim Care Fam Med. 2021; 13(1): 1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182565/pdf/PHCFM-13-2906.pdf>
- Machin D, Campbell MJ, Beng S, Huey S. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 2009; 1-264. http://196.188.170.250:8080/jspui/bitstream/123456789/3222/1/David%20Machin_et_al_-_Sample_size_tables_for_clinical_studies-Wiley-Blackwell%282009%29.pdf
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura F. *Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria (ELCSA): Manual de uso y aplicación*. Roma; 2012; 1-78. Available from: <https://www.fao.org/3/i3065s/i3065s.pdf>
- Moreno G. M. *Definición y clasificación de la obesidad*. Rev Médica Clínica Las Condes. 2012; 23(2): 124-128. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
- Gorostidi M, Gijón-conde T, Sierra A De, Rodilla E. *Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022*. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Hipertens y riesgo Vasc. 2022; 39: 174-194. <https://doi.org/10.1016/j.hiptert.2022.09.002>
- García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. *Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica*. Nefrología. 2021; 1-31. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699521001612>

ARTÍCULO ORIGINAL

26. Walker R, Williams J, Egede L. Pathways between food insecurity and glycemic control in individuals with type 2 diabetes. *Public Health Nutr.* 2018; 21(17): 3237-3244. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-019-05427-3>
27. Robbiati C, Armando A, da Conceição N. et al. Asociación entre la diabetes y la inseguridad alimentaria en un entorno urbano de Angola: Un estudio de casos y controles. *Sci Rep.* 2022; 12: 1084. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04888-7>
28. Walker R, Amjad R, Egede L. Direct and Indirect Pathways between Food Insecurity and Glycemic Control in Adults with Diabetes. *Diabetes.* 2023; 72 (Supplement 1): 611- P. <https://doi.org/10.2337/db23-611-P>
29. Villena J, Manrique H, Pretell . Diabetes Mellitus en el Perú: Impacto sobre la salud. Recomendaciones para prevención y atención integral. En: Villena J, coordinador. Lima, Perú. 2022; 1-45. <https://anmperu.org.pe/sites/default/files/4.%20Rev%20Diabetes%20Mellitus%20ANM.pdf>
30. Gabetta J, Amarilla A, Rivelli R, et al. Control glucémico de pacientes diabéticos en dos Unidades de Salud Familiar, Paraguay, 2018. Estudio piloto. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* marzo 2019; 6(1): 21-30. <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v6n1/2312-3893-spmi-6-01-21.pdf>
31. Fernández M, Fernández A. Relación del nivel de instrucción educativa con el control glicémico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del hospital Alberto Correa Cornejo de enero a diciembre de 2017. PFR. [citado 18 de diciembre de 2023]. 2018 noviembre 28; 3(3). <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/14>
32. Yosef T, Nureye D, Tekalign E. Poor Glycemic Control and Its Contributing Factors Among Type 2 Diabetes Patients at Adama Hospital Medical College in East Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 3273-3280. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S321756>
33. Fekadu G, Bula K, Bayisa G, Turi E, Tolossa T, Kasaye HK. Challenges And Factors Associated With Poor Glycemic Control Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients At Nekemte Referral Hospital, Western Ethiopia. *J Multidiscip Healthc.* 2019; 12: 963-974. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S232691>
34. Bitew Z, Alemu A, Jember D, et al. Prevalence of Glycemic Control and Factors Associated With Poor Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-analysis. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing.* 2023; 60. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00469580231155716>
35. Rodríguez M, Mendivelso F. Diseño de investigación de corte transversal. *Rev Médica Sanitas.* 2018; 21(3): 141-147. <https://doi.org/10.26852/01234250.20>
36. Cvetkovic-Vega A, Maguiña J, Soto A, Lama-Valdivia J, Correa-López L. Estudios transversales. *Rev la Fac Med Humana.* 2021; 21(1): 179-185. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v21n1/2308-0531-rfmh-21-01-179.pdf>

Diabetes tipo 1 y epigenética: Rol de la vitamina D y la microbiota

Francisca Salas P¹, Francisco Pérez B².

Type 1 diabetes and epigenetics: Role of vitamin D and microbiota

Resumen: La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual se genera destrucción de las células β pancreáticas por acción del sistema inmune. En las últimas tres décadas se ha producido un importante aumento de la incidencia de la enfermedad, fenómeno que no puede ser explicado sólo a través de la susceptibilidad genética. Durante el último tiempo se ha planteado que diversos estímulos ambientales podrían gatillar este aumento en la incidencia, a través de alteraciones epigenéticas. Además se ha observado una disminución en la abundancia de bacterias productoras de butirato en niños con DM1. El butirato es un ácido graso de cadena corta que tiene efectos anti-inflamatorios y se ha propuesto un rol en la modulación epigenética. Por otra parte, la vitamina D también ejerce roles inmunomoduladores y anti-inflamatorios se ha descrito universalmente su deficiencia en DM1. Esta revisión analiza la posible relación entre microbiota y vitamina D como potenciales blancos terapéuticos en DM1.

Palabras clave: DM1; Epigenética; Microbiota; Vitamina D.

1. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de O'Higgins. Rancagua. Chile.
2. Laboratorio de Micronutrientes. INTA. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

*Correspondencia:
Francisco Pérez B. / fperez@inta.uchile.cl
El Libano 5524, Macul. Santiago

Abstract: Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease in which pancreatic β -cells are destroyed by the immune system. In the last three decades there has been a significant increase in the incidence of the disease, a phenomenon that cannot be explained by genetic susceptibility alone. Recently, it has been suggested that various environmental stimuli could trigger this increase in incidence by generating epigenetic alterations. At the same time, a decrease in butyrate-producing bacteria has been observed in children with T1D. Butyrate has anti-inflammatory effects and it has been observed that it may play a role in epigenetic modulation. Vitamin D also exerts immuno-modulatory and anti-inflammatory roles and its deficiency has been universally described in T1D. This review examines the possible relationship between microbiota and vitamin D as potential therapeutic targets in T1D.

Keywords: Epigenetics; Microbiota; T1D; Vitamin D.

Recibido: 12-12-2023.
Aceptado: 04-03-2024.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes mellitus tipo1 (DM1)

La DM1 es una enfermedad autoinmune en la cual se genera una destrucción de las células beta (β) pancreáticas por acción del sistema inmune, fenómeno acompañado por el desarrollo de auto-anticuerpos¹. La DM1 puede ser diagnosticada a cualquier edad, sin embargo, la mayor frecuencia ocurre en el grupo de edad sobre los 7 años o cerca de la pubertad². En esta patología las células β pancreáticas son atacadas por células inmunitarias infiltradas en los islotes que reconocen auto-antígenos de células beta. Las células T auto-reactivas activadas se encuentran tanto en circulación como en lesiones del islote, sin embargo, aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual estas células evaden el control de selección clonal, desequilibran la tolerancia central, y periférica, y la regulación inmune^{2,3}. La presentación incorrecta de auto-antígenos por las células presentadoras de antígenos producto de una baja afinidad de antígenos nativos puede condicionar que las células T escapen de la supresión tímica. Además, la disminución en la tolerancia central, opera sobre la célula β pancreática generando neoantígenos y eludiendo la tolerancia central⁴. También debe agregarse a este escenario la inflamación local circundante a los islotes de Langerhans, que puede alterar el proteoma y el transcriptoma de células β pancreáticas alterando el repertorio de auto-antígenos⁵.

Epidemiología de DM1

Durante las últimas décadas se ha observado un aumento mundial en la incidencia de la DM1 y una gran variación geográfica⁶. Por ejemplo, la DM1 es bastante frecuente en Finlandia (>60/100.000) y Sardinia (40/100.000)⁷. Lo que contrasta con lo observado en China, India y Venezuela donde la patología es poco común (0,1/100.000 aproximadamente). En Finlandia, Alemania y Noruega se ha observado un aumento anual en la incidencia de 2,4%, 2,6% y 3,3%, respectivamente⁸. Por otro lado, se ha observado que la incidencia de la DM1 varía de acuerdo a los cambios estacionales y el mes de nacimiento, diagnosticándose más casos en otoño e invierno⁸. Aún se desconocen los mecanismos subyacentes a estas diferencias en la incidencia geográfica y el aumento en las tasas de incidencia de la DM1, pero se han atribuido a influencias ambientales, entre las cuales se puede destacar la dieta, vitamina D, infecciones virales, factores perinatales, entre otros. En Chile, todos los estudios han ido mostrando paulatinamente un incremento sostenido en la incidencia, desde el año 1986 con incrementos que van desde un 2,86/100.000 hab al año en 1986 a un 6,5/100.000 hab. En 2010 y 16,5/100.000 hab al año en 2019^{9,10,11,12}.

Genética y DM1

La DM1 es un desorden poligénico. Hasta la fecha se han identificado alrededor de 40 loci de susceptibilidad¹³. La región HLA en el cromosoma 6 contribuye a casi la mitad de la susceptibilidad genética que aumenta el riesgo de DM1¹⁴. Se han descrito una serie de haplotipos de riesgo fuertemente asociados a DM1 tales como los haplotipos DRB1*0401-DQB1*0302 y DRB1*0301-DQB1*0201 que confieren mayor

susceptibilidad, y DRB1*1501 y DQA1*0102-DQB1*0602 que confieren resistencia a la patología¹⁵. Otros genes no HLA también se han asociado a una mayor susceptibilidad como el gen PTPN22, que codifica una proteína tirosin-fosfatasa linfoide (LYP) y el gen CTLA4, que codifica para la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, todos descritos también en otras enfermedades de origen autoinmune como la artritis reumatoide, enfermedad celiaca y lupus eritematoso¹⁶. La mayoría de los loci asociados al riesgo de DM1 están involucrados en la respuesta inmune, de esta forma una mayor susceptibilidad genética se encuentra involucrada en una respuesta inmune alterada y una disminución de la tolerancia periférica.

Ambiente y DM1

El componente ambiental como gatillador de la DM1 ha sido ampliamente estudiado tanto desde el punto de vista ecológico, como con estudios de intervención en modelos animales. Ciertos tipos de infecciones virales han sido clásicamente relacionados a nuevos diagnósticos de DM1, entre ellos se encuentra el virus Coxsackie B4, citomegalovirus (CMV), parvovirus, entre otros^{17,18,19,20}. En Chile también se ha estudiado este tipo de asociaciones con CMV, sin encontrar evidencia de asociación relevante²¹. Otros factores ambientales asociados a DM1 han sido algunos elementos de la dieta como la exposición temprana a la proteína de leche de vaca (ASB), lo que ha generado cierto grado de controversia^{22,23}. En Chile, se ha analizado este tipo de asociaciones con lactancia materna efectiva y exposición precoz a leche de vaca con resultados que apoyan este tipo de asociación con una mayor incidencia de la enfermedad^{24,25}. Finalmente, en los últimos años se ha visto un creciente interés por la microbiota intestinal y por el estatus de vitamina D como elementos reguladores de la respuesta inmune en pacientes con DM1, impactando en la incidencia de esta condición^{26,27}.

Epigenética y DM1

La tasa de concordancia entre mellizos monocigóticos varía ampliamente en la DM1, entre 13-67.7%²⁸. La susceptibilidad genética no logra explicar por sí sola el aumento en la incidencia de la DM1, por ejemplo, el genotipo heterocigoto HLA DR3/DR4 tiene un alto riesgo de desarrollar DM1, sin embargo, la mayoría de los portadores de este genotipo no desarrolla la enfermedad²⁹. Estos hechos abren una puerta al control epigenético de la enfermedad. Esta última nos muestra como los factores o estímulos medio ambientales pueden alterar la expresión génica produciendo diferentes fenotipos a través de mecanismos que no alteran la secuencia de ADN, pero que pueden ser heredados³⁰. Los diferentes mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, los microRNAs y la modificación de histonas.

Metilación del DNA: La metilación del ADN es un fenómeno epigenético que modifica la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN, los cuales son heredables permitiendo la adaptación al medio ambiente. Es un fenómeno fisiológico importante en la regulación de la expresión de los genes en mamíferos, principalmente durante la embriogénesis, y es de vital

importancia para mantener el silenciamiento genético con el fin de regular la expresión de los genes, y asegurar un desarrollo normal del ser humano³¹. Estudios en diabetes han mostrado en monocitos CD14+ de mellizos monocigóticos discordantes para DM1, 132 islas CpG asociadas significativamente con la condición de diabetes³². Además, se observó que la diferencias en el patrón de metilación asociado a DM1 se encontró en sujetos positivos para autoanticuerpos de islotes muchos años antes del diagnóstico clínico, lo cual indicaría que estas alteraciones surgen de forma temprana en el transcurso de la enfermedad. Otro estudio mostró que los pacientes con DM1 presentaban hipometilación de 3 islas CpG del promotor de gen de insulina en comparación a los controles³³, alteración que podría ser predictiva de DM1. Por otra parte, un estudio prospectivo reveló que el patrón de metilación de 16 sitios CpG se correlacionó con el tiempo de inicio de nefropatías³⁴. En Chile, los datos han mostrado un perfil global de metilación distinto entre pacientes con DM1 y sujetos sanos³⁵ y un cambio de expresión en la metilación del promotor del gen de TNF α en DM1 comparado al de controles³⁶.

Micro-ARNs: Los microARNs (miARNs) son moléculas de ARN no-codificante de una hebra, compuestos por 20-24 nucleótidos. Estos regulan la expresión génica a través de diferentes mecanismos tanto a nivel traduccional como post-traduccional. Los miARNs son importantes reguladores de la expresión de los ARNs mensajeros (ARNm) y tienen múltiples blancos, jugando un papel fundamental en la regulación de muchos procesos biológicos³⁷. La expresión anormal de los miARNs se ha descrito en cáncer, desordenes metabólicos, diabetes, entre otros^{38,39}. En Chile, se ha demostrado que varios miARNs se expresan diferencialmente en condiciones variables de glucosa y de autoinmunidad^{40,41}.

Modificación de histonas: Las histonas son proteínas críticas en el empaquetamiento del ADN. La modificación de histonas produce cambios conformacionales en la estructura de la cromatina que alteran la accesibilidad de factores de transcripción al ADN. Los residuos en los tallos N-terminales de lisina, arginina y serina de las histonas del nucleosoma son modificadas post-traduccionalmente por acetilación, metilación, ubiquitinización o fosforilación⁴². Estas modificaciones alteran la interacción entre histonas, ADN y proteínas nucleares alterando la expresión génica. La modificación de histonas mejor caracterizada es la acetilación de lisina, esta modificación evita la unión del grupo amino con el ADN, lo cual permite la descompactación de la cromatina y que los factores de transcripción accedan al ADN, mientras que la desacetilación en el extremo terminal de la lisina genera silenciamiento génico⁴³. La acetilación es regulada por enzimas llamadas histona acetil transferasas (HAT) que agregan un grupo acetilo a los tallos de histonas. Por otra parte, existen las enzimas histona deaciltransferasas (HDACs), las cuales se encargan de remover el grupo acetilo. En humanos existen 18 HDACs y para que este proceso se lleve a cabo es necesaria la interacción con MBDs (proteína con unión a metil CpG), para la desacetilación de histonas⁴⁴. Otra modificación de histonas, es la metilación en tallos de residuos de arginina o lisina la cual es regulada por histonas

metiltransferasas. La metilación de la histona H3 en H3K4, H3K36 y H3K79 (H3K4me2, H3K36me2/3 y H3K79me2) se asocia a una mayor expresión génica, mientras que la metilación en H3K9me2/3, H3K27me3 and H4K20me2/3 se relaciona con silenciamiento génico⁴⁵. Un estudio sobre patrones de metilación de la histona H3K9me2 en linfocitos y monocitos periféricos de DM1, mostró un aumento significativo de esta modificación en diferentes genes del alto riesgo para DM1 incluyendo CTLA4^{46,47,48}. Se ha observado una disminución en la expresión de HDAC en células mononucleares de pacientes con DM1^{49,50,51}. La hiperglicemia altera la metilación de histonas, como por ejemplo la metilación de histonas en el promotor del gen NFkB-p65, es resultado de una hiperglicemia previa. Por lo tanto, la modificación de histonas juega un papel importante en la diabetes.

Vitamina D y DM1

Desde 1985 la localización del receptor de vitamina D (VDR) en otros tejidos tales como linfocitos, macrófagos y células del islote pancreático han permitido una fructífera área del conocimiento en relación al rol de la vitamina D en ámbitos como las respuesta inmune⁵². La descripción particular del VDR en macrófagos y linfocitos suscita un importante interés en torno a describir el posible papel de la vitamina D y su receptor en el sistema inmune humano⁵³. En este sentido, un importante avance en esta área se ha logrado establecer a partir de ciertos modelos animales deficientes en vitamina D, los cuales suelen mostrar variabilidad en la respuesta a hipersensibilidad, respuesta que es corregida cuando se suministra el complejo activo de la vitamina D (1, 25 dihidroxivitamina D3). Estos hallazgos indicaron por primera vez la existencia de un posible nexo entre la vitamina D y el sistema inmune. El estudio en modelos animales autoinmunes ha revelado también, una importante información respecto al rol de vitamina D en patologías de autoagresión^{54,55}. En ratones con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), la deficiencia de vitamina D acelera la aparición de síntomas y aumenta la severidad de la enfermedad. Es conocido el rol de la citoquina IL-10 en el IBD, el modelo animal deficiente para IL-10 es capaz de corregir en parte la severidad de su enfermedad con la administración de vitamina D⁵⁶. En diabetes, el modelo más utilizado ha sido el ratón NOD, y los estudios han demostrado que cepas carentes de vitamina D incrementan notablemente la incidencia de DM1. La administración controlada de vitamina D, es capaz de reducir la incidencia (del orden del 30-40%) y disminuir la aparición de lesiones severas propias de la enfermedad⁵⁷. La acción de la vitamina D como inmunosupresor parece ser específica y no interviene con la capacidad del huésped para actuar defensivamente frente a una infección oportunista, esto debido a que no actúa sobre células B, ya que ellas no poseen cantidades apreciables de VDR^{58,59}.

Microbiota y DM1

La microbiota intestinal puede ejercer un efector protector frente al desarrollo de la DM1⁶⁰. El sistema inmune ha desarrollado diversos mecanismos para detectar, defenderse e incluso destruir

ARTÍCULO DE REVISIÓN

los microorganismos perjudiciales para el organismo, entre los cuales se incluyen los péptidos antimicrobianos naturales y las proteínas que atacan a las bacterias alterando su membrana celular^{61,62}. Un estudio en DM1 centró su atención en un subtipo de péptidos antimicrobianos, las catelicidinas, que además de su función protectora también han mostrado capacidad inmunorreguladora en varias enfermedades autoinmunes⁶³.

La microbiota intestinal en niños con DM1 es diferente a la de los niños sanos, lo que abre la puerta al desarrollo de estrategias para controlar el avance de la enfermedad mediante la modificación de la flora intestinal. Incluso se ha llegado a plantear que algunas bacterias intestinales tienen relación con el grado de control glicémico de los pacientes. Una investigación realizada en niños con DM1 y niños sanos pareados por edad y similitud dietaria mostró que la flora intestinal de ambos grupos es diferente. Además, la cantidad de bacterias esenciales para mantener la integridad intestinal fue significativamente menor en los niños con DM1. Esta investigación en humanos y los hallazgos en ratones podría sugerir que el desarrollo de la DM1 estaría directamente relacionado a la modulación de la microbiota^{64,65}.

Vitamina D, Microbiota Intestinal y DM1

Algunos estudios han sugerido que los niveles de vitamina D circulantes pueden tener influencia sobre el perfil de la microbiota intestinal. Si bien ya se conocía la relación entre la vitamina D y la homeostasis del sistema inmunológico, algunos estudios han hecho énfasis en que esta relación pasaría a través de las interacciones con la microbiota intestinal⁶⁶. La mucosa intestinal de pacientes con DM1 presenta anomalías en el perfil inflamatorio y estas están relacionadas con la microbiota. Si bien los mecanismos subyacentes a esta relación son complejos, la vitamina D podría estar directamente involucrada en su control y regulación⁶⁷. Al respecto, modelos murinos como el NOD han demostrado que una dosis de 800 UI/día fue acompañada de una expansión de células T reguladoras y que esta terapia, en un modelo autoinmune con DM1 fue acompañado también por una modificación de la microbiota intestinal⁶⁸. Este tipo de regulación ya ha sido observado en otras patologías autoinmunes⁶⁹ y abre una puerta importante que puede ser aplicada en la DM1. Una reciente revisión en DM1 y microbiota concluye que los perfiles del microbioma intestinal de los pacientes con T1D difiere con controles sanos y que los pacientes con DM1 pueden sufrir alteraciones intestinales, cambios en la diversidad bacteriana, inflamación y mal control metabólico⁷⁰. Todos estos componentes se han relacionado directa o indirectamente a la vitamina D, por lo que un estudio acabado entre genómica microbiana, estatus glicémico, productos del microbioma (ej. ácidos grasos de cadena corta como el butirato) e inflamación se hacen cada día más necesarios, con el objetivo de dilucidar si la vitamina D realmente podría ser una molécula clave en este puzzle, a través de la regulación de los mecanismos epigenéticos.

Referencias

1. Rodríguez-Calvo T, et al. β -Cell mass versus function in type 1 diabetes

2. Narsale A, et al. Memory T Cells in Type 1 Diabetes: The Devil is in the Detail. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(8): 61.
3. Walker LS, et al. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2016; 183(1): 16-29.
4. Coppieters KT, et al. Trials in type 1 diabetes: Antigen-specific therapies. *Clin Immunol.* 2013; 149(3): 345-55.
5. Størling J, et al. Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis. *Genes (Basel).* 2017; 16: 8(2). pii: E72.
6. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 857-866.
7. Soltész G, et al. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes.* 2007 (Suppl 6): 6-14.
8. Moltchanova EV, et al. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009; 26(7): 673-678.
9. Carrasco E, et al. One of the lowest validated incidence rates of insulin dependent diabetes mellitus in the Americas: Santiago, Chile. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 34(Suppl): S153- S157.
10. Carrasco E, et al. Type 1 diabetes mellitus incidence in Santiago, Chile. Analysis by counties in the period 2000-2004. *Rev Med Chil.* 2006; 134(10): 1258-1264.
11. Carrasco E, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22(1): 34-37.
12. Tampe I, Garfias C, Borzutzky A, Slaibe L, García H. Incidence of type 1 diabetes in Chilean children between 2006 and 2021: Significant increase during the COVID-19 pandemic. *Acta Diabetologica.* 2023 aug 14. doi: 10.1007/s00592-023-02163-3.
13. Pociot F, et al. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2331-2339.
14. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 101-112.
15. Rojas-Villarraga A, et al. HLA-Class II in Latin American patients with type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 666-673.
16. Steck AK, et al. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 201; 57(2): 176-185.
17. Hober D, et al. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: Queries and answers. *Curr Opin Infect Dis.* 2013; 26(3): 263-269.
18. Alidjinnou EK, et al. Enterovirus persistence as a mechanism in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014; 18(100): 273-282.
19. Coppieters KT, et al. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS.* 2012; 120(12): 941-949.
20. Craig ME, et al. Viruses and type 1 diabetes: A new look at an old story. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14(3): 149-158.
21. Santos JL, et al. Associations between HLA-DQB1 high-risk alleles and type I diabetes do not depend on cytomegalovirus antibody status at onset: A case-parent study conducted in Chile. *Immunol Cell Biol.* 2000; 78(3): 259-263.
22. Virtanen SM. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016 (Suppl 22): 49-55.
23. Serena G, et al. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2015; 7(9): 7143-7162.
24. Perez-Bravo F, et al. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med.* 1996; 74(2): 105-109.
25. Pérez-Bravo F, et al. Duration of breast feeding and bovine serum albumin antibody levels in type 1 diabetes: A case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4(4): 157-161.
26. Endesfelder D, et al. Gut Immunity and type 1 Diabetes: A Mélange of Microbes, Diet, and Host Interactions?. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(7): 60.
27. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108(2): 201-209.
28. Xiang Z, et al. The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins. *J Autoimmun.* 2017; pii: S0896-8411(17)30241-X. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.003.
29. Stankov K, et al. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics.* 2013; 132(6): 1112-1122.
30. Picascia A, et al. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol.* 2015; 157(1): 1-15.
31. Ambrosi C, et al. Dynamics and Context-Dependent Roles of DNA Methylation. *J Mol Biol.* 2017; 429(10): 1459-1475.

32. Paul DS, et al. Increased DNA methylation variability in type 1 diabetes across three immune effector cell types. *Nat Commun.* 2016; 29(7): 13555.
33. Elboudwarej E, et al. Hypomethylation within gene promoter regions and type 1 diabetes in discordant monozygotic twins. *J Autoimmun.* 2016; 68: 23-29.
34. Rakyan VK, et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet.* 2011; 7(9): e1002300.
35. Arroyo-Jousse V, et al. Global DNA methylation and homocysteine levels are lower in type 1 diabetes patients. *Rev Med Chil.* 2015; 143(5): 562-568.
36. Arroyo-Jousse V, et al. Epigenetics in type 1 diabetes: TNFa gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *Br J Nutr.* 2016; 116(11): 1861-1868.
37. Ventriglia G, et al. MicroRNAs: Novel Players in the Dialogue between Pancreatic Islets and Immune System in Autoimmune Diabetes. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 749734.
38. Isaacs SR, et al. MicroRNAs in type 1 Diabetes: Complex Interregulation of the Immune System, β Cell Function and Viral Infections. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12): 133.
39. Zheng Y, et al. miRNAs: Novel regulators of autoimmunity-mediated pancreatic β -cell destruction in type 1 diabetes. *Cell Mol Immunol.* 2017; 14(6): 488-496.
40. Salas-Pérez F, et al. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. *Immunobiology.* 2013; 218(5): 733-737.
41. Estrella S, et al. Expression of miR-22 and miR-150 in type 1 diabetes mellitus: Possible relationship with autoimmunity and clinical characteristics. *Med Clin.* 2016; 47(6): 245-247.
42. Sleiman SF, et al. Putting the 'HAT' back on survival signalling: The promises and challenges of HDAC inhibition in the treatment of neurological conditions. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009; 18: 573-584.
43. Yost JM, et al. Targets in epigenetics: Inhibiting the methyl writers of the histone code. *Curr Chem Genomics.* 2011; 5(Suppl 1): 72-84.
44. Roche J, Bertrand P. Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2016; 121: 451-483.
45. Boros J, et al. Polycomb repressive complex 2 and H3K27me3 cooperate with H3K9 methylation to maintain heterochromatin protein 1a at chromatin. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(19): 3662-3674.
46. Wang Z, et al. Epigenetic Alterations in Cellular Immunity: New Insights into Autoimmune Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 41(2): 645-660.
47. Miao F, et al. Profiles of epigenetic histone post-translational modifications at type 1 diabetes susceptible genes. *J Biol Chem.* 2012; 287(20): 16335-16345.
48. Miao F, et al. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: An epigenetic study in diabetes. *Diabetes.* 2008; 57(12): 3189-3198.
49. Miao F, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(5): 1748-1762.
50. Gray SG, et al. Role of histone and transcription factor acetylation in diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(5): 416-433.
51. Al-Haddad R, et al. Epigenetic changes in diabetes. *Neurosci Lett.* 2016; 20(625): 64-69.
52. De Luca H, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15: 2579-2585.
53. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular action of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998; 78: 1193-1231.
54. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25 dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr.* 1999; 129: 1966-1971.
55. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr.* 1998; 128: 68-72.
56. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BC. 1,25 dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* 2000; 130: 2648-2652.
57. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D. *Diabetologia.* 1994; 37: 552-558.
58. Cantorna MT, Hullet DA, Redaelli C, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D prolong grafts survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation.* 1998; 66: 828-831.
59. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 dihydroxyvitamin D is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol.* 1998; 160: 5314-5319.
60. Nielsen DS, et al. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Lett.* 2014; 588: 4234-4243.
61. Mejia-León ME, et al. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients.* 2015; 7: 9171-9184.
62. Chen J, et al. Dysbiosis causes by vitamin D receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol.* 2015; 8: 618-626.
63. Maffei C, et al. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes. *Diab Metab Res Rev.* 2016; 32(7): 700-709.
64. Murri M, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Medicine.* 2013; 11: 46.
65. Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Urda-Cardona A, Tinahones FJ, Fernández-García JC, Queipo-Ortuño MI. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children with type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2018; 41(11): 2385-2395.
66. Rabbone I, Traversi D, Scaiola G, Vallini C, Carletto G, Masante I, Durazzo M, Collo A, Belci P, Ferro A, Cadario F, Savastio S, Carrera D, Cerutti F, Siliquini R. *Acta Diabetol.* 2020; 57(11): 1337-1349.
67. Pellegrini S, et al. Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1468-1477.
68. Martens PJ, Centelles-Lodeiro J, Ellis D, Cook DP, Sassi G, Verlinden L, Verstuyf A, Raes J, Mathieu C, Gysemans C. High Serum Vitamin D Concentrations, Induced via Diet, Trigger Immune and Intestinal Microbiota Alterations Leading to Type 1 Diabetes Protection in NOD Mice. *Front Immunol.* 2022; 13: 902678.
69. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun, J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 362.
70. Abuqwider J, Corrado A, Scidà G, Lupoli R, Costabile G, Mauriello G, Bozzetto L. Gut microbiome and blood glucose control in type 1 diabetes: A systematic review. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1265696.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rol de la microbiota intestinal y el estroboloma en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Constanza Inostroza^{1#}, Felipe Barcasa^{1#}, Paz Martínez^{1,2}, Francisca Salas-Pérez¹.

Role of gut microbiota and the estrobolome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Resumen: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno frecuente en mujeres en edad fértil que se caracteriza por el exceso de andrógenos, oligo/anoovulación y/o la presencia de morfología de ovarios poliquísticos. La patogénesis del SOP no se ha dilucidado y se ha propuesto que la microbiota intestinal puede desempeñar un rol clave en este síndrome, debido al impacto de la microbiota en el metabolismo de los lípidos, la glucosa y los esteroides. El principal objetivo de esta revisión es dilucidar la función de la microbiota intestinal y sus metabolitos derivados en la patogénesis del síndrome, así como también, aportar con nuevas ideas para su tratamiento.

Palabras clave: Andrógenos; Metabolitos; Microbiota; Microorganismos.

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in childbearing age women characterized by androgen excess, oligo/anoovulation, and polycystic ovarian morphology. The specific pathogenesis of PCOS has not been elucidated and it has been proposed that gut microbiota may play a key role in PCOS, due to its role on lipid, glucose, and steroid metabolism. The main objective of this review is to elucidate the function of gut microbiota and derived metabolites in the pathogenesis and provide new ideas for treatment.

Keywords: Androgens; Metabolites; Microbiota; Microorganisms.

1. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile.
2. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina Occidente. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia a: Francisca Salas / francisca.salas@uoh.cl

#Autor y coautor, contribuyeron equitativamente.

Recibido: 12-03-2024.
Aceptado: 24-03-2024.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino y metabólico que afecta al 4-20% de las mujeres en edad reproductiva, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados¹. Esta patología se caracteriza por la presencia de hirsutismo, acné, irregularidad menstrual e infertilidad. Las consecuencias a largo plazo incluyen la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y patologías cardiovasculares, perjudicando la calidad de vida de las mujeres^{2,3}. El diagnóstico se basa en la presencia de 2 de los 3 criterios de Rotterdam, que consisten en hiperandrogenismo, oligo/anoovulación y morfología de ovarios poliquísticos⁴. El SOP tiene una patogénesis compleja, aunque la causa exacta es desconocida,

la evidencia sugiere que se relaciona con factores genéticos y ambientales³.

El manejo del SOP está enfocado en mejorar en el estado metabólico y hormonal, a partir de cambios en la dieta, ejercicio y pérdida de peso para prevenir y tratar enfermedades metabólicas⁵. Cuando las intervenciones en el estilo de vida no son suficientes, se recomienda tratamiento farmacológico. Se destacan los anticonceptivos orales combinados (AOC), recomendados como primera línea para alteraciones menstruales y trastornos hiperandrogénicos en mujeres que no buscan fertilidad⁶. Los AOC son combinaciones de dosis bajas de estrógenos y progestágenos, los cuales mayoritariamente contienen etinilestradiol (EE) forma sintética, o valerato de estradiol (E2V), su forma natural⁷. El EE está asociado con la síntesis aumentada de proteínas hepáticas relacionada con los eventos adversos de AOC, por esto, se prefiere el E2V⁸. Por otro lado, los progestágenos muestran actividad anti-androgénica, menos efectos adversos metabólicos y mejora el control del ciclo menstrual⁹. Sin embargo, las actuales guías clínicas no señalan un anticonceptivo por sobre otros, pero se sugiere la utilización de aquellas formulaciones con dosis bajas de estrógenos.

Mecanismos involucrados en el SOP: Microbiota intestinal

Los mecanismos involucrados en el desarrollo del SOP son complejos y aún no se comprenden completamente, dentro de los cuales se encuentran alteraciones en la función ovárica, resistencia a la insulina y en los últimos años se ha descrito una relación entre la microbiota intestinal de pacientes con SOP y la presencia de alteraciones metabólicas¹⁰.

La microbiota se puede definir como el conjunto de microorganismos que viven en el intestino y se ha descrito que contiene más 7.000 cepas, más de 1.000 especies y de a microorganismos particulares¹¹, con preponderancia de familias bacterianas como Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria¹². Por otra parte, la disbiosis se define como una alteración en la composición y función de la microbiota impulsada por un conjunto de factores ambientales relacionados con el huésped, que perturban el ecosistema microbiano hasta un punto que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia¹³. La evidencia sugiere que esta disbiosis de la microbiota intestinal puede ser un factor contribuyente al SOP¹⁴.

Estudios recientes han demostrado que las mujeres con SOP poseen una microbiota intestinal diferente a las mujeres sanas¹⁵, principalmente en relación con la diversidad bacterianas α y β , así como también cambios en las especies Bacteroidetes y Firmicutes, además de la composición general del microbioma¹⁶. Por otra parte, ha sido reportado que la microbiota de estas pacientes se encuentra relacionada con la presencia y desarrollo de resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, inflamación crónica y síndrome metabólico, lo que podría afectar las manifestaciones clínicas del SOP, a través de cambios en los niveles de ácidos grasos de cadena corta, lipopolisacárido (LPS), hormonas sexuales e impactando el eje cerebro-intestino^{17,18}.

En términos más específicos, se ha registrado que existe una disminución en la abundancia de bacterias beneficiosas (*Lactobacilli* y *Bifidobacteria*), un incremento de bacterias patogénicas productoras de LPS, y una disminución de bacterias como *Akkermansia*, las cuales producen ácidos grasos de cadena corta^{19,20,21}. En cuanto al género Bacteroides, se ha evidenciado que las mujeres con SOP tienen mayores niveles de *Escherichia* y *Shigella* y una composición de la microbiota intestinal comparable a la de mujeres con obesidad¹⁸. Además, se ha observado que los niveles de *Prevotellaceae* son significativamente menores en mujeres con SOP en comparación con pacientes controles, con una ausencia total en la mayoría de los pacientes con SOP, lo que además se correlacionó significativamente con el aumento de testosterona y citoquinas proinflamatorias^{22,23}.

Además, la microbiota puede metabolizar los sustratos que ingresan por la dieta para producir metabolitos que pueden actuar en los intestinos o ingresar en la circulación sistémica, impactando en tejidos como los ovarios, el hígado, músculo esquelético, cuyas funciones que se encuentran alteradas en el SOP. En este sentido, ha sido propuesta la teoría DOGMA (*dysbiosis of gut microbiota*), la cual indica que una dieta deficiente puede incrementar la permeabilidad de la mucosa intestinal, lo cual incrementa el paso de LPS al torrente sanguíneo, el cual proviene de bacterias Gram-negativas que pueden causar inflamación y daño a las células^{24,25}. Este fenómeno incrementa la respuesta inmune, lo cual afecta la función del receptor de la insulina, incrementando sus niveles circulantes y a su vez, se aumenta la producción de andrógenos en los ovarios, impactando en la formación normal de los folículos²⁴.

Por otra parte, en estudios de modelos murinos, se ha observado que las ratas expuestas a un exceso de andrógenos durante la gestación poseen una mayor abundancia de bacterias asociadas a la síntesis de hormonas esteroidales²⁶. Además, se ha descrito que, en el modelo de ratas tratadas con letrozol, existen cambios en la microbiota, específicamente se encontró una disminución en los niveles de *Lactobacillus*, *Ruminococcus* y *Clostridium*. Interesantemente, el trasplante con microbiota de animales sanos fue capaz de normalizar los ciclos estrales y disminuyó la síntesis de andrógenos²⁷. Por lo anterior, se evidencia que la disbiosis intestinal en el SOP podría contribuir al desarrollo de hiperandrogenismo, inflamación crónica, resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas asociadas a este trastorno^{14,16}.

Metabolitos producidos por la microbiota

La microbiota intestinal produce múltiples metabolitos que influyen en una gran cantidad de diversos procesos fisiológicos. Pudiendo ser beneficiosos o perjudiciales para el organismo, lo que ha despertado gran interés por la investigación en esta área^{28,29}. Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal se pueden clasificar en 2 grandes grupos, los cuales se describen a continuación:

1. Metabolitos producidos a partir de la dieta: Ácidos grasos de cadena corta (AGCCs).

Dentro los AGCCs se encuentra el acetato, propionato,

ARTÍCULO DE REVISIÓN

butirato, entre otros. Estos metabolitos se generan principalmente mediante la fermentación de carbohidratos que no han sido digeridos en el estómago e intestino delgado, y, en menor medida, a partir de la fermentación de aminoácidos de cadena ramificada²⁹. Una gran parte de los AGCCs son utilizados como fuente de energía, y regulan la composición de la microbiota, así como también la integridad de la barrera intestinal. Los AGCCs restantes pueden transportarse al sistema circulatorio y a otros tejidos como el cerebro, el corazón y los pulmones, regulando la respuesta inmune y la regulación del metabolismo de glucosa, estimulando la producción de Péptido Similar al Glucagón-1 (GLP-1), que regula a su vez la secreción de insulina, manteniendo los niveles de glicemia^{29,30}.

2. Metabolitos generados por el huésped y modificados por la microbiota intestinal: Ácidos biliares secundarios (ABSs)

Los ABSs como el colato o el ursodesoxicolato, entre otros, desempeñan funciones inmunitarias tales como reducir la actividad inmunoestimuladora de las células dendríticas, y la liberación de citoquinas por parte de las células inmunes. También se ha descrito que estos metabolitos facilitan la absorción de lípidos y vitaminas; además de regular la composición de la microbiota intestinal y la motilidad intestinal, entre otras funciones^{29,30}. Además, existen muchos otros metabolitos que participan en la regulación del metabolismo, los cuales se describen brevemente en la tabla 1.

Estroboloma: Una conexión entre el intestino y las hormonas

La microbiota posee muchas funciones que pueden modular el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, incluyendo el metabolismo de ácidos biliares y la fermentación de fibra, mientras otros metabolitos contribuyen a la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina³¹. Además, ha sido reportado que la microbiota puede ejercer sus efectos a nivel local y a distancia, a través de los metabolitos hormonales y sus intermediarios³². Como ha sido mencionado previamente, la disbiosis producida por una mayor proporción Firmicutes/Bacteroidetes ha sido asociado con un mayor incremento en los niveles de bacterias con actividad beta-glucuronidasa (β -glucuronidasa), la cual se encuentra asociada a enzimas bacterianas que influyen el metabolismo de estrógenos³³.

El concepto del "Estroboloma" fue descrito en 2011 y puede ser definido como el conjunto de bacterias entéricas que son capaces de metabolizar el estrógeno, y se cree que puede impactar el metabolismo endógeno del estrógeno, a través de la modulación de la circulación enterohepática, afectando los niveles plasmáticos³⁴. Los estrógenos para ser excretados deben ser conjugados en el hígado a través de reacciones de glucuronidación o sulfonación³⁵. Se ha descrito que la presencia de especies bacterianas del estroboloma puede reconjugar los estrógenos excretados en la bilis y prevenir su eliminación^{35,36}. En este sentido, se han reportado elevados niveles de glucuronidasa fecal la cual se encuentra inversamente asociada con los niveles de estrógeno intestinal³⁷. Por lo que en condiciones de disbiosis del estroboloma, los estrógenos que se encuentran conjugados/inactivados pueden convertirse

en su forma activa, aumentando los niveles de estrógenos en la sangre³⁸.

Además, se ha descrito que la actividad de β -glucuronidasa está modulada por la dieta y la microbiota y desempeña un papel importante en la generación de metabolitos tóxicos y cancerígenos en el intestino, donde una dieta rica en grasas o proteínas se ha asociado a niveles fecales elevados de betaglucuronidasa, mientras que una dieta basada en fibra disminuye la actividad de esta enzima³⁸.

Las especies bacterianas responsables de la desconjugación del complejo estrógeno conjugado son las especies *Clostridia* y *Ruminococcaceae*, que se sabe que influyen en la tumorigénesis mediante el proceso de desconjugación³⁹. En este sentido, Dumesic, et al. sugirieron que las mujeres diagnosticadas de SOP tienen un riesgo 2,7 veces mayor de desarrollar cáncer de endometrio, sin embargo, los mecanismos exactos que incrementan el riesgo de este tipo de cáncer no son del todo claros⁴⁰.

Un estudio de Lagowska demostró que la actividad de la β -glucuronidasa está asociada al metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres obesas y con sobrepeso con SOP⁴¹. Además, se ha informado de que la microbiota intestinal interviene en el metabolismo intestinal y la deglucuronidación de la dihidro testosterona (DHT) y la testosterona, lo que da lugar a niveles libres extremadamente elevados del andrógeno más potente, la DHT, en el contenido colónico de ratones y hombres jóvenes y sanos⁴².

El impacto indirecto de la microbiota en los niveles sistémicos o de estrógenos a través de la modulación del hipotálamo, la hipófisis o las gónadas sigue siendo poco conocido. Aunque se sabe que la producción de ácidos grasos de cadena corta o de neurotransmisores por parte de la microbiota puede influir en estos órganos, aún se desconocen las consecuencias posteriores de esta interacción en los niveles de hormonas esteroideas⁴³.

Oportunidades terapéuticas basadas en la microbiota intestinal

Como se ha descrito previamente, el enfoque actual del tratamiento del SOP consiste en disminuir los síntomas de las pacientes, donde actualmente no existe un tratamiento con un enfoque en la microbiota. A continuación, se describen algunas estrategias que potencialmente pudiesen contribuir al tratamiento del síndrome.

Trasplante fecal de microbiota (TFM): Este tipo de trasplante consiste en el traspaso de microbiota intestinal proveniente de individuos sanos para que puedan colonizar el intestino delgado del paciente⁴⁴. En un estudio realizado en un ratas tratadas con letrozol para simular un modelo de SOP, se observó que el trasplante fecal proveniente de hembras controles fue capaz de reducir los niveles de andrógenos, regularizar el ciclo estral y provocó cambios en la abundancia de especies bacterianas, observándose un incremento en los niveles de *Lactobacillus* y *Clostridium*, acompañado de una disminución en los niveles de *Prevotella*^{45,46}. Por otra parte, un estudio describió el efecto del trasplante fecal proveniente de mujeres con SOP

Tabla 1. Principales metabolitos derivados de la microbiota intestinal y sus efectos.

Grupo	Metabolitos	Células diana	Efectos
Ácidos grasos de cadena corta (AGCCs)	Acetato Propionato Butirato Hexanoato Isoalerato Valerato	Células enteroendocrinas Células epiteliales intestinales Células inmunitarias Neuroglías Neuronas del sistema nervioso central (SNC)	Regulan la integridad de la barrera intestinal Regulan la respuesta inmune sistémica Estimulan la producción GLP-1 Reducen niveles de citoquinas pro-inflamatorias
Triptófano y derivados del Indol	Ácido indol-3-láctico Quinolinato Ácido indol-acético	Células epiteliales intestinales Neuroglías Neuronas del SNC	Deterioro de la función motora Aumento de la neurodegeneración Aumento de la neurotoxicidad
Ácidos biliares secundarios (ABSs)	Colato Hiocolato Desoxicolato Taurohiocolato Ursodesoxicolato	Hepatocitos Células inmunitarias Neuroglías del SNC	Facilitan absorción de lípidos y vitaminas Regulan la composición de la microbiota intestinal Regulan respuesta inmunitaria
Gases	H ₂ S ₂ Dióxido de carbono Óxido nitroso Metano	Células epiteliales intestinales	Regulan la inflamación intestinal Regulan la motilidad intestinal Aumentan flujo sanguíneo a mucosa intestinal
Propionato de imidazol	Propionato de imidazol	Células β pancreáticas	Altera la de imidazol señalización de insulina
Derivados de Colina	Trimetilamina Metilamina Dimetilglicina Dimetilamina	Células epiteliales intestinales Hepatocitos Miocardiocitos	Inhiben la síntesis de ácidos biliares Exacerban la disfunción mitocondrial

Elaboración propia. Adaptado de Swer, et al. (2022), Liu, et al. (2022) y Zhang, et al. (2023).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

o *Bacteroides vulgatus* en ratones tratados con antibióticos, donde se observaron alteraciones en las funciones ováricas, resistencia a la insulina, cambios en el metabolismo de ácidos biliares, menores niveles de interleuquina-22 e infertilidad⁴⁷. Los resultados a la fecha son promisorios, sin embargo, se requieren más estudios para determinar su potencial terapéutico.

Prebióticos: Los prebióticos son aquellas sustancias provenientes de la dieta, principalmente polisacáridos y oligosacáridos no digeribles por las enzimas humanas, pero que sirven como fuente de energía para grupos de bacterias que son beneficiosas para el huésped⁴⁸. Dentro de los prebióticos se encuentran los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos, los cuales son degradados por la microbiota intestinal y alguno de sus productos de degradación son los ácidos grasos de cadena corta, los cuales pueden viajar por el torrente sanguíneo y modular la fermentación bacteriana, disminuyen el apetito y regulan la captación de glucosa posterior a las comidas⁴⁹. En este contexto, un estudio demostró que el consumo de prebióticos en ratones C57BL/6j incrementó los niveles de Bifidobacterias en el colon, acompañado de un incremento en la producción de GLP-1 en las células L, aumentando la sensibilidad a la insulina⁵⁰. Además, se evaluó el efecto del consumo por tres meses de dextrinas resistentes en mujeres con SOP y controles y se encontró que la intervención redujo los niveles de testosterona libre, hirsutismo, perfil lipídico y la glicemia de ayuno⁵¹. Recientemente ha sido descrito que una suplementación por 12 semanas con inulina puede mejorar la obesidad visceral y el estado hormonal y metabólico en mujeres con SOP que presenten sobrepeso y obesidad, sin embargo, los autores indican que esta clase de estudios debe realizarse con un tamaño muestral mayor para poder confirmar estos hallazgos⁵².

Probióticos: Los probióticos son aquellos microorganismos vivos que cuando son administrados en dosis adecuadas, pueden ejercer efectos benéficos en el huésped. En términos generales se incluyen bacterias y levaduras, dentro de los cuales se encuentran las especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Saccharomyces boulardii*, entre otros. Los probióticos deben resistir al ácido gástrico y la bilis para que puedan colonizar el intestino y modificar su ambiente. En el contexto del SOP, se ha descrito que la administración de *Lactobacillus* a ratas tratadas con letrozol, reduce los niveles de testosterona, normaliza los ciclos estrales y la morfología ovárica⁴⁴. Por otra parte, se ha reportado que la suplementación con una mezcla de probióticos como *L. acidophilus*, *L. casei* y *B. bifidum* por 12 semanas, incrementa los niveles de SHBG, la capacidad antioxidante del plasma y disminuye los niveles de testosterona total en suero⁵³. Si bien cada vez existe más evidencia del uso de probióticos, es necesario generar más evidencias para estandarizar las dosis a utilizar para lograr el máximo beneficio en el metabolismo.

Conclusión

La microbiota intestinal tiene un rol importante en el metabolismo energético y está directamente relacionada con el SOP. Se han descrito ciertos géneros bacterianos asociados

al desarrollo del SOP tales como *Lactobacillus*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, cuyos metabolitos pueden regular procesos como la pérdida de peso, a través de diversos mecanismos como modulación del tejido adiposo, regulación del metabolismo de ácidos grasos y andrógenos, disminución del apetito y una disminución en los niveles de lípidos. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar qué microorganismos participan en el desarrollo del síndrome y cuales pueden aliviar la sintomatología.

Referencias

- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Oct 1; 13(4): 261-271.
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018 Sep 1; 86: 33-43.
- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 2023 Feb 1; 12(4): 1454.
- Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics.* 2023 Mar 1; 13(6): 1113.
- Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: An androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod.* 2019 Nov 1; 34(11): 2254-2265.
- Rosato E, Sciarra F, Minnetti M, Degjoni A, Venneri MA. Clinical management of androgen excess and defect in women. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Jan 2; 19(1): 21-35.
- Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar 1; 100(3): 794-802.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb 1; 27(1): 13-24.
- Forslund M, Melin J, Alesi S, Pitlonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jul 1; 189(1): S1-S16.
- Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The Gut Microbiome and Female Health. *Biology (Basel).* 2022 Nov 1; 11(11): 1683.
- Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome - A potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol.* 2018 Aug 14; 9: 356589.
- Amabebe E, Anumba DOC. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol.* 2020 Sep 10; 11: 553047.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology.* 2017 Mar 6; 17(4): 219-232.
- Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1142041.
- Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercorio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *International Journal of Molecular Sciences* 2021. 2021 Feb 19; 22(4): 2048.
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *J Ovarian Res.* 2020 Jun 17; 13(1): 1-13.
- Zhang M, Hu R, Huang Y, Zhou F, Li F, Liu Z, et al. Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 19; 13: 933110.
- Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 23; 13: 808508.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J Am Coll Nutr.* 2020 May 18; 39(4): 371-382.
- Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017 Feb 28; 8: 234522.
- Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, Guamán LP. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: New insights. *Front Nutr.* 2022 Nov 24; 9: 1067647.

22. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): A pilot study. *Res Microbiol.* 2019 Jan 1; 170(1): 43-52.
23. Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1; 30(1): 54-65.
24. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)-a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses.* 2012 Jul; 79(1): 104-112.
25. Page MJ, Kell DB, Pretorius E. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress.* 2022 Feb 1; 6: 24705470221076390.
26. Sherman SB, Sarsour N, Salehi M, Schroering A, Mell B, Joe B, et al. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes.* (cited 2024 Mar 23). 2018 Sep 3; 9(5): 400-421. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2018.1441664>
27. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* (cited 2024 Mar 23). 2016 Apr 1; 11(4): e0153196. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153196>
28. Swer NM, Venkidesh BS, Murali TS, Mumbreakar KD. Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. *Mol Biol Rep.* (cited 2024 Mar 23). 2023 Feb 1; 50(2): 1663. <https://pmc/articles/PMC9889412/>
29. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* (cited 2024 Mar 23). 2022 Jul 7; 13(4): 1106-1126. <https://pmc/articles/PMC9286904/>
30. Zhang Y, Chen R, Zhang DD, Qi S, Liu Y. Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023 Apr 1; 160: 114295.
31. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1; 129(10): 4050-4057.
32. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(8): djw029.
33. Schreurs MPH, de Vos van Steenwijk PJ, Romano A, Dieleman S, Werner HMJ. How the Gut Microbiome Links to Menopause and Obesity, with Possible Implications for Endometrial Cancer Development. *J Clin Med.* 2021 Jul 1; 10(13): 2916.
34. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* cited 2023 Jun 14). 2011 Oct 4; 10(4): 324-335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018233/>
35. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* (cited 2023 Jun 14). 2016; 108(8): djw029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107051/>
36. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells.* (cited 2023 Jun 14). 2019 Dec 1; 8(12): 1642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847455/>
37. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med.* (cited 2023 Jun 14). 2012 Dec 21; 10(1): 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259758/>
38. Boutriq S, González-González A, Plaza-Andrades I, Laborda-Illanes A, Sánchez-Alcoholado L, Peralta-Linero J, et al. Gut and Endometrial Microbiome Dysbiosis: A New Emergent Risk Factor for Endometrial Cancer. *J Pers Med.* (cited 2023 Jun 14). 2021 Jul 1; 11(7): 659. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357126/>
39. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* (cited 2023 Jun 14). 2017 Jul 7; 67(4): 326-344. [completer link /pmc/articles/PMC5530583/](https://pmc/articles/PMC5530583/)
40. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* (cited 2023 Jun 16). 2013; 78(8): 782-785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624028/>
41. Łagowska K, Malinowska AM, Kapczuk K, Mikołajczyk-Stecyna J, Chmurzyńska A, Schmidt M. β -glucuronidase activity is associated with carbohydrate metabolism but not with androgen status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition.* (cited 2023 Jun 30). 2022 May 1; 97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35231853/>
42. Collén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, et al. The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (cited 2023 Jun 17). 2019 Dec 12; 317(6): E1182. <https://pmc/articles/PMC6962501/>
43. Cotton S, Clayton CA, Tropini C. Microbial endocrinology: The mechanisms by which the microbiota influences host sex steroids. *Trends Microbiol.* (cited 2023 Jul 1). 2023 Nov; 31(11): 1131-1142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37100633/>
44. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* (cited 2024 Mar 23). 2016 Apr 1; 11(4): e0153196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093642/>
45. Gulati M, Singh SK, Corrie L, Kaur IP, Chandwani L. Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired. *Pharmacol Res.* (cited 2024 Mar 23). 2020 Sep 1; 159: 104954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492490/>
46. Corrie L, Awasthi A, Kaur J, Vishwas S, Gulati M, Kaur IP, et al. Interplay of Gut Microbiota in Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Gut Microbiota, Mechanistic Pathways and Potential Treatment Strategies. *Pharmaceuticals.* (cited 2024 Mar 23). 2023 Jan 28; 16(2): 197. <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/197/htm>
47. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nature Medicine.* (cited 2024 Mar 23). 2019 Jul 22; 25(8): 12251233. <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0509-0>
48. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* (cited 2024 Mar 23). 2012 Jul; 46(6): 468-481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688142/>
49. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* (cited 2024 Mar 23). 2019 Mar 1; 8(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857316/>
50. Urias-Silvas JE, Cani PD, Delmée E, Neyrinck A, López MG, Delzenne NM. Physiological effects of dietary fructans extracted from Agave tequilana Gto. and Dasylirolium spp. *British Journal of Nutrition.* (cited 2024 Mar 23). 2008 Feb; 99(2): 254-261. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/physiological-effects-of-dietary-fructans-extracted-from-agave-tequilana-gto-and-dasylirolium-spp/4C9449A0111241793A27E021D28BED1A>
51. Gholizadeh S, Dehgan P, Mohammad-Alizadeh S, Aliasgarzadeh A, Mirghafourvand M. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. (cited 2024 Mar 23). *Eur J Nutr.* 2019 Mar 1; 58(2): 629-640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480399/>
52. Ziaei R, Shahshahan Z, Ghasemi-Tehrani H, Heidari Z, Nehls MS, Ghasvand R. Inulin-type fructans with different degrees of polymerization improve insulin resistance, metabolic parameters, and hormonal status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Sci Nutr.* (cited 2024 Mar 23). 2024 Mar 1; 12(3): 2016-2028. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.3899>
53. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Fereshteh B, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with Polycystic Ovary Syndrome: A randomized, double-Blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med.* 2018; 21(1): 1-7.

Multidimensionalidad de la salud

José Carlos Bermejo^{1*}.

Multidimensionality of health

Es una de las claves de la humanización en salud: la mirada integral, holística, centrada en la persona. Lo es en el mundo del mercado, como también en el mundo de los servicios de atención a personas, entre los cuales los sanitarios, sociales, de acompañamiento, en las diferentes formas de relación de ayuda. Se nos llena la boca diciendo que nos centramos en la persona. Esperemos que no sea solo palabrería.

Pero está menos explorado lo que realmente significa la consideración holística, integral, de la persona. Arrastramos las bondades de la aportación de la OMS, con su definición innovadora de salud en 1946, así como los límites. Hemos sido insuficientemente creativos y estudiosos tanto del concepto de salud como del concepto de holismo, interdisciplinariedad y multidimensionalidad.

Más que la ausencia de enfermedad

En efecto, el concepto de salud holística como tal, nace en 1946 de la mano de la Organización Mundial de la Salud. Fue en ese año, cuando el organismo definió la salud como "un estado completo de bienestar físico, bienestar mental y social, y no solamente como la ausencia de afecciones o enfermedades".

Es, aún hoy, la definición más importante e influyente en la actualidad con respecto a lo que por salud se entiende. Está plasmada en el preámbulo de su Constitución de la Organización. Esta definición es relevante por su institucionalidad, pues es la que sirve de base para el cumplimiento de las competencias de la OMS, que es el máximo organismo gubernamental mundialmente reconocida en materia de salud y uno de los principales actores en dicha materia.

Al pensar así la salud, se evoca un concepto de síntesis de una multiplicidad de procesos, de lo que acontece con la biología del cuerpo, con el ambiente que nos rodea, con las relaciones sociales, con la política y la economía internacional. El concepto habla de completo bienestar (sic!), lo cual es siempre subjetivo.

Considerar así la salud es superar el enfoque asistencialista sanitario predominante en gran parte de los países. Este enfoque tenía una noción negativa de la salud, entendiéndola como mera ausencia de enfermedad o lesión. De esta forma, se expresa la preocupación de considerar la salud como mucho más que una simple colección de negaciones, el estado de no padecer ninguna situación indeseable concreta.

Se trata de una definición holística y progresista que considera a la salud, ya

1. Sector Escultores 39, 28760
Tres Cantos,
Madrid (España).

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

no solo como un fenómeno meramente somático y psicológico, sino también social. La salud se considera, así como un fenómeno complejo que debe ser abordado a través de la interdisciplinariedad, pues para poder comprenderla en su multidimensionalidad es necesario que concurren diversas disciplinas que interactúen y se integren entre sí. Esto representa una importante superación del paradigma biologicista, que, a partir de la revolución de la microbiología, consideraba a la salud como exclusivamente individual, reforzando en forma acentuada el paradigma curativista de la medicina.

Esta mirada multidimensional sería uno de los caminos para enmendar uno de los dramas de la medicina contemporánea que, siendo básicamente biológica, ignora la etiología no-biológica de muchas enfermedades y su correspondiente terapéutica, igualmente no biológica. Se trata de una orientación post-positivista.

Claro que los límites vienen por la no inclusión de otras dimensiones, como la espiritual, y por considerarla como un estado, y por afirmar que ha de ser completo. Como si la salud no admitiera grados y no tuviera de experiencia y temporalidad, sino solo de situación...

Más que la suma de las partes

El holismo (del griego hólos: todo, totalidad) es una posición metodológica y epistemológica que postula cómo los sistemas (ya sean físicos, biológicos, sociales, económicos, mentales, lingüísticos, etc.) y sus propiedades deben ser analizados en su conjunto y no solo a través de las partes que los componen.

El holismo, aún considerando las partes separadamente, analiza y observa el sistema como un todo integrado y global que determina cómo se comportan las partes, mientras que un mero análisis de estas no puede explicar por completo el funcionamiento del todo. El holismo considera que el todo es un sistema más complejo que una simple suma de sus elementos constituyentes o, en otras palabras, que su naturaleza como ente no es derivable de sus elementos constituyentes. El holismo defiende la sinergia entre las partes y no la individualidad de cada una.

El holismo brinda gran importancia a la interdependencia de las partes y a sus variadas interrelaciones. En salud, intervención social, psicología -en el campo científico-, el reduccionismo es considerado el opuesto del holismo.

Quienes favorecen el holismo consideran que el reduccionismo científico postula que un sistema complejo puede ser explicado mediante una simple reducción a las partes que lo componen. Desde una perspectiva holista, por el contrario, los sistemas funcionan como conjuntos y su funcionamiento no puede ser plenamente comprendido si solo se tienen en

cuenta sus partes componentes. En las ciencias sociales, en especial en la sociología, el opuesto al enfoque holista sería el individualismo. Un enfoque sociológico holista considera y analiza el comportamiento de los individuos como una consecuencia de la matriz social en la que se encuentran, mientras que el individualismo metodológico privilegia en su análisis la interpretación subjetiva de los hechos sociales.

El enfoque holístico en la salud se relaciona con el funcionamiento del ser humano de una manera integral, es decir, conociendo los aspectos físicos, mentales, emocionales, espirituales y sociales que forman parte de cada persona.

Varias generaciones de holismo

Estamos aún muy lejos de trabajar centrados en la persona, desde una perspectiva holística en el mundo de la salud y de la intervención social. La salud, pensada de manera humanizada, comporta un abordaje desde la interdisciplinariedad, por estar enmarcada en el área de intersección de diversas ciencias, tanto naturales como sociales.

Se trata de ver y actuar en la salud no solo desde una mirada exclusivamente médica, encerrado en el interior de los hospitales. Y cuando así sea, desde una mirada humanizada, donde, según las recientes consideraciones del holismo, tanto el profesional como el paciente, sean considerado como un todo, complejo, en relación. Los sanitarios no serán, pues, técnicos de la mirada al paciente como un todo, sino personas que interactúan con personas. Ambas sanadoras heridas. Ambas son un todo, y en relación, forma parte de un todo.

La salud es un hecho social, biográfico, político, espiritual. Por lo tanto, se trata de un fenómeno multidimensional y multicausal que trasciende y desborda la competencia y la racionalidad positivista biomédica.

El concepto de salud es un constructo multidimensional complejo que presenta todas las características del paradigma de la complejidad: el caos con sus características de desorden, relaciones no lineales, discontinuidad, contradicciones y paradojas...

En el Centro de Humanización de la Salud nos gusta describir las dimensiones de la persona citando la física, la cognitiva, la emocional, la relacional o social, la valórica y la espiritual.

Desde el punto de vista antropológico, Francesc Torralba nos recuerda que la persona es una estructura plurirelacional. Se relaciona con el mundo natural (la naturaleza), el mundo afectivo (las demás personas), el mundo noético (el mundo de las ideas), el mundo reflexivo (el ser humano con su propia mismidad) y el mundo trascendente (la relación del ser humano con el misterio). Solo una mirada a uno mismo y a los demás en esta clave, podrá ser humanizadora en el sistema sanitario.

Comentario de literatura destacada

Biomarcadores candidatos para diabetes de tipo 1: Un análisis bioinformático de los antígenos de superficie de las células pancreáticas

Francisco Pérez B^{*}, Gabriel Cavada Ch².

Candidate Biomarkers for Targeting in type 1 diabetes: A Bioinformatic Analysis of Pancreatic Cell Surface Antigens

Dabiri H, et al. Cell J. 2024 Jan 31; 26(1): 51-61.

La actividad del sistema inmune desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes de tipo 1 (DM1), una compleja enfermedad autoinmune en la que las células beta del páncreas productoras de insulina resultan dañadas y destruidas a través de mecanismos muy complejos que hasta el día de hoy, no han sido completamente dilucidados. En los últimos años se han hecho muchos descubrimientos que han hecho avanzar nuestra comprensión de la patogénesis de la DM1, ayudados por descubrimientos en modelos murinos (preferentemente el ratón NOD). La diabetes de tipo 1 es una enfermedad en la que individuos genéticamente susceptibles desarrollan diabetes a una edad variable cuya mayor concentración de casos se produce antes de los 20 años de edad. En la DM1, las células beta productoras de insulina son destruidas por las células inmunitarias del paciente. Dado que, en la mayoría de los casos, alrededor de un 20% de las células beta se mantienen sin daño al momento del diagnóstico y que este porcentaje se reduce drásticamente a menos del 5% a los pocos meses post-diagnóstico, es que los estudios sobre la activación del sistema inmune adquieren una importancia preponderante en el contexto de una futura prevención que permita evadir o disminuir la autoagresión.

En este estudio, se utilizaron sistemas bio-informáticos y bases de datos para investigar de forma exhaustiva todos los antígenos descritos en el tejido pancreático con el fin de describir aquellos antígenos de superficie más adecuados que pudiesen relacionarse al mecanismo de autoagresión en las células beta de personas con DM1.

A partir de un análisis genómico se realizó una sub-selección de los mejores antígenos candidatos, los que fueron clasificados en dos grupos distintos según sus funciones: "Proteínas estructurales" que no alteran su actividad tras la unión del anticuerpo, y "Proteínas funcionales" que se subdividieron en dos subgrupos, canales de agua y proteínas de señalización. Los canales de agua pueden tener menos impacto en el comportamiento celular tras la unión de anticuerpos. Por el contrario, las proteínas de señalización, son las potenciales candidatas capaces de provocar cambios sustanciales en el funcionamiento normal de la célula debido a la ganancia o pérdida de funciones.

Los resultados mostraron que 429 genes están altamente expresados en el

1. Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Francisco Pérez / fperez@inta.uchile.cl

Comentario de literatura destacada

tejido pancreático. Además, 18 genes codifican proteínas de la membrana plasmática que tienen una alta expresión en el conjunto de datos de microarrays (GEO). Los resultados introdujeron cuatro proteínas estructurales, incluyendo NPHS1, KIRREL2, GP2 y CUZD1, entre las 17 proteínas candidatas.

Los antígenos presentados pueden utilizarse potencialmente para producir anticuerpos pancreáticos específicos que guíen las moléculas CAR- Treg, bi-específicas o de marcaje al interior del páncreas y en específico en la célula beta, para el futuro tratamiento, detección u otros objetivos que pudiesen plantearse como terapia molecular dirigida para la diabetes tipo 1.

Una forma eficaz de tratar la DM1 es la inhibición local del sistema inmunitario para impedir que invada las células productoras de insulina. El primer paso, y quizá el más importante, en la inhibición local es encontrar los antígenos adecuados para atacar las células del tejido pancreático. Este estudio evaluó exhaustivamente los antígenos de las células del tejido pancreático. De los resultados más relevantes, 18 genes codificaron para proteínas de la membrana plasmática de las células pancreáticas, de las cuales los antígenos NPHS1, KIRREL2, GP2 y CUZD1 son estructurales y probablemente más adecuados como blanco terapéutico. Además, no se debe descartar a las proteínas de canal de agua (acuaporinas), a pesar de ser una proteína de canal funcional, también pueden utilizarse para estos fines. Este estudio está en la línea de los

recientes trabajos en DM1 que buscan nuevos antígenos que puedan ser propuestos como "target" o blanco terapéutico para futuras terapias, como el caso de Teplizumab, presentado hace un año y que ha empezado a mostrar sus primeros resultados en intervenciones clínicas.

Comentario estadístico

Este artículo, desde el punto de vista estadístico, usa una de las técnicas exploratorias más usadas en la última década: el Data Mining, además de un apoyo principal de la bioinformática, para encontrar los conglomerados de expresión genética asociados a la presencia de Diabetes tipo 1, los patrones encontrados los compara mediante la clásica metodología estadística del Análisis de Varianza. El manejo del análisis numérico es bastante acertado y no deja espacio a grandes dudas metodológicas. Todo indica que este artículo es pionero en la identificación de genes que se expresan asociados a Diabetes tipo 1, sin embargo, se esperarían avances en esta línea de investigación y poder plantear la capacidad diagnóstica y la evaluación de estas que tendría la expresión de dichos genes, lo que este trabajo aún no hace. Pero desde el punto de vista metodológico hay que insistir que no hay reparos en el manejo numérico o estadístico de los datos, por lo que contribuye al acervo del conocimiento de las ciencias básicas alusivo al tema tratado.

Instrucciones a los autores

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 pie 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 los siguientes correos: fperez@inta.uchile.cl y revendodiab@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.
- 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 atingentes 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, instrumental 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, explicita 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

Instrucciones a los autores

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.

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.

3.7 Agradecimientos

Expresar 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 separaran 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, López BQ, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectom a. 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, at ngase 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.

3.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Num relas con números  r bigos 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 parámetros 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 construidos 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.

Las figuras deben tener extensión .JPG o bien .TIF, no deben estar insertas en un documento, se deben enviar en forma individual.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, "degrad " 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

Instrucciones a los autores

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 separan 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.

3.12 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.

Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) 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.

- 3.13 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 Abode 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.

Nueva sección

3.14 Comentario de literatura destacada

1. Máximo 5-6 páginas word, espacio 1,5.
2. Puede incluir hasta 5 referencias que sean complementarias o extraídas del mismo texto original.
3. Se pueden incorporar co-autores en el comentario (hasta 3).
4. Si el diseño estadístico lo requiere, se puede incorporar la opinión del Sr. Gabriel Cavada estadístico de SOCHED (opcional).

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 del 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 _____

Instrucciones a los autores

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 publicamente 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

Instrucciones a los autores

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 Folículo 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, Dihidroxi-fenilalanina	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
Estríol	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	PrI
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

Instrucciones a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasa alcalinas	FAI	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
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.



www.soched.cl