Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Publicación Oficial

Vol. 7 N° 1
Enero 2014

Sumario

Editorial
Genes y longevidad
pág. 5

Artículo Original
Marcadores de inflamación y autoinmunidad en pacientes con diabetes Tipo 1.
pág. 6

Artículo de Revisión
Cuando el tiroides habla, el corazón escucha.
pág. 10

Artículos por Invitación
Expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica.
pág. 14

Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal
pág. 17

Compuestos bioactivos e inflamación ligada a obesidad.
pág. 21

Summary

Editorial
Genes and longevity
pp. 5

Original Article
Inflammatory and autoimmune markers in patients with type 1 diabetes.
pp. 6

Review Article
When the thyroid speaks, the heart listens.
pp. 10

Invited Reviews
Expandability of adipose tissue in metabolic homeostasis.
pp. 14

Melanocortin-4 receptor: relevance in eating behaviour and body fat accumulation
pp. 17

Bioactive compounds and obesitylinked inflammation
pp. 21

Revista Chilena de
Endocrinología
y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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

Suscripciones:

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED
Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile.
Tel: (56) - 02 - 2223 0386
(56) - 02 - 2753 5555
Fax: (56) - 02 - 2753 5556
E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción
Editorial IKU Ltda.
Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.
Santiago de Chile.
Tel/Fax (2) 2212 63 84
E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Editor
Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico
Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico
Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés
Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaria
Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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

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

Directorio 2012 - 2014

Presidente
Dr. Gilberto González V.

Past Presidente
Dr. Néstor Soto I.

Vicepresidente
Dr. Jorge Sapunar Z.

Secretario General
Dr. Francisco Cordero A.

Tesorera
Dra. Francisca Ugarte P.

Directores

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Vivian Gallardo T.	(Representante Pediatría)
Dra. Marisol García M.	(Representante Área Oriente)
Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
Dra. Alejandra Lanas M.	(Representante Área Norte)
Dr. Felipe Pollak C.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Paulina Silva A.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

Invitado
Dr. Felipe Valenzuela P. (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.
Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556
Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia. Santiago, Chile
e-mail: soched@soched.cl
www.soched.cl

Contenido

Editorial
Genes y longevidad.
Francisco Pérez B. 5

Artículo Original
Marcadores de inflamación y autoinmunidad en pacientes con diabetes Tipo 1.
Viviana Arroyo J., Patricia Camacho G., Karla Vásquez O., Cristian Flores R., Alejandra Ávila A., Ethel Codner D. y Francisco Pérez B. 6

Artículo de Revisión
Cuando el tiroides habla, el corazón escucha.
Javier Webar V. y Victoria Novik A. 10

Artículos por Invitación
Expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica.
José E. Galgani 14

Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal.
José Luis Santos 17

Compuestos bioactivos e inflamación ligada a obesidad.
Diego F. García-Díaz, Marjorie Reyes-Farías y Angélica Ovalle-Marín 21

Ética Humanismo y Sociedad
¿Derecho a la humanización?
José Carlos Bermejo 25

Historia de la Endocrinología
John Jacob Abel.
Francisco Pérez B. 27

Comentarios de Bioestadística
El meta análisis, parte I: fundamentos estadísticos.
Gabriel Cavada Ch. 28

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos 30

Noticias desde SOCHED 31

Instrucciones a los Autores 33

Content

Editorial
Genes and longevity.
Francisco Pérez B. 5

Original Article
And inflammation markers in patients with diabetes autoimmunity type 1.
Viviana Arroyo J., Patricia Camacho G., Karla Vásquez O., Cristian Flores R., Alejandra Ávila A., Ethel Codner D. and Francisco Pérez B. 6

Review Article
When the thyroid speaks, the heart listens.
Javier Webar V. and Victoria Novik A. 10

Invited Reviews
Expandability of adipose tissue in metabolic homeostasis.
José E. Galgani 14

Melanocortin-4 receptor: relevance in eating behaviour and body fat accumulation.
José Luis Santos 17

Bioactive compounds and obesitylinked inflammation.
Diego F. García-Díaz, Marjorie Reyes-Farías y Angélica Ovalle-Marín. 21

Ethics, humanism and society
A right to the humanization?
José Carlos Bermejo 25

History of Endocrinology
John Jacob Abel.
Francisco Pérez B. 27

Comments of Biostatistics
The meta-analysis, Part I: Statistical Foundations.
Gabriel Cavada Ch. 28

Calendar of courses, symposia and meetings 30

News from SOCHED 31

Instructions to Authors 33

Genes y longevidad

Genes and longevity

Hace aproximadamente una década, la relación entre ciertos genes y la longevidad estuvieron en pleno apogeo. El planteamiento de una posible relación entre algunas entidades génicas que controlen el envejecimiento y con ella la aparición de ciertas enfermedades crónicas, como la diabetes, obesidad y algunos tipos de cánceres parecían muy promisorias y los primeros datos provinieron de ensayos en ciencia básica a partir del modelo de Caenorhabditis elegans. Si bien el modelo elegido parece lejano, muchos de los genes del gusano tienen homólogos humanos.

Los estudios en este modelo despertaron el interés científico en el año 1993 cuando la bióloga Cynthia Kenyon, describió que un cambio en un solo gen, denominado daf-2, duplicaba la longevidad de los gusanos. Esta aproximación científica llevó a la comprensión de que la duración de la vida podría estar controlada y regulada por genes y podría por tanto ser modificable. Desde aquella época, tanto el gen daf-2 como su regulador llamado daf-16 parecen claros reguladores de la longevidad por lo menos en este modelo.

En la actualidad se han encontrado hasta 734 genes blanco de los que se sabe son regulados por daf-16, identificaron 29 genes que promovían o suprimían el crecimiento de las células tumorales y 12 asociados a metabolismo intermediario, entre ellos reguladores del gen de insulina. Un gran avance en estos últimos dos años corresponde al cambio de modelo, donde se han podido replicar algunos de los hallazgos esta vez en el modelo de ratón.

En humanos esta relación entre genes y longevidad ha encontrado un mayor número de inconvenientes. Estudios recientes realizados en población de judíos ashkenazíes sanos con edades de 95 a 112 y sus hijos, ha intentado entender en mecanismo biológico relacionado a esta longevidad (Barzilai y Atzmon, Albert Einstein College of Medicine en Nueva York). Cabe recordar que sólo uno de cada 10.000 individuos vive por sobre los 100 años. Este estudio pionero que analiza a más de 500 personas con estas características, se espera sea crucial en el análisis genético, ya que entre la población analizada, más de la mitad posee sobrepeso y sólo un 2,3% mantiene una dieta vegetariana, por lo que se estima que los "genes de longevidad" se sobreponen incluso frente a un estilo de vida adverso desde el punto de vista nutricional.

También en estos últimos años, se ha planteado que la sobre-expresión de las proteínas SIRT6 (sirtuinas) en ratones macho era capaz de aumentar las tasas de supervivencia. Actualmente, se inoculan proteínas SIRT6 en forma selectiva en algunos tejidos críticos del organismo que se alteran con la longevidad, entre ellos el páncreas y el hígado (debido al estrés oxidativo acumulado).

Bajo un esquema similar, esta vez sobre sirtuina 3 (SIRT3) se han inoculado células madre de ratones viejos portadores del supuesto gen de longevidad el cual ha rejuvenecido el potencial de regeneración de las células. SIRT3 se encuentra en la mitocondria y colabora en el control del crecimiento y la muerte celular. Se sabe que el gen SIRT3 se activa durante la restricción de calorías y esto a su vez extiende el período de vida en varias especies.

Finalmente, resultados muy recientes obtenidos en el murciélago de Brandt, un pequeño quiróptero que pesa sólo 8,4 gramos en su edad adulta muestran que su ADN ha desarrollado "cambios únicos" en la secuencia genética que regula entre otros genes, al receptor de la hormona del crecimiento y de IGF-1. El murciélago de Brandt, tiene el récord de esperanza de vida con 41 años, combinando hibernación, alimentación única y genética supuestamente protectora.

Este grupo de investigadores cree que la combinación de estos "genes de longevidad" combinados con la hibernación, un ritmo muy lento de reproducción y una vida particularmente equilibrada desde el punto de vista dietario influyen en la impronta genética de este murciélago lo que permite una avanzada longevidad.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Artículo Original

Marcadores de inflamación y autoinmunidad en pacientes con diabetes tipo 1

Viviana Arroyo J.[1], Patricia Camacho G.[1], Karla Vásquez O.[1], Cristian Flores R.[1], Alejandra Ávila A.[2], Ethel Codner D.[2] y Francisco Pérez B.[1]

Inflammation and autoimmune markers in patients with type 1 diabetes

[1]Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
[2]Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Ninguno de los autores recibió ayuda financiera de ningún tipo en la realización de este manuscrito.

Correspondencia:
Dr. Francisco Pérez Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina
Universidad de Chile.
Independencia 1027 (3º piso), Santiago, Chile.
Teléfono: 56-2-978 62 42
E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 15 de noviembre de 2013
Aceptado: 23 de diciembre de 2013

Objectives: *To determine the serological levels of inflammatory markers and autoimmunity in patients with T1D compared with controls, and determined its relation to the duration of diabetes.* ***Methods:*** *We selected 139 patients with T1D without chronic complications of diabetes, and 110 control subjects without family history of diabetes. Serological ultrasensitive C-reactive protein levels (us-CRP), interleukin- 6 and adhesion protein VCAM through ELISA assay were determined. Autoimmune profile was also analyzed through GAD65, IA-2 and ZnT8 autoantibodies.* ***Results:*** *Increased levels of usCRP 1.74 (0.10 to 13.6) vs 1.08 (0.40 to 3.70) ng/ml ($p < 0.03$), VCAM 236.0 (122.2 to 693.5) vs 185.4 (101.3 to 421.3) ng/ml, $p < 0.02$ and IL-6 1.73 (0.40 to 9.10) vs 1.28 (0.30 to 4.60) ng/ml, $p < 0.05$ was found in the group of T1D patients compared with the control group. When analyzing inflammatory markers according to age groups (0-10 years and ≥ 10 years), the values of usCRP were higher in the second group. There was no significant association between patients with DM1 and autoimmune positive profile with a higher frequency of markers of inflammation.* ***Conclusions:*** *These results suggest the presence of pro-inflammatory state is considerably more frequent in patients with T1D. The increased level of usCRP and IL -6 and according to age of the patients could indicate a possible role of adiposity and weight gain during the adolescence in the higher frequency of inflammatory markers in T1D patients.*

Key words: *Inflammation, autoimmunity, GAD65, usPCR, IL-6, IA-2.*

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es un trastorno autoinmune dirigido a las β-células en el páncreas resultante de un proceso autoinmune mediado por células T[1]. Corresponde a una de las enfermedades pediátricas más complejas desde la perspectiva epidemiológica y genética[2,3]. Muchos estudios y recientes revisiones han demostrado que la mayoría de los países muestra un incremento progresivo y sostenido de la DM1 en los últimos años[4]. La explosión epidemiológica de nuevos casos ha centrado la atención en los múltiples factores de riesgo involucrados tales como: la predisposición genética, la dieta, la estacionalidad, los agentes virales, la geografía, la autoinmunidad y la higiene ambiental[5-8]. Desde el punto de vista inmunológico, la presencia de autoanticuerpos contra epítopes pancreáticos como anticuerpos anti-insulina (AIA), la isoforma 65 kDa de la decarboxilasa del ácido glutámico, auto-anticuerpos (GAD65), y los anticuerpos asociados a insulinoma (IA-2), son indicadores altamente predictivos del riesgo para desarrollar DM1 cuando se presentan con títulos altos[9]. Se postula que la seroconversión podría ocurrir a edades tempranas (< 10 años de edad), sin embargo, se ha demostrado que la autoinmunidad puede ocurrir a cualquier edad[10,11].

Dentro de las complicaciones clínicas de la DM1 las anormalidades vasculares han sido poco descritas tanto en niños como en adolescentes; sin embargo ciertas alteraciones ligadas a aspectos funcionales y estructurales del endotelio pueden presentarse en estos pacientes incluso antes de las manifestaciones clínicas de angiopatía.

Los mecanismos inflamatorios que se pueden presentar en las fases tempranas de la diabetes determinan un incre-

mento en los niveles séricos de distintas citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que por vía portal se trasladan al hígado promoviendo la síntesis de proteínas de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR). La PCR estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión como E-selectina (E-S), VCAM-1 y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), favoreciendo así el desarrollo acelerado de otras alteraciones[12,13]. La participación de la inflamación en el proceso de ateroesclerosis ha llevado a la utilización de indicadores inflamatorios en la predicción de riesgo cardiovascular. La proteína C reactiva es uno de los biomarcadores más aceptado porque refleja apropiadamente el proceso inflamatorio subyacente y se correlaciona con otras moléculas como VCAM-1 e, IL-6[13]. También la PCR ultrasensible (usPCR) es considerada un predictor de mortalidad cardiovascular. Este estudio se propuso evaluar el perfil inflamatorio de pacientes con DM1 y analizar su posible asociación con autoinmunidad y estatus metabólico.

Pacientes y Metodología

El estudio fue realizado en Santiago, Chile con pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados a través de métodos estandarizados (WHO Dia Mond Project) durante el período comprendido entre marzo de 2011 y diciembre de 2013. Se incluyeron 139 casos diagnosticados durante este período (edad promedio 9,5 ± 4,2 años, rango de edad 4 a 17 años) y 110 controles, sin diabetes, ni antecedentes de patologías autoinmunes (edad promedio 14,8 ± 3,2 años, rango de edad 10 a 19 años). Las muestras de sangre pertenecientes a los pacientes diabéticos fueron obtenidas dentro de un período de tiempo cercano al debut (10-40 días). Todos los pacientes, controles y sus padres firmaron un consentimiento informado para participar en esta investigación. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina e IDIMI de la Universidad de Chile.

Análisis de autoinmunidad

Los anticuerpos anti-GAD65, anti-IA2 y anti-ZnT8 fueron determinados mediante inmunoensayo enzimático (ELISA) con el uso de kits comerciales (Medizym® Diagnostic, Berlín, Alemania). La detección de anticuerpos se llevó a cabo de manera semi-cuantitativa tomando como referencia de positividad el valor de 5 UI/mL para GAD65 y 10 UI/mL para IA2 y ZnT8. Aquellas muestras con un título mayor o igual a dicho valor fueron consideradas muestras positivas. Se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 92,3%, 98,6% para anti-GAD 65,85% y 98% para anti-IA-2 y 94% y 98,2% para anti-ZnT8. Todas las muestras fueron tratadas en duplicado y los valores detectados se encontraron dentro de los rangos esperados para un ELISA de acuerdo al programa DASP, Diabetes Antibody Standardization Program[10].

Análisis de marcadores de inflamación

Las muestras se recolectaron en un tubo de separación de 1,5 ml de suero y se les permitió coagular durante 1 h a temperatura ambiente. Después se centrifugaron durante 10 min a 4° C y el suero se dividió en alícuotas y se almacenaron a -80° C para su uso posterior.

La Proteína C reactiva ultra sensibilidad (usCRP) y los niveles de IL-6 y vCAM se midieron mediante un kit comercial de diagnóstico BioVendor y R & D, respectivamente, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El inmunoensayo Quantikine Human IL-6 y vCAM corresponde a un ELISA en fase sólida diseñado para medir ambas proteínas en suero y plasma. El coeficiente intra-ensayo fue de 2,6% y 2,1%, y el coeficiente inter-ensayo fue del 3,8% y 4,2% respectivamente. Para la determinación de usPCR se utilizó un ELISA competitivo alta sensibilidad. Este es un ELISA de tipo sándwich con un límite de detección de 0,02 ug/ml. El intraensayo intra fue del 4,4% y la inter-ensayo fue de 5,7%.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las variables continuas del estudio se realizaron mediante prueba t de Student y la comparación del perfil de anticuerpos se realizó a través de análisis de proporciones. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características clínicas y antropométricas de los pacientes con DM1 y controles desde el punto de vista de su edad, edad de diagnóstico, IMC y porcentaje de autoanticuerpos. No se observaron diferencias significativas al comparar ambos grupos. El título positivo de auto-anticuerpos alcanzó al 75,7% entre los pacientes con DM1 y fue negativo en el grupo control.

La Tabla 2 presenta la información relacionada al perfil inflamatorio y estatus metabólico en pacientes con DM1 y controles. Al respecto, el perfil de marcadores de inflamación fue significativamente mayor en los pacientes con DM1 *versus* los controles: vCAM mostró una mediana de 236,0 en pacientes y 185,4 en controles ($p < 0,02$). La IL-6 alcanzó una mediana de 1,73 en pacientes con DM1 versus 1,28 en controles ($p < 0,05$) y finalmente la usPCR mostró una mediana de 1,74 en pacientes *versus* 1,08 en controles

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de ambos grupos

	Grupo DM1	Grupo Control
n	139	110
Edad (años)	9,5 ± 4,2	14,8 ± 3,2
Edad Diagnóstico (años)	10,5 ± 7,5	-
IMC (kg/m²)	23,9 ± 1,4	25,6 ± 3,4
Autoanticuerpos positivos (%)	75,7	0,0

Tabla 2. Distribución de biomarcadores de inflamación y estatus metabólico en pacientes con DM1 y controles

Biomarcadores	Casos DM1 (n = 139)	Controles (n = 110)	p-value
vCAM (ng/ml)	236,0 (122,2-693,5)	185,4 (101,3-421,3)	< 0,02
usPCR (ng/ml)	1,74 (0,1-13,6)	1,08 (0,4-3,7)	< 0,03
HbA1c (%)	10,6 (7,3-15,1)	4,9 (4,1-5,5)	< 0,001
Péptido C (ng/ml)	0,29 ± 0,18	1,56 ± 0,13	< 0,001
IL-6 (ng/ml)	1,73 (0,4-9,1)	1,28 (0,3-4,6)	< 0,05
Cetoacidosis (%)	66,3	-	
Glicemia al debut (mmol/L)	29,9 ± 13,4	-	

($p < 0,03$). La frecuencia de este marcador alterado (usPCR > 3) fue del 10% en pacientes con DM1 y del 2% en controles. Los pacientes positivos para el perfil inflamatorio elevado correspondieron mayoritariamente a pacientes con DM1 mayores de 10 años. No se encontró ninguna asociación estadísticamente relevante entre el perfil inflamatorio elevado con: autoinmunidad positiva, cetoacidosis, IMC o glicemia al debut.

Discusión

El Péptido C, en personas sanas se encuentra circulando en concentraciones del orden de los nanogramos, pero, en pacientes diabéticos se encuentra ausente o severamente disminuido[14]. Esto se condice con lo observado en este estudio, donde los niveles de Péptido C fueron significativamente menores en pacientes con DM1 en comparación con los controles. Existe evidencia de que esta molécula tiene actividad biológica importante preventiva de daño vascular; previene la muerte celular inducida, por ejemplo, por altos niveles de glucosa sanguíneos, tiene efectos citoprotectores mediante la disminución plasmática de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 e IL-6), y disminuye la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y Selectina P[14].

La usPCR, además de ser un sensible marcador de inflamación, es considerada un factor de riesgo de ateroesclerosis y mortalidad cardiovascular. Se han referido niveles elevados de usPCR en pacientes con DM2, diabetes gestacional, síndrome metabólico y obesidad. También se han observado resultados similares en adultos con DM1.

Los resultados del presente trabajo mostraron que la usPCR está aumentada en niños y adolescentes con DM1, coincidiendo con los encontrados por otros investigadores[15]. Además, Juonola y col.[16] observaron que niveles elevados de usPCR estaban asociados al desarrollo de ateroesclerosis en individuos jóvenes, sugiriendo que este marcador colabora en la apreciación del riesgo cardiovascular en la infancia. Por lo tanto, sería importante la realización de estudios prospectivos que permitan confirmar la utilidad de la usPCR como marcador de riesgo cardiovascular en niños con DM1.

La disfunción endotelial es una de las primeras etapas en el proceso de ateroesclerosis. Las moléculas de adhesión como las selectinas, ICAM-1 y VCAM-1, secretadas como consecuencia de la activación de las células endoteliales, son consideradas, en la actualidad, como marcadores emergentes de ateroesclerosis.

Coincidiendo con otros autores, este estudio muestra que los niveles de VCAM-1 en una población infanto-juvenil con DM1 se encuentran significativamente aumentados respecto al grupo control. Del mismo modo Katakami y col.[17] obtuvieron resultados similares estudiando adultos jóvenes con DM1 sin complicaciones vasculares. Estos resultados indican que la activación endotelial podría presentarse en niños con DM1 en etapas muy precoces antes del proceso ateroscleróticopropiamente tal.

Algunos estudios han encontrado correlación positiva entre los niveles de usPCR y las moléculas de adhesión VCAM-1. Al respecto, Schram y col.[18] describen este fenómeno en pacientes adultos con DM1.

La inflamación juega un importante rol en el proceso arteriosclerótico y los marcadores de inflamación, tales como la usPCR y la IL-6, se han correlacionado con el grado de ateriosclerosis en adultos y adolescentes con diabetes. Snell-Bergeon y cols.[19] determinaron que en individuos con DM1 existe una correlación positiva entre los niveles de usPCR y fibrinógeno, colesterol total, colesterol LDL y apoB, mientras que existe una correlación negativa entre IL-6 y los niveles de colesterol HDL; por lo tanto, mayores niveles de usPCR e IL-6 implicarían un mayor riesgo aterosclerótico a través de este mecanismo.

Niveles aumentados de usPCR también han sido asociados a la presencia de ciertas complicaciones de la diabetes, como la cetoacidosis, la cual, ocurre generalmente en pacientes con un bajo control de la enfermedad o que han sido recientemente diagnosticados[18]. Posteriormente, los niveles de usPCR pueden ser comparables a los sujetos sin diabetes, y finalmente elevarse en relación a los procesos inflamatorios que conllevan a las complicaciones crónicas. En este estudio no se observó asociación significativa entre marcadores de inflamación (usPCR, IL-6 o VCAM) y mayor frecuencia de cetoacidosis. De forma similar, no hubo asociación entre estos marcadores y una mayor frecuencia de autoanticuerpos.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el PROYECTO FONDECYT Nº 1130240.

Referencias bibliográficas

1. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. 2008. Immunology and genetics of type 1 diabetes. Mount Sinai J Med 75: 314-327.
2. Concannon P, Rich S, Nepom GT. 2009. Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med 360: 1646-1651.
3. Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. 2011. Type 1 diabetes: etiology, immunology and therapeutic strategies. Physiol Rev 91: 79-118.
4. Vehik K, Dabelea D. 2011. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why it is going through the roof? Diab Metab Res Rev 27: 3-13.
5. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M 2003. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 290: 1713-1720.
6. Lefebvre D, Powell K, Strom A, Scott F. 2006. Dietary Proteins as Environmental Modifiers of Type 1 Diabetes Mellitus. Ann Rev Nutr 26: 175-202.
7. van der Werf N, Kroese F, Rozing J, Hillebrands JL. 2007. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. Diab Metab Res Rev 23: 169-183.
8. Gale EA. 2002. A missing link in the hygiene hypothesis? Diabetologia 45: 588-594.
9. Colman PG, McNair PD, Gellert S, Kewming K, Schmidli RS, Steele CE, Harrison LC. 2002. Development of autoantibodies to islet antigens during childhood: implications for preclinical type 1 diabetes screening. Pediatr Diabetes 3: 144-148.
10. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. 2009. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diab Care 32: 2269-2274.
11. Litherland SA. 2008. Immunopathogenic interaction of environmental factos triggers and genetic susceptibility in diabetes: is epigenetic the missing link? Diabetes 57: 3184-3185.
12. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. 2007. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. Diabetes Vasc Dis Res 4: 84-8.
13. Targher G, Bertolini L, Zoppinit G, Zerani L, Falezza G. 2005. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. Diabetes Uk. Diabetic Medicine 22: 999-1004.
14. Luppi P, Kallas A, Wahren J. 2012. Can C-peptide mediated anti-inflammatory effects retard the development of microvascular complications of type 1 diabetes? Diabetes Metab Res Rev 29 (5): 357-62.
15. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB, Jr. 2010. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. J Clin Endocrinol Metab 95 (6): 2868-76.
16. Juonala M, Viikari J, Rönnemaa T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari O. 2006. Chilhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. Arterioscler Throm Vasc Biol 26: 1883-8.
17. Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M. 2007. Serum interleukin-18 levels are increased and closely asociated with various soluble adhesion molecule levels in type 1 diabetic patientes. Diabetes Care 20: 159-61.
18. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C. 2003. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. Diabetes Care 26: 2165-73.
19. Ma SG, Jin Y, Xu W, Hu W, Bai F, Wu XJ. 2012. Increased serum levels of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. Endocrine 42 (3): 570-6.

Artículo de Revisión

Cuando el tiroides habla, el corazón escucha

Javier Webar V.[1] *y Victoria Novik A.*[2]

When the thyroid speaks, the heart listens

[1]Médico Cirujano, Docente Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.
[2]Endocrinólogo-Diabetólogo, Profesor Asociado Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

Ninguno de los autores recibió ayuda financiera de ningún tipo en la realización de este manuscrito.

Correspondencia:
Dra. Victoria Novik A.
Teléfono: +56 9 95378547
E-mail: victorianovik@gmail.com

Recibido: 16 de octubre de 2013
Aceptado: 23 de diciembre de 2013

Thyroid dysfunction, whether it be from an increase or decrease in the levels of thyroid hormones, has multiple repercussions in the cardiovascular system which have been associated with an increase in mortality and heightened risk of cardiovascular events. This risk must be taken into consideration when evaluating patients with thyroid dysfunction in order to include strategies that assure a timely diagnosis and treatment of the above-mentioned complications. Similarly, it is necessary to evaluate the thyroid function in patients who present cardiovascular events such as heart failure, arrhythmias, coronary acute syndrome or acute stroke. Some of these alterations will cease with the recovery of euthyroidism. Randomized controlled trials are needed to define the best way to treat these patients, especially in cases of subclinical hypothyroidism, where it is still unknown if treatment with L-thyroxin helps reducing cardiovascular risk.

Key words: *Thyroid hormones, cardiovascular system, thyroid diseases.*

Introducción

Las hormonas tiroideas actúan virtualmente en todos los tejidos del organismo. A través de la unión de T3 (triiodotironina) y receptores intranucleares que modifican la transcripción de genes de la superfamilia c-erbA, las hormonas tiroideas mantienen la homeostasis, activando la transcripción génica y síntesis de diversas proteínas estructurales y funcionales. Su acción es vital en el adecuado funcionamiento de los tejidos que regulan, siendo indispensables en el desarrollo somático y neural, incluso en la vida intrauterina. Varios de los principales blancos de acción de la hormona tiroidea son el esqueleto, el sistema cardiovascular y la regulación metabólica[1,2]. Muchos de los síntomas y signos reconocidos en pacientes con patología tiroidea se deben al aumento o disminución de la acción de hormonas tiroideas en el corazón y el sistema vascular. Tanto en el hipotiroidismo como hipertiroidismo existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, que contribuyen a la morbimortalidad de estos pacientes. En las últimas décadas ha surgido la noción que la disfunción tiroidea subclínica comparte estos riesgos, debido a la presencia de hipotiroidismo tisular resultante de una disminución en el nivel de hormonas tiroideas circulantes que podría estar aún dentro de límites normales[3,4].

Impacto de la función tiroidea en el sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular es un importante sitio de acción de las hormonas tiroideas. Su acción se produce de forma directa a nivel cardiaco, mediante la unión a receptores tiroideos específicos tipo alfa-1, el más abundante en el corazón y responsable de la mayoría de las acciones de la hormona tiroidea a este nivel; así como la repercusión en la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica, y retorno venoso, mediante su acción en vasos sanguíneos produciendo vasodilatación. La T3 también actúa sobre el sistema cardiovascular de forma indirecta al unirse a receptores beta tipo 1 y 2 presentes en la glándula hipófisis y en hígado, donde estimula la lipogénesis hepática y regula la síntesis y captación de colesterol, mediante la producción de SREBP (sterol regulatory element binding protein-2) en hígado y tejido adiposo[5]. Cambios en la función tiroidea tienen repercusiones hemodinámicas directas, de forma opuesta entre el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. El aumento o la disminución de la acción de estas hormonas en ciertas vías moleculares en el corazón y en el endotelio vascular, producen alteraciones significativas en la función cardiovascular. El sistema cardiovascular es un marcador útil de la acción de las hormonas tiroideas debido a su alta sensibilidad a éstas, respondiendo a cambios mínimos pero persistentes en sus niveles[6].

La T3 es la molécula biológica que actúa en el corazón y vasos sanguíneos. Hasta la fecha, no existe evidencia clara de conversión significativa de tiroxina (T4) a T3 en células musculares miocárdicas[7]. En los cardiomiocitos, la acción de T3 se produce a nivel intranuclear, donde interactúa con receptores específicos, tanto activadores como inhibidores de la transcripción génica de algunas proteínas. La unión con estos receptores, con la ayuda de cofactores, produce la transcripción de secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta tiroidea, que termina con la producción de proteínas estructurales y con funciones regulatorias. En ausencia de T3, los receptores inhiben la transcripción de estos genes. Las proteínas producidas por los elementos de respuesta tiroidea tienen un rol clave en el transporte activo de calcio en los miocitos. Su efecto aumenta la contractilidad miocárdica (inotropismo) y el automatismo (cronotropismo)[8]. Además, T3 tiene acciones extranucleares que modulan la función de varios canales de sodio, potasio y calcio en el corazón. Estos efectos no-genómicos tienen la ventaja de ser más rápidos en su respuesta[7].

Los efectos hemodinámicos de T3 se encuentran enumerados en la Tabla 1. En estados hipertiroideos, estos efectos tienen como resultado el aumento del gasto cardiaco, del consumo de oxígeno miocárdico y del riesgo de aparición de arritmias sinusales[7].

Hipertiroidismo y sistema cardiovascular

El hipertiroidismo se caracteriza por un alto gasto cardiaco con un aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la resistencia vascular periférica, resultando en un estado hiperdinámico[4]. El aumento de la excitabilidad del sistema de conducción puede producir extrasístoles auriculares o incluso arritmias supraventriculares, especialmente fibrilación auricular (FA) tirotóxica, que conlleva el riesgo característico de eventos tromboembólicos y accidente cerebrovascular por la generación de trombos intracavitarios secundarios a la ectasia sanguínea[9]. La exposición prolongada a hormona tiroidea favorece la hipertrofia miocárdica y el crecimiento auricular izquierdo, resultando en insuficiencia cardiaca (IC) izquierda de alto gasto. Con el tratamiento (restauración del estado eutiroideo) estos cambios pueden ser total o parcialmente reversibles[10].

En el hipertiroidismo subclínico, definido como niveles bajos o indetectables de TSH sérica con niveles normales de T3 libre y T4 libre, también ocurren los cambios cardiovasculares previamente mencionados, siendo la hipertrofia ventricular izquierda la anormalidad cardiaca más frecuente. El mecanismo responsable del aumento de la masa ventricular y la disfunción diastólica secundaria en el hipertiroidismo subclínico, tanto endógeno como exógeno, son desconocidos[11]. Así mismo también existe un riesgo mayor de FA, siendo hasta tres veces mayor en adultos mayores de 60 años que en la población general de la misma edad[12].

Estas alteraciones confieren un aumento del riesgo de muerte de causa cardiaca, especialmente en adultos mayores. Es posible que este riesgo sea consecuencia de arritmias supraventriculares o IC[10].

Tabla 1. Efectos hemodinámicos de las hormonas tiroideas

Aumento de frecuencia cardiaca basal
Aumento de excitabilidad sinusal
Aumento de contractilidad miocárdica
Aumento de relajación diastólica
Disminución de resistencia vascular periférica

Hipotiroidismo y sistema cardiovascular

La hormona tiroidea es necesaria para el desarrollo cardíaco en la vida intrauterina, y el crecimiento cardiaco depende de la presencia de niveles adecuados de hormona tiroidea durante la infancia y la adultez[13]. El hipotiroidismo determina alteraciones en múltiples variables de la función cardiovascular: disminución de la frecuencia cardíaca y fracción de eyección, con la resultante disminución del gasto cardiaco, disminución de la función sistólica y diastólica; disminución del volumen y tono vascular. Estos cambios interfieren en el funcionamiento de otros órganos, en especial el riñón, con alteración de la función renal debido a una menor perfusión[4].

La deficiencia de hormona tiroidea es responsable de un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo cardiopatía coronaria e IC, debido a la disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial, hipertensión arterial, una disminución de la eficiencia energética del miocardio (a pesar de la bradicardia) y alteraciones metabólicas[10].

El hipotiroidismo subclínico (HS) está caracterizado por un aumento de los niveles de TSH con niveles de T3 y T4 libre dentro de rangos de referencia. En general, no hay alteración de la frecuencia cardiaca ni presión arterial[14]. La principal anormalidad reconocida en pacientes con HS es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, tanto en reposo como con el ejercicio, usualmente asociado a disfunción sistólica[15]. A pesar que aún existe controversia sobre los riesgos del HS, un número creciente de estudios ha demostrado que estos pacientes tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica[15-19]. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en pacientes con niveles altos de TSH, particularmente en aquellos con concentraciones igual o mayores a 10 mIU/L. En pacientes con niveles más bajos de TSH, el riesgo es menos claro y en pacientes con elevaciones mínimas de TSH no se ha demostrado aumento del riesgo cardiovascular[19,20]. Este riesgo es independiente de los factores de riesgo tradicionales (hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus) y, a pesar que el mecanismo responsable aún no está claro, se ha descrito una asociación con un aumento de los niveles circulantes de partículas de colesterol total y de baja densidad, aumento de oxidación de lipoproteínas de baja densidad y alteraciones de la viscosidad sanguínea con el resultante estado de hipercoagulación[21].

Artículo de Revisión

Implicancias terapéuticas

La decisión de tratar pacientes con HS en la actualidad depende de las concentraciones de TSH (pacientes con TSH mayor a 10 uU/mL), la presencia de anticuerpos antitiroideos y la presencia de enfermedades concomitantes, como depresión, infertilidad y dislipidemia[22]. Desde el punto de vista cardiovascular, la mayor evidencia a favor del tratamiento con L-tiroxina para conseguir un estado eutiroideo en pacientes con HS es la disminución en los niveles de colesterol total y LDL[4,23,24,]. Sin embargo, los resultados del tratamiento en modificar el riesgo cardiovascular y la mortalidad por esta causa son controvertidos y hacen falta estudios para definir cuándo y cómo tratar estos pacientes. Hasta que estos estudios se lleven a cabo, la decisión de iniciar tratamiento con L-tiroxina deberá hacerse de forma individualizada, considerando el riesgo cardiovascular actual del paciente y el riesgo de progresión de su enfermedad tiroidea[25,26].

El diagnóstico precoz de IC en pacientes con hiper o hipotiroidismo (establecido o subclínico) mejora el pronóstico cardiovascular, por lo que se debería evaluar la función tiroidea en todo paciente con IC, FA, hipertensión pulmonar y miocardiopatía dilatada sin causa identificable. Las guías clínicas del American College of Cardiology recomiendan la pesquisa de enfermedad tiroidea con TSH en todo paciente con IC de reciente diagnóstico[27].

La disfunción tiroidea es una causa reversible de IC, aunque la reversión de las alteraciones cardiovasculares puede tardar algunas semanas. La administración de T4 exógena para conseguir el eutiroidismo disminuye la apoptosis de miocitos y el remodelado ventricular en modelos experimentales[13]. Existen estudios que sugieren un aumento de la mortalidad en pacientes hipertiroideos ya tratados, por lo que el tratamiento óptimo del hipertiroidismo en pacientes con IC se desconoce[28].

El hipertiroidismo, tanto clínico como subclínico, y su asociación con FA también requieren una mención especial. El pilar en el manejo de estos pacientes es la restauración del estado eutiroideo. La conversión a ritmo sinusal después del tratamiento del hipertiroidismo no es una garantía y depende de múltiples variables, como la duración de la FA y la presencia de enfermedad cardiaca estructural[29]. Mientras el paciente mantenga su arritmia se debe asociar a estrategias de control de ritmo o frecuencia, según corresponda y de prevención de eventos tromboembólicos, basándose en scores de riesgo validados como el score CHA2DS2-VASc[30].

Conclusión

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados. Los efectos de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular y las alteraciones, tanto estructurales, funcionales y metabólicos, que ocurren como consecuencia de su disfunción son múltiples y están ampliamente demostradas. A pesar que aún hacen falta estudios para definir el manejo óptimo del riesgo cardiovascular en los pacientes con disfunción tiroidea clínica o subclínica, estas implicancias se deben tener en cuenta a la hora de enfrentar estos pacientes para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos agudos que impliquen mayor morbimortalidad. Y como siempre en medicina, el manejo dependerá del grado de disfunción tiroidea y de cada paciente en particular.

Referencias bibliográficas

1. Brent GA. 1994. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 331 (13): 847-853.
2. Oetting A, Yen PM. 2007. New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21 (2): 193-208.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. 2002. Narrow individual variations in serum T (4) and T (3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 87 (3): 1068-1072.
4. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. 2004. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system Recent Prog Horm Res 59: 31-50.
5. Shin DJ, Osborne TF. 2003. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2. J Biol Chem 278 (36): 34114-34118.
6. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 87 (3): 968-974.
7. Klein I, Ojamaa K. 2001. Thyroid Hormone and Cardiovascular System. N Engl J Med 344: 501-509.
8. Brenta G. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol 2006; 35: 164-175.
9. Estes NA 3rd, Sacco RL, Al-Khatib SM, Ellinor PT, Bezanson J, Alonso A, et al. 2011. American Heart Association Atrial Fibrillation Research Summit: A Conference Report From the American Heart Association. Circulation 124: 363-372.
10. Biondi B. 2012. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol 167 (5): 609-618.
11. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. 2005. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European Journal of Endocrinology 152: 1-9.
12. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 137 (11): 904-914.
13. Gerdes AM, Iervasi G. 2010. Thyroid replacement therapy and heart failure. Circulation 122: 385-393.
14. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. 2003. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 13: 971-977.
15. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. 2006. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 295 (9): 1033-1041.
16. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F,

et al. 2007. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. ArchIntern Med 167 (14): 1526-1532.

17. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. Ann Intern Med 132: 270-278.
18. Dean JW, Fowler PB. 1985. Exaggerated responsiveness to thyrotropin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. Br Med J 290: 1555-1561.
19. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P. 2005. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 165 (21): 2467-2472.
20. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. 2010. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 304 (12): 1365-1374.
21. Duntas LH. 2002. Thyroid disease and lipids. Thyroid 12 (4): 287-293.
22. Cooper DS. 1998. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. Ann Intern Med 129: 135-138
23. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvitis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. 2001. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is l-thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol 145: 705-710.
24. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, et al. 2003. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with Levothyroxine. Thyroid 13 (4): 365-369.
25. Beyhan Z, Ertürk K, Uçkaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M. 2006. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. J Endocrinol Invest 29 (6): 505-510.
26. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. 2004. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? Treat Endocrinol 3 (4): 233-244.
27. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009. Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 119: 1977-2016.
28. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. 2011. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. Eur J Endocrinol 165 (4): 491-497.
29. Jayaprasad N, Francis J. 2005. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. Indian Pacing Electrophysiol J 5 (4): 305-311.
30. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 33 (21): 2719-2747.

Artículos por Invitación

Expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica

José E. Galgani[1]

Expandability of adipose tissue in metabolic homeostasis

[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y UDA-Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
José E. Galgani, PhD
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo; y Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Avda. Libertador Bernardo O´Higgins 340. Santiago, Chile.
Teléfono: (562) 354 6389.
Fax: (562) 633 8298.
E-mail: jgalgani@uc.cl

Recibido: 08 de noviembre de 2013
Aceptado: 18 de noviembre de 2013

The ability to expand adipose tissue mass may prevent ectopic lipid accumulation and insulin resistance in response to energy oversupply and high-fat diet. Indeed, mice fed with a high-fat diet that overexpresses adiponectin (a lipogenic gene) and are leptin-deficient develop massive obesity; however, have better metabolic profile than leptin-deficient control mice. Furthermore, mice with a deletion of PPARg2 gene (an adipogenic transcription factor) have impaired adipogenic capacity and ability to expand fat mass. These animals in response to a high-fat diet are leaner and present severe insulin resistance. In humans, some of the most striking relevance of adipose tissue for metabolic control came from patients suffering of generalized lipodystrophy. On them, there is an inability to develop subcutaneous adipose tissue, which is accompanied by elevated ectopic lipid accumulation and insulin resistance. Based on this and other evidence, the role of adipose tissue as a buffering lipid tissue controlling whole-body glucose and lipid homeostasis has gained relevance. I hereby further expand on this concept and highlight future research.

Key words: *Insulin resistance, ectopic lipids, obesity.*

Aspectos básicos del tejido adiposo

El tejido adiposo está constituido por diversos tipos celulares, entre los que destaca el adipocito. Esta célula es la encargada de compensar las fluctuaciones de la disponibilidad de sustratos energéticos exógenos. De esta forma, ante períodos de balance positivo de energía, el exceso de energía es almacenado en la forma de triglicéridos (TG). Mientras que en períodos de balance negativo de energía, el adipocito libera los ácidos grasos a la circulación para satisfacer la demanda energética de los tejidos. Esta función de almacén energético es fundamental para preservar la homeostasis energética.

El tamaño de la reserva adiposa corporal, el cual es un reflejo del balance energético, está determinado por el balance entre la lipogénesis (formación de triglicéridos) y lipólisis (degradación de triglicéridos). Así, ante una ganancia de masa corporal neta, en los cuales existe un balance positivo de energía sostenido, la lipogénesis predominará sobre la lipólisis, lo cual determinará la expansión del tejido adiposo observada en obesidad. En este contexto, esta célula presenta una alta plasticidad estructural que le permite acomodar los triglicéridos en su citoplasma, siendo capaz de aumentar su volumen hasta 1.000 veces.

Para desempeñar esta función de reserva energética, existe una compleja coordinación a nivel molecular, celular, tisular y entre órganos. En este sentido, múltiples moléculas juegan un papel en la regulación de enzimas encargadas de sintetizar o degradar triglicéridos, junto con la regulación de los procesos de formación de nuevas células adiposas, endoteliales, entre otras que constituyen el tejido adiposo. En esta coordinación, la célula adiposa debe ser capaz de integrar las señales provenientes de la periferia (páncreas, cerebro, intestino, hígado, músculo esquelético, entre otros) que informan sobre el estado energético del individuo. Al mismo tiempo, el tejido adiposo y en particular el adipocito, libera una multiplicidad de sustancias de naturaleza proteica, que cumplen un papel autocrino, paracrino y endocrino que permite coordinar a nivel sistémico la homeostasis metabólica. Por lo tanto, el tejido adiposo en su papel fundamental como

reserva energética juega un papel trascendental como órgano endocrino de relevancia fisiológica.

Consecuencias metabólicas de la expansión del tejido adiposo

La desregulación de la función del tejido adiposo posee relevancia fisiopatológica. En este sentido, la incapacidad del tejido adiposo por almacenar lípidos de manera apropiada, determinará un cambio en el perfil de proteínas secretadas por el adipocito y otras células del tejido adiposo, lo cual resultará en alteraciones de otros órganos. Entre las manifestaciones más usuales se encuentra la resistencia insulínica e inflamación. Por ejemplo, los adipocitos hipertróficos, los cuales prevalecen en el tejido adiposo de individuos obesos, tienen una liberación de moléculas que difiere de aquellas células adiposas sometidas a un menor estrés físico (ej. expansión de membranas celulares) y metabólico (ej. captación de glucosa y síntesis de triglicéridos). En este sentido, las células adiposas hipertróficas tienen mayor secreción de leptina, resistina, angiotensina, citoquinas pro-inflamatorias, entre otros, mientras que menor secreción de adiponectina. Este perfil secretor caracterizado por una mayor razón de leptina/adiponectina ha sido asociado con diversas condiciones que son metabólicamente deletéreas.

Basado en lo anterior, existe un interés creciente por comprender el estrés al que se someten las células adiposas ante un balance positivo de energía y ácidos grasos y sus consecuencias en el control metabólico del propio tejido adiposo y tejidos ectópicos. La noción sobre un tejido adiposo que se expande sin alterar sus características biológicas, y que podría condicionar una obesidad inocua desde el punto de vista metabólico y cardiovascular ha tomado relevancia. Esto ha llevado al concepto de capacidad de expansibilidad del tejido adiposo.

Expansibilidad del tejido adiposo

En respuesta a un balance energético positivo, el tejido adiposo aumentará el número de células adiposas junto con el tamaño celular. Ambos procesos poseen requerimientos especiales, tales como gatillar la capacidad de proliferar precursores de adipocitos y luego diferenciarlos a células maduras. Por su parte, la hipertrofia celular, implica una mayor síntesis de membranas celulares, capaces de soportar una expansión del volumen de hasta 1.000 veces, y que a su vez mantenga la funcionalidad. Para ello, la disponibilidad de ácidos grasos poliinsaturados es fundamental.

Frente a la necesidad de expandir la masa adiposa a expensas de un aumento del tamaño celular, dado la existencia de una incapacidad por aumentar el número de células adiposas, se condiciona un ambiente tisular más deletéreo que cuando existe la posibilidad de aumentar el número y tamaño celular. En el primer caso, la capacidad de expandir la masa adiposa estaría limitada, lo cual facilitaría la acumulación de lípidos en tejidos ectópicos. Además, ese tejido y en particular las células hipertróficas, estarían sometidas a una mayor susceptibilidad a la muerte celular, lo cual gatillaría una respuesta inflamatoria, que agravaría y perpetuaría esta condición. Todo lo anterior, contribuiría a un descontrol del estado metabólico del individuo.

Evidencia que sustenta el papel de la expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica

Sustento para esta hipótesis proviene de experimentos realizados en animales y humanos. Uno de los estudios más relevantes fue realizado en ratones deficientes en leptina (*ob*/*ob*), los cuales se caracterizan por ser obesos. En algunos de estos animales, se sobreexpresó el gen de la adiponectina. Estos animales al ser alimentados con una dieta alta en grasa se caracterizaron por una mayor expansión del tejido adiposo, lo cual los hizo ser extremadamente obesos respecto a los ratones *ob*/*ob*. Pese a esta diferencia en masa corporal, estos animales presentaron un mejor control glicémico y lipídico.

Otra evidencia proviene de animales sometidos a una modificación genética que les impide expresar el gen de PPARg2 (factor de transcripción crítico en la adipogénesis). Estos animales al ser sometidos a una alimentación alta en grasa, tienen una menor ganancia de peso que animales controles. Sin embargo, pese a su menor masa corporal, estos animales manifiestan una resistencia insulínica severa. Estudios adicionales en animales que sustentan esta hipótesis pueden encontrarse en excelentes revisiones previamente publicadas.

En humanos, la evidencia que sustenta el papel de la expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica ha tomado ventaja del perfil metabólico observado en sujetos con lipodistrofia generalizada. Esta condición se caracteriza por una reducción total o parcial de la presencia de tejido adiposo subcutáneo, dado un defecto genético o congénito. En estos individuos se observa una acumulación ectópica de lípidos junto con resistencia insulínica severa, lo cual está en línea con los resultados observados en animales.

Otro grupo de evidencia proviene de estudios en los cuales se ha utilizado el tamaño de las células adiposas como un marcador de la capacidad de expansibilidad del tejido adiposo. En este sentido, mayor contenido de adipocitos hipertróficos o un mayor tamaño promedio de los adipocitos, se ha considerado como un indicador de menor capacidad proliferativa de pre-adipocitos y de diferenciación a células maduras.

Los estudios muestran que el tamaño del adipocito se relaciona de manera inversa con el grado de sensibilidad insulínica sistémica. Más aún, el tamaño del adipocito ha mostrado ser un factor de riesgo directo de diabetes tipo 2, independiente del grado de secreción y sensibilidad insulínica. Adicionalmente, se ha observado en personas tratadas con

tiazolidinedionas (un agonista farmacológico de PPARγ2) un mejor control metabólico pese a un aumento de la masa corporal de estos individuos.

Aunque esta hipótesis ha sido sustentada por diversos estudios, no todos apoyan su validez. En este sentido, una investigación evaluó el efecto de la remoción parcial de tejido adiposo subcutáneo abdominal mediante liposucción en individuos con y sin diabetes tipo 2. Ninguno de los parámetros evaluados mostró diferencias en respuesta a la intervención quirúrgica, tanto en parámetros de control de la homeostasis de glucosa y lípidos como en marcadores de inflamación.

Conclusión

En las últimas dos décadas el tejido adiposo ha cobrado relevancia como un importante órgano involucrado en la mantención de la homeostasis metabólica. Dado el descubrimiento de este órgano como un órgano secretor de sustancias que influencian otros tejidos, junto con las consecuencias metabólicas de su déficit, ha estimulado la hipótesis que postula que la capacidad de expandir la masa adiposa es crucial en la prevención del depósito ectópico de ácidos grasos y la resistencia insulínica.

Aunque existe diversa evidencia en animales y humanos que sustenta esta hipótesis, aún existen preguntas que cuestionan su relevancia en población general. Entre ellas, la acumulación de lípidos ectópicos es cuantitativamente pequeña, por lo que parece improbable que el tejido adiposo posea una limitación para almacenar tal mínima cantidad de lípidos. Esto sugiere que mecanismos alternativos deben dar cuenta del compromiso sistémico. Entre ellos, las proteínas secretadas por el tejido adiposo pueden modificar la homeostasis de otros tejidos.

Una limitación adicional en humanos se refiere a los indicadores tradicionalmente utilizados para caracterizar la capacidad de expansibilidad del tejido adiposo. Entre ellos, el tamaño promedio de las células adiposas es una sobre simplificación de la compleja regulación de las características celulares de este tejido. Se requieren estudios en humanos que validen la utilidad de los indicadores actualmente disponibles, con el fin de probar la relevancia de esta hipótesis.

Referencias bibliográficas

1. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. 2007. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest 117 (9): 2621-2637.
2. Medina-Gómez G, Gray SL, Yetukuri L, et al. 2007. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. PLoS Genet 3 (4): e64.
3. Gregoire FM. 2001. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. Exp Biol Med 226 (11): 997-1002.
4. Rosen ED, Spiegelman BM. 2000. Molecular regulation of adipogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol 16: 145-171.
5. Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, Smith SR, Joanisse DR, Funahashi T, Krakoff J, Bunt JC. 2008. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. Am J Clin Nutr 87 (2): 295-302.
6. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. 2000. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia 43 (12): 1498-506.
7. Tan GD, Fielding BA, Currie JM, Humphreys SM, Désage M, Frayn KN, Laville M, Vidal H, Karpe F. 2005. The effects of rosiglitazone on fatty acid and triglyceride metabolism in type 2 diabetes. Diabetologia 48 (1): 83-95.
8. Virtue S, Vidal-Puig A. 2010. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome-an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta 1801 (3): 338-49

Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal

José Luis Santos[1]

Melanocortin-4 receptor: relevance in eating behaviour and body fat accumulation

The melanocortin-4 receptor (MC4R) is a G-protein-linked receptor widely expressed in the hypothalamus and in other central nervous system regions crucially involved in energy homeostasis. Genetic mutations of MC4R are considered as the most frequent cause of rare monogenic forms of human obesity. In the hypothalamus, leptin stimulates pro-opiomelanocortin (POMC) neurons of the arcuate nucleus, resulting in the release of α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH), a cleavage product of POMC, which binds MC4R in in second order neurons of the paraventricular nucleus generating an anorexigenic response. In contrast, the Agouti-Related Protein (AGRP) is an inverse agonist of MC4R that induces an orexigenic response. MC4R expressed in other different brain areas seems to be related to different aspects of eating behaviour such as meal choice and termination. On the other hand, it has been described that MC4R reciprocally regulate preganglionic sympathetic and parasympathetic cholinergic neurons controlling energy expenditure, heart rate, blood pressure, fuel partitioning, as well as glucose and lipid metabolism. Active research is being carried out in order to identify the use of safe MC4R agonists that act in the central nervous system for the treatment of obesity, without having undesirable side effects such as increases in heart rate or blood pressure.

Key words: *Melanocortin 4 receptor, adipose tissue, food trends and body fat accumulation.*

[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
José Luis Santos
E-mail: jsantos@med.puc.cl

Recibido: 20 de noviembre de 2013
Aceptado: 26 de noviembre de 2013

Introducción

Desde un punto de vista genético, la obesidad humana puede clasificarse básicamente en dos categorías: a) Obesidad común, con causalidad de tipo multifactorial genético-ambiental, cuya prevalencia ha sido empujada en las últimas décadas por los hábitos de ingesta y actividad física promovidos en la sociedad moderna y b) Síndromes raros de obesidad causados por defectos genéticos que se relacionan directamente con la regulación de la homeostasis energética. La obesidad originada por el defecto de un sólo gen o por deleciones de segmentos cromosómicos, son condiciones muy poco frecuentes, al contrario de lo que ocurre con la obesidad común de tipo multifactorial[1]. Sin embargo, debido a su relación directa causa-efecto, los defectos genéticos simples son muy relevantes para el estudio de la etiología de la acumulación de grasa corporal. Es importante subrayar que una gran parte de los genes causantes de obesidad de tipo monogénico (LEP, LEPR, PCSCK1, POMC, MC4R, entre otros), se relacionan directamente con la regulación que ejerce la leptina a través del sistema de las melanocortinas en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) y en el sistema nervioso central (Figura 1)[2,3]. En esta mini-revisión nos centraremos en el efecto de la variación genética en el gen del receptor-4 de melanocortina, dado que las mutaciones en este gen son la causa más frecuente de los raros casos de obesidad humana de tipo monogénico descritos hasta este momento.

Sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta

El cerebro es el órgano que coordina los múltiples aspectos relacionados con la conducta de la alimentación, siendo el hipotálamo una de las estructuras centrales involucradas directamente en la regulación de la ingesta y la homeostasis energética. En los estudios de lesiones cerebrales realizados a mediados del siglo pasado, se observaron las consecuencias de la destrucción selectiva de áreas cerebrales en animales de experimentación[4]. La destrucción del Área Hipotalámica Lateral (LHA "centro del apetito") conducía a un estado de

Artículos por Invitación

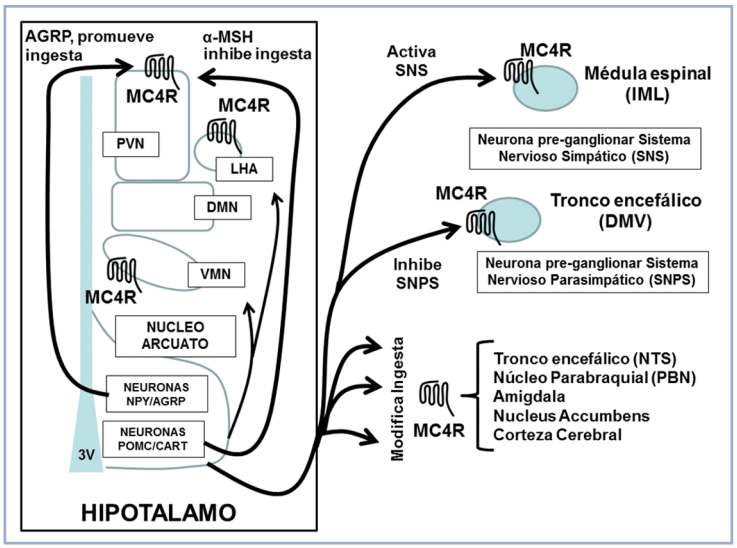


Figura 1. Función del receptor-4 de melanocortina (MC4R) en la homeostasis energética. Ver acrónimos en el texto.

afagia, mientras que la destrucción del Núcleo Hipotálamo Ventromedial (VMN; "centro de la saciedad") conducía a un estado de hiperfagia. Por el contrario, los estudios de lesiones cerebrales en el núcleo arcuato, considerado actualmente como un centro crucial en la regulación energética, revelaron que éstas no producían alteraciones considerables en la ingesta. Este efecto se debe a que actualmente conocemos que el núcleo arcuato contiene dos tipos de neuronas con efectos opuestos: las neuronas POMC/CART que expresan Pro-opiomelanocortina (POMC), que conducen señales anorexigénicas represoras de la ingesta, y las neuronas AGRP/NPY que expresan la Proteína Relacionada con Agouti (AGRP) y el Neuropéptido-Y (NPY), que conducen señales estimuladoras de la ingesta. Las neuronas del núcleo arcuato tienen proyecciones hacia otras áreas hipotalámicas relacionadas con la ingesta como LHA, VMN, el Núcleo Dorsomedial (DMN) y, de forma importante, hacia el Núcleo Paraventricular (PVN), que contiene las neuronas de segundo orden que expresan MC4R y regulan la ingesta. Adicionalmente, se han descrito conexiones neuronales desde ARC hacia regiones relacionadas con aspectos hedónicos de la ingesta como el Núcleo Accumbens (Nac) y la amígdala. Asimismo, las proyecciones axonales que se originan en ARC alcanzan el Núcleo Parabraquial (PBN), relacionado con las sensaciones de aversión a ciertos alimentos. También se han descrito derivaciones neuronales desde ARC al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco encefálico que permiten integrar información relacionada con el término de la ingesta mediada por el factor de saciedad colecistoquinina (CCK)[5].

El núcleo arcuato del hipotálamo presenta altos niveles de expresión del receptor de leptina y el receptor de insulina, así como diferentes receptores de otros neurotransmisores y hormonas, tales como receptores de serotonina, GLP-1, Ghrelina y NPY, entre otros[6]. La leptina es una hormona que se secreta fundamentalmente, aunque no exclusivamente, por el tejido adiposo blanco y circula en el plasma en una concentración proporcional a la cantidad de grasa corporal. La leptina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, e interaccionar con receptores neuronales específicos situados en el hipotálamo, actuando así como una señal indicadora de las reservas energéticas del organismo. La acción de la leptina en el sistema nervioso central a través de la unión con su receptor representa un punto crucial en la regulación de la homeostasis energética.

El sistema de las melanocortinas está compuesto por los receptores de melanocortinas y sus ligandos endógenos. La familia de receptores de melanocortinas está formada por cinco receptores de membrana acoplados a proteína G llamados MC1-MC5 (codificados por los genes MC1R-MC5R). Entre ellos, sólo MC3R y MC4R se expresan en regiones del sistema nervioso central relacionadas con el control del apetito, sin que se haya observado que la anulación de los genes MCR1, MCR2 y MCR5 (expresados en diferentes tejidos tales como piel, glándula suprarrenal, macrófagos y tejido adiposo entre otros) en modelos animales interfiriera en el mantenimiento del equilibrio energético. En el hipotálamo, la proopiomelanocortina (POMC) y los péptidos derivados de POMC (llamadas colectivamente "melanocortinas") actúan como ligandos de los receptores de melanocortinas: α–, β- y γ-MSH (Hormonas α, β- y γ estimulantes de melanocitos). En la hipófisis, POMC tiene un procesamiento diferente que deriva en la generación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que actúa sobre MC2R en la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. En el sistema nervioso central, las melanocortinas se unen a los receptores MC3R/MC4R en la regulación de la ingesta. Diversas investigaciones apuntan que es especialmente importante el efecto de α-MSH actuando como agonista de MC4R reprimiendo la conducta de alimentación. Por el contrario, el AGRP generado en las neuronas AGRP/NPY actuaría como antagonista (según algunos autores, agonista inverso) de MC4R[2,3].

En situaciones de niveles reducidos o inexistentes de leptina, como por ejemplo, en la deficiencia genética de esta hormona del ratón *ob* o la deficiencia genética humana de este gen, se favorece la expresión de los péptidos orexigénicos AGRP/NPY, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos. Sin embargo, en una situación de abundancia de reservas energéticas, la unión de la leptina a su receptor en las neuronas POMC/CART, estimula la expresión de POMC, y una mayor producción de a-MSH y b-MSH, que serán los encargados de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta[2,3].

Variación genética del Receptor-4 de Melanocortina (MC4R): relación con la ingesta energética y la obesidad

El receptor de melanocortina-4 (MC_4) es un receptor acoplado a proteína G con una estructura clásica de 7 dominios transmembrana, que está codificado por el gen MC4R, pre-

sentando una amplia distribución en el sistema nervioso central (Figura 1). El ratón con deficiencia genética de MC4R muestra signos de obesidad e hiperfagia severa, acompañados de hiperinsulinemia, hiperglicemia y crecimiento lineal acelerado[5,6]. De forma muy importante, se han descrito diferentes mutaciones en el gen MC4R que serían la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos (0,5-6% de los pacientes con obesidad mórbida)[7,8]. Se han descrito más de un centenar de mutaciones en MC4R relacionadas con la obesidad humana, que involucran pérdida de función total o parcial debida a cambios tales como sustituciones de aminoácidos, cambios de marco de lectura o finalización prematura de la traducción proteica. Generalmente estas mutaciones aparecen en estado heterocigoto, habiéndose encontrado sujetos con mutaciones en MC4R en estado homocigoto, que muestran un fenotipo de aún mayor acumulación de grasa corporal. A pesar del alto impacto de las mutaciones de MC4R sobre la obesidad, es necesario mencionar que estas mutaciones no tienen penetrancia completa (es decir, no todas las personas con la mutación son obesas) y muestran una expresividad variable (es decir, la misma mutación puede producir diferentes grados de obesidad en diferentes personas)[9]. El efecto de las mutaciones de MC4R sobre el Índice de Masa Corporal (IMC) se ha estudiado en hermanos de pacientes obesos portadores de mutaciones en MC4R, determinándose diferencias entre 4-9,5 Kg/m^2 al comparar portadores de mutaciones versus no-portadores, lo que indicaría que MC4R es un gen mayor de susceptibilidad frente a la obesidad[10]. Mediante ensayos de alimentación "ad libitum", se ha estimado que la ingesta calórica de portadores de mutaciones en MC4R es superior a la de sus hermanos no-portadores[7]. También se han descrito diferentes efectos, a veces controvertidos, sobre el efecto de estas mutaciones sobre las elecciones de la dieta y la conducta de alimentación[11].

Si bien las mutaciones raras de efecto severo en el gen MC4R son una causa relevante de la obesidad monogénica humana, también se ha encontrado que polimorfismos genéticos comunes relacionados con este gen que están asociados con la obesidad del tipo multifactorial[12]. Específicamente, estudios epidemiológicos de asociación de genoma completo, han revelado que los genotipos portadores del alelo C del polimorfismo rs17782313 (T > C), situado 188 Kb río debajo de MC4R, se asocian significativamente con mayores valores de Índice de Masa Corporal (incremento de 0,24 unidades de IMC por alelo-C) y mayor porcentaje de grasa corporal[1]. Adicionalmente, se ha descrito una posible influencia de este polimorfismo genético en la conducta de alimentación[13,14].

Acciones de MC4R sobre el sistema nervioso autónomo y relación con la obesidad

Se han descrito conexiones neuronales desde el núcleo arcuato del hipotálamo hacia neuronas preganglionares del Núcleo Dorsal Motor del nervio Vago (DMV) en el tronco encefálico, y la Columna Intermediolateral (IML) de la médula espinal que podrían actuar vía MC4R (Figura 1). Se ha demostrado que estas conexiones permiten la regulación del sistema nervioso autónomo mediada por MC4R, resultando en una inhibición del Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS) y una estimulación recíproca del Sistema Nervioso Simpático (SNS). Mediante este mecanismo, se ha propuesto que MC4R podría afectar a la acumulación de peso corporal regulando el gasto energético, la utilización de sustratos, la presión arterial y el metabolismo de carbohidratos y lípidos[15]. En este sentido, el efecto de antagonistas de MC4R en ratones y el efecto de mutaciones en MC4R en humanos se han relacionado con una deficiente activación del tono simpático y una menor inhibición del SNPS. Esta alteración sería la responsable de algunos fenotipos descritos en pacientes portadores de mutaciones MC4R con respecto a los no-portadores, tales como una menor eliminación de catecolaminas urinarias, una menor presión arterial, una reducida estimulación de la lipolisis por el SNS, así como un mayor cociente respiratorio que indica un predominio en el uso de carbohidratos sobre grasas como sustratos energéticos, y que favorece la acumulación de grasa corporal[16,17]. Por otro lado, la deficiente inhibición del SNPS podría ser la responsable de la hiperinsulinemia descrita en estos pacientes obesos portadores de mutaciones en MC4R, y explicable por una mayor estimulación de acetil-colina sobre la célula beta del páncreas[15]. Actualmente se están evaluando diferentes terapias basadas en agonistas de MC4R administrados en el sistema nervioso central para ayudar a la reducción de peso corporal. La mayoría de estos estudios están en fase preclínica y han sido realizados con agonistas administrados de forma central en diferentes modelos murinos y primates no-humanos[18]. En un estudio realizado en humanos, se administró un agonista de MC4R vía nasal, observándose un incremento en la actividad del SNS y la lipolisis en el tejido adiposo[19]. Algunos de los agonistas utilizados han mostrado resultados prometedores en la reducción de peso corporal en modelos animales, pero se han acompañado de una tendencia a un aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (Roubert et al, 2010), por lo que se están realizando búsquedas de agonistas de MC4R que carezcan de este efecto y puedan ser útiles en el tratamiento de la obesidad[18].

Referencias bibliográficas

1. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. 2013. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. Nat Rev Endocrinol Jul; 9 (7): 402-13.
2. Myers MG, Olson DP. 2012. Central nervous system control of metabolism. Nature 491: 357-363.
3. Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders (ahead of print).
4. Hetherington AW, Ranson SW. 1940. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Record 78: 149-172.
5. Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JJ, et al. 2006. The MC4 receptor and control of appetite. Br J Pharmacol 149: 815-827.
6. Yeo GSH, Heisler LK. 2012. Unraveling the brain regulation of

appetite: lessons from genetics. Nat Neurosci 1343-1349.
7. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. 2003. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med 348: 1085-1095.
8. Santos JL, Amador P, Valladares M, et al. 2008. Eating behaviour and obesity in a three-generation Chilean family with carriers of the Thr150Ile mutation in the melanocortin-4 receptor gene. J Physiol Biochem 64: 205-210.
9. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, et al. 2008. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. Diabetes 57: 2511-2518.
10. Dempfle A, Hinney A, Heinzel-Gutenbrunner M, et al. 2004. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. J Med Genet 41: 795-800.
11. Valette M, Bellisle F, Carette C, et al. 2013. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. Int J Obes (Lond) 37: 1027-1035.
12. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. 2008. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. Nat Genet 40: 768-775.
13. Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, et al. 2009. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. Int J Obes 33: 373-378.
14. Ho-Urriola J, Guzmán-Guzmán IP, Smalley SV, et al. 2013. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: Association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. Nutrition (ahead of print).
15. Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, et al. 2013. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. Cell; 152: 612-619.
16. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, et al. 2009. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. N Engl J Med 360: 44-52.
17. Nogueiras R, Wiedmer P, Perez-Tilve D, et al. 2007. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. J Clin Invest 117: 3475-88.
18. Fani L, Bak S, Delhanty P, et al. 2013. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. Int J Obes (Lond) (ahead of print).
19. Wellhöner P, Hörster R, Jacobs F, et al. 2012. Intranasal application of the melanocortin 4 receptor agonist MSH/ACTH (4-10) in humans causes lipolysis in white adipose tissue. Int J Obes (Lond) 36: 703-708.

Compuestos bioactivos e inflamación ligada a obesidad

Diego F. García-Díaz, Marjorie Reyes-Farías y Angélica Ovalle-Marín

Bioactive compounds and inflammation linked to obesity

Obesity has emerged among the major worldwide health threats. This pathology is characterized by the presence of a chronic inflammatory state in the overgrowing adipose tissue. This state has been related with an increased monocyte infiltration, and consequently with an establishment of an adipocyte-macrophage interaction, which in turn has been linked with the onset of obesity-related insulin-resistance. Consequently, reducing this pathogenic crosstalk could comprise an interesting approach to counteract this inflammation. In this context, the screening of natural compounds with known anti-inflammatory/antioxidant properties over this crosstalk could be of highly significance. Popular culture and some investigations have point out that foods richs in polyphenols and esential fatty acids are known to possess these characteristics. It has been described that isolated bioactive compounds presents promising beneficial properties against the expression or secretion of inflammatory markers that are induced by the adipocyte-macrophage communication. Therefore, the proper evaluation of these compounds or the identification of new ones with potential characteristics is actually needed in aiming to reduce the increasing tendency of obesity-related pathologies, such as type 2 diabetes.

Key words: *Obesity, Inflammation, Bioactive compounds.*

Correspondencia:
Diego F. García-Díaz
Departamento de Nutrición,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Santiago, Chile.
Teléfono: +56 2 29786759
dgarcia@med.uchile.cl

Recibido: 02 de diciembre de 2013
Aceptado: 13 de diciembre de 2013

Introducción

Uno de los aspectos que afectan de manera más significativa el diario vivir de cada individuo es el incremento de peso corporal. A pesar del hecho de que los seres humanos requieren la presencia de tejido adiposo en el organismo, cuando este tejido se desarrolla en exceso se presentan serias consecuencias. La obesidad ha tomado un importante lugar a nivel mundial, emergiendo dentro de las patologías más importantes que afectan a la sociedad hoy en día. De hecho, es bien reconocido que una acumulación de grasa excesiva, es una pieza clave para el desarrollo de otras manifestaciones clínicas como diabetes tipo 1, síndrome metabólico, eventos cardiovasculares, artritis, etc.

Una de las principales características que presenta el tejido adiposo en obesidad es la presencia de un estado inflamatorio crónico[1]. Cuando ocurre hiperplasia en los adipocitos, son enviadas señales inflamatorias para iniciar la infiltración de monocitos en el tejido, permitiendo que adipocitos y macrófagos interactúen. Este estado crónico inflamatorio ha sido relacionado con el desarrollo de patologías ligadas a obesidad, especialmente insulino-resistencia. Así, la búsqueda de compuestos que puedan presentar la habilidad de combatir la patogénesis de esta interacción cobra alta importancia en este sentido.

Obesidad: características generales

La obesidad ha sido definida como el incremento en las reservas energéticas del organismo en forma de contenido de grasa, el cual es acompañado con un aumento del peso corporal total, debido al desbalance producido en la ecuación que comprende la ingesta y gasto de energía[2]. Este incremento ha sido relacionado especialmente con el incremento en la masa de tejido adiposo blanco (TAB). Se ha reconocido que el TAB es, además de ser un órgano de almacenamiento y sostén, un órgano endocrino capaz de secretar un amplio número

de moléculas, las cuales están involucradas en una amplia variedad de procesos fisiológicos. En obesidad, el sobrecrecimiento del TAB lleva a una desregulación en la producción de estos productos endógenos, los cuales a menudo presentan propiedades pro-inflamatorios. Entre estos destacan TNF-α, IL-6, resistina, oxido nítrico y MCP-1. Además, el crecimiento excesivo del TAB lleva a la inhibición en la secreción de productos anti-inflamatorios, como la adiponectina. Por lo tanto, es conocido que un aumento en la adiposidad corporal es habitualmente acompañado de un estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo.

Inflamación del tejido adiposo en obesidad

Trabajos recientes han demostrado que el tejido adiposo en obesidad se caracteriza por una hipertrofia adipocitaria, seguida de un aumento en la angiogenesis, infiltración de células del sistema inmune, sobreproducción de matriz extracelular, y consecuentemente, un aumento en la producción de adipoquinas y citoquinas pro-inflamatorias, estableciendo el estado crónico inflamatorio[3]. Existe amplia evidencia concerniente a la infiltración masiva de macrófagos derivados de la medula ósea en el tejido adiposo en esta patología, y de que estas células participan activamente en las vías de señalización pro-inflamatorias. Más aun, ha sido previamente establecido que la intercomunicación entre macrófagos y adipocitos constituyen un hecho indiscutible en el desarrollo de obesidad e insulino-resistencia. En este contexto, se ha observado que los macrófagos contribuyen al desarrollo de insulino-resistencia en pacientes obesos, mientras que una pérdida de peso reduce la infiltración de macrófagos y la expresión de factores relacionados con inflamación en el tejido adiposo[4, 5]. Con el fin de que la comunicación entre adipocito y macrofago tenga lugar, la población de macrófagos dentro del tejido adiposo debe primero incrementarse. El tejido adiposo en crecimiento presenta activación de kinasas MAPK, como ERK, p38 y JNK. Este hecho lleva al incremento en la secreción de MCP-1. Esta proteína juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria en obesidad, induciendo la migración de monocitos y la activación de macrófagos (a un estado denominado M1), siendo el complejo NFkB uno de los mayores inductores de la expresión de esta adipoquina. Este fenómeno se acompaña por estrés en el retículo endoplásmico inducido por hipoxia y por un aumento en la producción de especies reactivas del oxigeno. Una vez infiltrados, en estados avanzados de obesidad, los macrófagos participan en vías de señalización pro-inflamatorias principalmente activadas a través de TNF-α. Esta citoquina, que es derivada principalmente de los macrófagos infiltrados activados, activa a los adipocitos hipertrofiados a través del receptor para TNF, induciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias a través de mecanismos dependientes de NFkB y lipolisis. Por otro lado, los ácidos grasos libres que son consecuentemente liberados por los adipocitos, actúan como ligandos del complejo TLR4, el cual es esencial en la activación de señalización de NFkB por estimulación con lipopolisácaridos en macrófagos, lo que establece el circulo vicioso[3]. Toda esta evidencia sugiere que la infiltración de macrófagos comprende la fuente de inflamación en tejido adiposo, la cual consecuentemente puede agravar el estado de obesidad.

Compuestos bioactivos

Numerosos estudios epidemiológicos indican que una dieta rica en frutas y verduras, y de fuentes ricas en ácidos grasos esenciales, han sido asociadas con un menor riesgo de desarrollar diversas condiciones crónicas, como obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. A grandes razgos, este tipo de comidas contienen micro y macronutrientes como vitaminas, minerales, fibra; sin embargo sus propiedades biológicas beneficiosas han sido ampliamente atribuidas a la presencia de compuestos bioactivos, así como también a la sinergia entre estos. Estos constituyentes son altamente importantes debido a sus características antioxidantes y anti-inflamatorias. La actividad antioxidante de estos compuestos se manifiesta por su habilidad de detoxificar especies reactivas del oxigeno. Por otro lado, pueden también actuar como inhibidores o activadores de enzimas, inhibidores de la actividad de receptores, inductores o inhibidores de la expresión génica, etc. (Figura 1).

Compuestos bioactivos con potencial beneficioso en la inflamación ligada a obesidad

Se deben realizar esfuerzos para reducir la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. Posiblemente, se pueden lograr mejores medidas apuntando a inhibir el establecimiento del estado inflamatorio en el TAB. Por lo tanto, nuevas estrategias o compuestos específicos que sean capaces de disminuir esta inflamación son altamente avaluados. Se ha descrito evidencia que conecta la reducción del estado inflamatorio con una disminución en el estado de obesidad. Más aun, se ha descrito que una baja de peso inducida ya sea por intervención dietaria o cirugía bariátrica, disminuyen los niveles de marcadores de inflamación en plasma. En este sentido numerosos compuestos naturales antioxidantes han sido utilizados para combatir la inflamación ligada a obesidad. Así, el sondeo de compuestos que puedan presentar efectos beneficiosos en la comunicación adipocito-macrófago, corresponde a una aproximación aplicada e interesante para contrarrestar este estado y evitar el desarrollo de, por ej., diabetes tipo 2[6].

Curcumina

La curcumina es un compuesto polifenólico derivado de la cúrcuma, y que se ha descrito posee propiedades anti-inflamatorias e hipoglicemiantes. En este sentido, es capaz de evitar la acumulación de lípidos asociada a la diferenciación de adipocitos 3T3-L1 y de inhibir la activación de los factores de transcripción C/EBPα y PPARγ, lo que conduce a una disminución en los niveles de SREBP-1 y FASN, proteínas responsables del proceso de adipogénesis. El mecanismo por el cual este compuesto previene la activación de dichos factores, se ha reportado que es a través de la inhibición de la

fosforilación de ERK1/2, JNK y p38, proteínas que conforman la vía de señalización de MAPK[7]. Por otra parte, se ha observado que este compuesto inhibe la degradación de IκB y la translocación de NF-κB hacia el núcleo además de reducir la expresión génica de COX-2, IL-1β e IL-6. Estos procesos son estimulados por la incubación con TNF-α en 3T3-L1 diferenciados. Asimismo, se ha descrito que disminuye el nivel de ARNm de TNF-α en adipocitos diferenciados[8].

Resveratrol

Resveratrol, es una fitoalexina presente en principalmente en la uva que posee propiedades hipoglicemiantes e hipolipemiantes. Este compuesto tiene la capacidad de modular el cambio de expresión de adipoquinas inducido por la condición inflamatoria asociada a obesidad, en células 3T3-L1 incubadas con medio condicionado de macrofagos RAW264.7 activados, asimismo reduce los niveles de ARNm de COX-2, IL-1β e IL-6 inducidos por TNF-α. Estos efectos tienen directa relación con la habilidad de inhibir la activación de NF-κB en adipocitos 3T3-L1[9].

Por otro lado, resveratrol es capaz de atenuar la activación del receptor de tipo Toll (TLR) mediado por la señalización proinflamatoria del tejido adiposo de ratón, alimentado con una dieta alta en grasa. Al evaluar la vía de señalización mediada por los receptores TLR2 y TLR4, se observa que resveratrol es capaz de modular la expresión génica de las proteínas involucradas en su cascada de señalización, lo que conduce a una disminución en los niveles de ARNm de TNF-α, IFNα, IFNβ e IL-6, moléculas responsables de la condición inflamatoria que se produce en la hipertrofia del tejido adiposo[10].

Polifenoles del té

Se ha descrito que los flavonoides polifenólicos de Camellia sinensis, las catequinas del té verde (CTVs), son agentes quimiopreventivos de diabetes y que pueden controlar el peso corporal. La epigalocatequina galato (EGCG), actúa como un potente antioxidante y es una de las principales CTVs que modulan la expresión de la hormona resistina, la cual es producida por células adiposas y puede desencadenar resistencia a la insulina, junto con una disminución en la diferenciación de los adipocitos. En investigaciones previas, se ha observado que la EGCG disminuye los niveles intracelulares de la expresión proteica de resistina y que, además, tiene efectos inhibitorios sobre la expresión de su ARNm, de forma dosis y tiempo dependendiente en adipocitos 3T3-L1. Probablemente, esta disminución de resistina inducida por EGCG, es dependiente de la señalización vía ERK/MAPK, pues al comparar las actividades de las vías MAPKs y PI3K mediante la evaluación de cambios en la cantidad de sus sustratos fosforilados (p-ERK1/2, p-p38, p-JNK y p-Akt) y de ERK1/2, sólo se encontraron modificaciones en las cantidades de p-ERK1 y p-ERK2, los cuales disminuyeron en presencia de EGCG. Respecto a esto, también se demostró que la sobreexpresión de MEK1 impide la supresión de EGCG sobre la expresión génica de resistina en 3T3-L1[11].

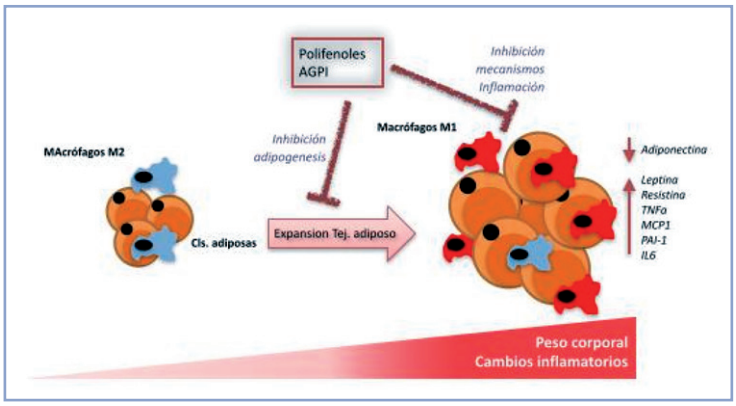


Figura 1. Mecanismos involucrados en el posible papel preventivo de polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI sobre la inflamación ligada a la obesidad). El desarrollo de obesidad conlleva hipertrofia adipocitaria en conjunto con la infiltracion de macrofagos pro-inflamatorios tipo M1 en el tejido adiposo. Polifenoles y ácidos grasos poli-insaturados son capaces de inhibir la progresión de la inflamación crónica en tejido adiposo a través de 1) inhibición de adipogenesis y 2) inhibición de la señalización molecular relacionada con la vía del NFkB. Este hecho se manifiesta por la reducción en los niveles locales y sistémicos de diferentes marcadores de inflamación.

Quercetina

Quercetina (QUE) es un flavonol que se encuentra, abundantemente, en ciertas frutas y verduras con propiedades antioxidantes, tales como alcaparras, manzanas, cebollas y uvas. Se ha descrito que pretratamientos con este polifenol en cultivos primarios de adipocitos humanos recién diferenciados y, posteriormente, tratados con TNF-α, reduce la inflamación y, consecuentemente, la resistencia a la insulina asociada a obesidad con igual o mayor eficacia que el trans-resveratrol. Estas conclusiones se basaron en la capacidad de QUE para atenuar la activación de ERK, JNK, c-Jun y la degradación de IkBα que permite la liberación del factor transcripcional NF-kB. Es por esto que al evaluar los niveles de expresión génica y secreción proteica inflamatoria en presencia de QUE, se observó que tanto la expresión génica de IL-6, IL-1β, IL-8 y MCP-1 como la secreción proteica de IL-6, IL-8 y MCP-1 decreció, demostrando sus efectos anti-inflamatorios[12].

Grasas dietarias

Los ácidos grasos insaturados de cadena larga, como el ácido eicosapenteanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se ha descrito que también presentan importantes propiedades anti-inflamatorias. Más aún se ha descrito que su consumo está relacionado con menores niveles de triglicéridos en plasma, efectos anti-obesidad y sobre la insulino-resistencia. Los mecanismos por los cuales estas grasas puedan estar involucradas en el desarrollo patogénico global de aumento de peso corporal, se adscriben a la promoción de la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y la supresión de la lipogénesis, reduciendo la prevalencia de hígado graso. Esta oxidación de grasas también se observa en músculo

esquelético. Por otro lado se ha descrito que poseen efectos inductores sobre la oxidación de ácidos grasos en tejido adiposo (vía MAPK), y sobre la producción de adiponectina, leptina y visfatina. Respecto a la inflamación, se han descrito que están involucrados en la inducción de GPR120, de resolvinas y protectinas. En relación a los mecanismos moleculares detrás del efecto metabólico, se ha reportado que EPA/DHA inhiben la producción de IL-6 inducida por LPS, la cual es mediada por NFkB. Además, GPR120 inhibe directamente este factor de transcripción. Por último, se ha observado que inducen la actividad de PPARγ, lo que conlleva mayor secreción de adiponectina[13].

Conclusiones

Una reducción en el perfil inflamatorio basado en la utilización de agentes antioxidantes/anti-inflamatorios tiene el potencial para convertirse en una diana de tratamiento o en un lineamiento preventivo para la mantención de la insulinosensibilidad y también para evitar otras consecuencias relacionadas con el desarrollo de obesidad. En este sentido, a crecido notablemente el interés por encontrar fuentes naturales de compuestos bioactivos (curcumina, polifenoles del té, ácidos grasos esenciales, etc.). Los mecanismos de acción de estos compuestos son variados, pasando por efectos inhibitorios sobre cascadas de señalización (NFkB), sobre la adipogenesis, o induciendo oxidación de grasas, pudiendo también actuar sinérgicamente. Por otro lado, el interés sobre estos compuestos no sólo pasa por su potencial como posible ingrediente de un alimento funcional, sino también por el impacto económico que puede significar la explotación a mayor escala de estos productos para una determinada localidad o país.

Referencias bibliográficas

1. Yudkin JS. 2007. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. Horm Metab Res 39 (10): 707-9.
2. Martínez JA. 2000. Body-weight regulation: causes of obesity. Proceedings of the Nutrition Society 59 (3): 337-345.
3. Suganami T, Ogawa Y. 2010. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. Journal of Leukocyte Biology 88 (1): 33-39.
4. Cancello R, et al. 2005. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. Diabetes 54 (8): 2277-2286.
5. Clement K, et al. 2004. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. FASEB Journal 18 (14): 1657-1669.
6. Hirai S, et al, 2010. Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. Mediators of Inflammation p. 367838.
7. Ahn J, et al. 2010. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling. American Journal of Physiology - Cell Physiology 298 (6): C1510-C1516.
8. Gonzales AM, Orlando RA. 2008. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. Nutr Metab (Lond) 5: 17.
9. Kang L, et al. 2010. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. Biochimie 92 (7): 789-796.
10. Kim S, et al. 2011. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. Biochemical Pharmacology 81 (11): 1343-1351.
11. Liu HS, et al. 2006. Inhibitory effect of green tea (-) - epigallocatechin gallate on resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes depends on the ERK pathway. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 290 (2): E273-E281.
12. Chuang CC, et al. 2010. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-{alpha}-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. American Journal of Clinical Nutrition 92 (6): 1511-1121.
13. Kalupahana NS, KJ. Claycombe, and N. Moustaid-Moussa, 2011 (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. Adv Nutr 2 (4): 304-316.

¿Derecho a la humanización?

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

A right to the humanization?

Confieso que cada vez siento mayor incomodidad al constatar que, en diferentes contextos de reflexión, se tiende a equiparar la humanización con el trato cálido, acogedor, en las relaciones asistenciales. Casi como si lo más genuinamente humano estuviera en estas cualidades de las relaciones de ayuda. Hablar de humanización, en cambio, es mucho más comprometedor: reclama la dignidad intrínseca de todo ser humano y los derechos que de ella derivan.

Fácilmente se tiende a describir el fenómeno de la deshumanización de la práctica sanitaria asociado al desarrollo tecnológico y a la despersonalización. Si por un lado parece fácil adherirse a la lamentación por este proceso, no parece tan fácil, por otro lado, definir, aclarar, profundizar, sobre el significado de una seria humanización del mundo de la salud, siendo así que es el problema bioético fundamental.

Humanización

A mi juicio, vivimos en una sociedad más humana respecto a la del pasado. Vivimos en un momento de la historia en el que la dignidad de la vida humana está más considerada, a la vez que grandemente violada.

El Diccionario del Uso del Español de María Moliner, dice que humanizar es una palabra moderna que ha sustituido a humanar, es recogido como: "Hacer una cosa más humana, menos cruel, menos dura para los hombres". Hablar de humanizar algunos ambientes supone partir de una idea: cómo debería vivir el ser humano para realizarse plenamente como tal.

Humanizar una realidad significa hacerla digna de la persona humana, es decir, coherente con los valores que percibe como peculiares e inalienables, hacerla coherente con lo que permite dar un significado a la existencia humana, todo lo que le permite ser verdadera persona.

Ser rico en humanidad consiste en restituir la plena dignidad y la igualdad de derechos a cualquier persona que se vea en dificultades y no pueda participar plenamente en la vida social. La riqueza de humanidad es un compromiso con las capas débiles y los sujetos frágiles, que finalmente configura la propia personalidad. Quien tiene la cualidad de la humanidad mira, siente, ama y sueña de una manera especial. La riqueza de humanidad transforma y cualifica la propia sensibilidad personal: no mira para poseer, sino para compartir la mirada; y, en lugar de creer que el individualismo posesivo es la última palabra, piensa que solo la sociedad cooperativa, convivencial y participativa es digna de ser deseada.

La conocida segunda formulación del principio categórico de Kant es evocada como "principio de humanidad". Dice así: "Obra como si la máxima de tu acción debiera convertirse, por tu voluntad, en ley universal de la naturaleza".

La pre-ocupación por el otro vulnerable constituye la fuerza motora de la humanización. Ya no solo es ocuparse de él aquí y ahora, sino anticipar esta ocupación, pensar en él, prever sus necesidades; en definitiva, ocuparse con antelación y esto es, precisamente, preocuparse. Esta preocupación por el otro puede articularse de una doble manera: el cuidado competente y el cuidado personal. Gabriel Marcel diría que "lo humano no es verdaderamente humano más que allí donde está sostenido por la armadura incorruptible de lo sagrado. Si falta esta armadura se descompone y perece".

Humanizar los cuidados

Humanizar el mundo de la salud es un proceso complejo que comprende todas las dimensiones de la persona y que va desde la política hasta la cultura, la organización sanitaria, la formación de los profesionales de la salud, el desarrollo de planes de cuidados, etc.

En el mundo sanitario, humanizar significa hacer referencia al hombre en todo lo que se realiza para promover y proteger la salud, curar las enfermedades, garantizar un ambiente que favorezca una vida sana y armoniosa a nivel físico, emotivo, social y espiritual.

En los ambientes de salud se habla más humanamente del hombre cuando los cuidados suministrados, a todos los niveles, revelan a las personas devastadas por la enfermedad física o mental, la palabra fundamental que pueda pronunciarse: "Tú eres una persona". Decir esta palabra que "humaniza", que da "significado" a un ser fácilmente condenado a la insignificancia, compromete a la comunidad no solo a nivel teórico, sino también y en primer lugar a nivel de las actitudes de fondo.

La humanización a introducir en la práctica sanitaria es más radical que la simple recuperación de los aspectos filan-

trópicos que hay que tener en cuenta, o que la cualificación de las relaciones profesionales, va más allá de la competencia profesional en la relación con el enfermo y la familia.

Un primer aspecto humanizador de la salud se centra en el respeto a la unicidad de cada persona. Cada persona es irrepetible, no puede ser generalizada, y responde con un estilo propio a las crisis de la vida. El peligro es que todo el tiempo sea absorbido por la enfermedad y que no quede nada para las personas. En segundo lugar, el contacto debe intentar reconocer el protagonismo de los pacientes y familiares en los procesos de salud. Para convertirse en protagonista, el enfermo debe ser ayudado a comprender su situación con una información clara y precisa. Además, para poder asumir responsabilidades, el enfermo tiene derecho a conocer las opciones terapéuticas disponibles; de lo contrario, solo desempeñará un papel pasivo de dependencia.

Humanización y relaciones de calidad

Con frecuencia hablamos de la importancia del concepto de calidad de vida, vinculado con el de dignidad de la vida humana. Atender a la calidad de vida es una exigencia moral innegable, si con ello nos referimos a cualquier tipo de acción orientada a crear condiciones más favorables para la expansión y desarrollo de cualquier ser humano... Una comprensión global de la calidad de vida que mire a las condiciones de vida que respondan a la dignidad humana para el mayor número posible de personas merece una consideración moral seria.

La calidad de vida nos hace referir la vida, verla de manera comparativa consigo misma en otras circunstancias o con otros. Por eso, humanizar las relaciones es parte del principio de responsabilidad al que se refiere Hans Jonas.

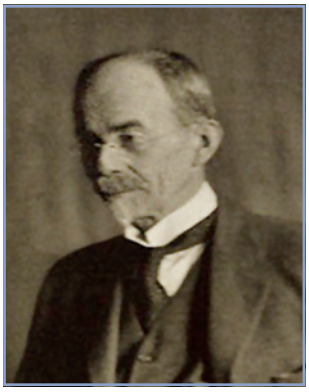
La responsabilidad ha de extenderse a todos los seres humanos, porque, hemos de decirlo, también los más débiles tienen el peligro de plegarse ante las dinámicas perversas que los esclavizan o que los hacen objetos, en lugar de sujetos de su propia historia. Los frágiles, los enfermos, los pobres, deben pasar de la resignación y pasividad, a la confianza en sí mismos y a la colaboración solidaria en el camino a la salud. El individualismo puede ser también en ellos el peor enemigo para su sanación. Todos los hombres y mujeres, todos los pueblos, sanos y enfermos, incluidos los más débiles, tienen derecho a ser sujetos activos y responsables en el desarrollo de sí mismos y de la creación entera.

Humanizar la vida cuando ésta se presenta en situaciones de precariedad significa, ante todo, comprometerse por erradicar las injusticias, sus causas y sus consecuencias, las condiciones no saludables -en cualquiera de las dimensiones de la persona- de vivir los límites de la naturaleza, responsabilizándose al máximo de la propia historia y de la de los semejantes. También en situaciones de extrema precariedad, como nos ha ayudado a tomar conciencia Vicktor Fankl, mostrando cómo se puede ser libre y responsable en medio de la esclavitud.

En el mundo de la acción social y de la salud, donde nos encontramos con la dignidad humana que nos interpela presentándosenos vulnerable y precaria, la humanización consistirá en promover al máximo la responsabilidad en los procesos de integración y de salud, evitando que las relaciones de ayuda se conviertan en intervenciones paternalistas y sustitutorias allí donde la responsabilidad del individuo pueda participar -en mayor o menor medida- en la lucha por la dignidad no solo como algo debido, sino también como algo conquistado.

De ahí que haya tantas situaciones que denunciar y que interpelan las relaciones interpersonales en la práctica sanitaria necesitada de humanización no solo en clave de cordialidad y ternura, sino en clave de verdadero respeto de los derechos de todos los seres humanos en virtud de su dignidad. Hablar de humanización es también hablar de derechos. Sin duda, también el derecho a una relación de ayuda adecuada a la situación de cada uno.

John Jacob Abel



John Jacob Abel nació en Cleveland en el año 1857 y fue un destacado Químico y Farmacólogo estadounidense cuyas investigaciones generaron notables avances en el campo de la farmacología, aportes que trascendieron a esta disciplina y que impactaron profundamente en la investigación endocrinológica.

Abel, realizó sus primeros estudios formativos en la Universidad de Michigan, donde recibió una B.Ph. en el año 1883; posteriormente realizó una pasantía de un año en el Departamento de Biología de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, estudiando con H. Newell Martin. En 1893 fue nombrado catedrático de Farmacología de la Universidad Johns Hopkins. Abel se fue a Europa y fue discípulo del grupo liderado por Bernhard Naunyn, Felix Hoppe- Seyler y Oswald Schmiedeberg, allí recibió un MD de la Universidad de Estrasburgo. Se convirtió en profesor emérito en 1932, pero continuó con su trabajo de investigación en la Universidad de Johns Hopkins hasta su muerte en 1938.

La investigación realizada por Abel se centró especialmente en el aislamiento y caracterización de las hormonas. Él y sus colaboradores trabajaron durante más de 10 años para describir la epinefrina (adrenalina) en 1898, la secreción activa de la glándula suprarrenal que elevó la presión arterial. También logró aislar y caracterizar a la insulina en forma cristalizada, cinco años después de su descubrimiento por parte de F.G. Banting y C.H.Best. Además, otra de sus importantes contribuciones fue la separación de aminoácidos a partir de la sangre.

Entre los años 1909 a 1932 fue fundador (1909) y editor (1909-1932) del *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics y* a partir de 1932 dirigió el Laboratorio de Investigaciones Endocrinas en Johns Hopkins.

Además de sus logros científicos, Abel colaboró en la creación en el año 1905 junto a Christian A. Herter del Journal of Biological Chemistry (JBC), probablemente una de las revistas más sólidas del mundo científico. Abel y Herter fueron además los primeros editores del JBC.

John Jacob Abel participó además de la creación de varias sociedades científicas tales como la Sociedad de Químicos Biológicos y la Sociedad Americana de Farmacología y Terapéutica Experimental. Recibió múltiples reconocimientos a su trayectoria científica, entre ellos se pueden destacar: el Willard Medalla de Gibbs de la Sección de la American Chemical Society en Chicago (1927), miembro de la Academia Nacional de Ciencias y la Real Sociedad de Londres, y títulos honorarios de las universidades de Michigan, Pittsburgh, Harvard y Yale (Estados Unidos), Cambridge y Aberdeen (Reino Unido), y Lwów (Polonia).

En 1932 fue elegido presidente de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia. John Jacob Abel falleció en Baltimore el 26 de mayo de 1938 y varias sociedades norteamericanas distinguen año tras año a las mejores contribuciones científicas bajo el nombre de este importante científico.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Comentarios de Bioestadística

El meta-análisis, parte I: fundamentos estadísticos

Gabriel Cavada Ch.[1,2]
[1]*Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.*
[2]*División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.*

The meta-analysis, Part I: statistical foundations

Un tema principal en la lectura y la investigación biomédica son los meta análisis, de hecho un meta análisis hecho sobre ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados es el portador de información que entrega el mejor nivel de evidencia. Sin embargo, ¿qué es un meta análisis?, ¿Cuáles son los fundamentos teóricos que permiten la metodología?, son algunas de las preguntas que deberíamos contestar para entender este tipo de análisis.

La paradoja de Simpson

Un problema clásico que se presenta en el análisis estadístico puro es la llamada paradoja de Simpson, este fenómeno es cambio en el sentido de una asociación entre dos variables (numéricas o cualitativas) cuando se controla el efecto de una tercera variable:

Por ejemplo: En un estudio comparativo sobre tolerancia de dos fármacos antihipertensivos se determina la presencia o no de reacciones adversas al medicamento (RAM) leves, al codificar la información en Tratamiento (TTO = 0 ó TTO = 1) y RAM (ram = 0 sin RAM ó ram = 1 con RAM), la información se tabula a continuación:

	TTO		
ram	**0**	**1**	**Total**
0	434 82,67	410 78,10	844 80,38
1	91 17,33	115 21,90	206 19,62
Total	525 100,00	525 100,00	1,050 100,00

Como se observa el tratamiento 1 presenta una tasa de RAM de 21,9% y el tratamiento 0 una tasa de 17,3%, el test de independencia de ^{2} sólo indica una asociación débil (no significativa) con un p-value = 0,062 y se estima un OR = 1,34.

Cuando esta información se desagrega por género, en hombres se obtiene:

	TTO		
ram	**0**	**1**	**Total**
0	351 86,67	122 93,85	473 88,41
1	54 13,33	8 6,15	62 11,59
Total	405 100,00	130 100,00	535 100,00

El tratamiento 1 presenta una tasa de RAM de 6,15% y el tratamiento 0 una tasa de 13,3%, el test de independencia de ^{2} sólo indica una asociación significativa un p-value = 0,026 y se estima un OR = 0,43, es decir, el tratamiento 1 es protector al evento de observar una RAM.

Sin embargo para el caso de las mujeres se obtiene:

	TTO		
ram	**0**	**1**	**Total**
0	83 69,17	288 72,91	371 72,04
1	37 30,83	107 27,09	144 27,96
Total	120 100,00	395 100,00	515 100,00

El tratamiento 1 presenta una tasa de RAM del 27,09% y el tratamiento 0 una tasa de RAM del 30,83%, la asociación no fue significativa (p-value = 0,423) y un OR = 0,83.

Un análisis epidemiológico básico, nos indicaría la precaución de ajustar los resultados por sexo, pues hay una evidente diferencia. Esta diferencia nos lleva a dos conclusiones distintas: la primera es que en ambos sexos el tratamiento 1 protege de hacer RAM, sólo que en las mujeres falta tamaño de muestra para rechazar la hipótesis de independencia. O bien que el tratamiento 1 sólo protege de hacer una RAM a hombres. ¿Cómo saberlo? Si la segunda conclusión fuera la cierta habrían antecedentes clínicos, epidemiológicos o en las ciencias básicas que harían plausible la conclusión. Así es que supongamos que la primera conclusión es la correcta, en este escenario, habría que estimar una asociación (OR) entre

RAM y tratamiento, ponderando dichas asociaciones por sus respectivos tamaños de muestras. Una forma de resolver este problema hacer esta estimación del OR mediante el método de Mantel y Haenszel, el que permite construir un OR más "potente" que los conseguidos en la estratificación, pero no se calculan a partir de la primera Tabla, en que no se distinguen los géneros. Los resultados de este OR combinado se muestran a continuación:

Sexo	OR	[95% Conf. Interval]	M-H Weight	
Masculino	,4262295	,1704908	,9360894	12,31402 (exact)
Femenino	,8334272	,5229791	1,344188	20,69126 (exact)
Crude	1,337711	,9737047	1,840389*	(exact)
M-H combined	,6815048	,4678835	,9926591**	

Test of homogeneity (M-H); χ^2 (1) = 2,21 Pr > χ^2 = 0,1375.
Test that combined OR = 1: Mantel-Haenszel χ^2 (1) = 3,85
Pr > χ^2 = 0,0496

El reglón* muestra el OR que se obtiene al combinar los datos mientras que el reglón** muestra el OR se que se obtiene al ponderar los OR por sus respectivos tamaños de muestras, cuando se opta por esta ponderación, la conclusión es que el tratamiento 1 protege de hacer una RAM tanto en hombres como en mujeres.

Este ejemplo, nos hace reflexionar en una metodología que combinara uno o más estudios, con resultados concluyentes (significativos) o no con el fin de obtener una conclusión más "potente".

La distribución de probabilidades de un p-value

Un interesante resultado de la teoría de probabilidades para una variable continua, es que cualquiera sea el test estadístico que se utilice la transformación -2nl($F(p)$), donde p es el p-value esta tiene una distribución ^{2} con 2 grados de libertad. Para probar esta afirmación basta recordar que la distribución ^{2} con dos grados de libertad tiene como función densidad de probabilidades la expresión:

$$f(x) = \frac{1}{2} e^{-\frac{x}{2}}$$

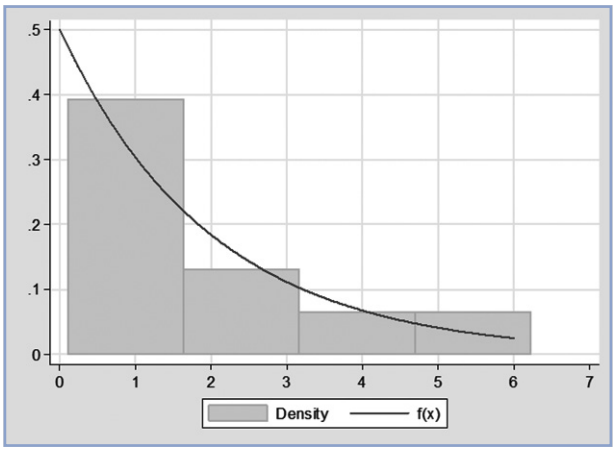
Y que $\frac{dF}{dx} = f(x)$, con lo que es fácil seguir la siguiente cadena de implicaciones:

$$-2\ln(F(x)) = x \rightarrow \ln(F(x)) = -\frac{x}{2} \rightarrow F(x) = e^{-\frac{x}{2}} \rightarrow \frac{dF}{dx} = f(x) \frac{1}{2} e^{-\frac{x}{2}}$$

Una verificación empírica de este resultado es la siguiente, suponga que se obtienen 20 p-values obtenidos de un mismo test estadístico sobre muestras obtenidas de la misma población, como los tamaños de muestra de cada test son distintos, no necesariamente se obtienen p-values significativos, y estos podrían ser:

p-values
0,1370
0,6432
0,5578
0,6048
0,6842
0,1087
0,6185
0,0611
0,5552
0,8714
0,2551
0,0445
0,4242
0,8983
0,5219
0,8414
0,2110
0,5644
0,2648
0,9477

El siguiente gráfico muestra el histograma de la variable -2ln(p) y la curva corresponde a la función densidad de probabilidades de la ^{2} con dos grados de libertad:



Este hecho permite calcular la probabilidad de que un p-value sea mayor (o menor) que un determinado valor usando la transformación propuesta. Con ello podemos conocer la probabilidad de que un conjunto de estudios en que cada uno de ellos aporte un p-value, entregue un "meta-p-value" significativo y con ello una medida de asociación significativa.

En el próximo artículo se verá el cómo se hace operativo este resultado.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

I Simposio Internacional de Endocrinología durante la transición de la infancia a la adultez

Fecha: 30 y 31 de mayo 2014
Lugar: Hotel Intercontinental, Av. Vitacura 2885, Las Condes, Santiago.
Presidente: Dr. Gilberto González V.
Directores: Dra. Ximena Gaete V. y Dr. René Díaz T.

Curso Pié Diabético

Fecha: Julio de 2014
Lugar: Por confirmar. Santiago.
Presidente: Dr. Gilberto González V.
Directores: Dra. Nina Rojas S. y Carmen Gloria Bezanilla C.

II Simposio Internacional de Paratiroides y Enfermedades Relacionadas

Fecha: 22 y 23 de agosto de 2014
Lugar: Por confirmar. Santiago.
Presidente: Dr. Gilberto González V.
Director: Dr. Patricio Cabané T.

XXV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 5 al 7 de noviembre 2014
Lugar: Hotel Dreams del Estrecho, Punta Arenas.
Presidente: Dr. Gilberto González V.
Secretario Ejecutivo: Dr. José Miguel Domínguez R-T.

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Noticias desde SOCHED

Reunión de ex presidentes con comité directivo de la SOCHED

En el marco del XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, se desarrolló una reunión de trabajo de los Ex Presidentes de SOCHED, asistentes al congreso, junto al Presidente, Dr. Gilberto González y el Comité Directivo de SOCHED. En esta reunión se consultó la opinión de los Ex Presidentes de SOCHED respecto una eventual reforma de los estatutos de nuestra Sociedad y otros temas de importancia para el desarrollo de SOCHED. La reunión se desarrolló cordialmente y al término de la misma el Dr. González agradeció a todos los presentes sus comentarios y consejos respecto de los temas tratados.

Reunión de SOCHED con empresas farmacéuticas

El jueves 05 de Diciembre, se realizó en la sede de la Sociedad Médica de Santiago, una reunión del comité directivo de SOCHED y representantes de las empresas farmacéuticas, oportunidad en la cual recibieron el agradecimiento de la Sociedad Chilena Endocrinología y Diabetes, por el auspicio otorgado a las actividades del año 2013. En este encuentro, se dio a conocer también algunas de las actividades programadas para el año 2014, entre las cuales se mencionó el Primer Simposio de Endocrinología en la Transición de la Infancia a la Adultez, que será realizado en mayo en Santiago y estará dirigido por los Dres. Ximena Gaete y René Díaz, así como también el XXV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, que se realizará en Punta Arenas, entre el 5 y 7 de noviembre de 2014 y cuyo Secretario Ejecutivo es el Dr. José Miguel Domínguez. A esta reunión asistieron más de 20 representantes de distintas empresas farmacéuticas los cuales recibieron información también respecto de nuestra Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Triple reconocimiento para el Dr. Juan Donoso

El ex presidente de SOCHED, Dr. Juan Donoso Muñoz, ha sido distinguido recientemente con tres importantes reconocimientos a su destacada trayectoria como endocrinólogo y maestro de generaciones de médicos.

En primer lugar, recibió el título de Miembro Honorario de las Sociedades Médicas de Concepción y Santiago. A ello se suma la nominación como Miembro Honorario de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, ALAD. "Estoy bastante contento y orgulloso por estos reconocimientos que recibo con humildad. Porque en ambas Sociedades he trabajado para los médicos que las integran y con mucho agrado he formado grupos de médicos", señaló el también Profesor de Endocrinología de la Universidad de Concepción, al comentar el título honorario otorgado por dichas Sociedades Científicas.

Ex presidente y socio honorario de la SOCHED, Dr. José Adolfo Rodríguez, fue incorporado como master de la ACP American College of Physicians

"He recibido con mucho agrado el honor de haber sido incorporado como Master del American College of Physicians en Estados Unidos", afirmó el Dr. José Adolfo Rodríguez, ex presidente de SOCHED, al compartir esta noticia. Un reconocimiento proveniente de la Sociedad de Medicina más grande del mundo con más de 130 mil miembros.

Recordó el Dr. Rodríguez que antes de recibir este nombramiento, ya había tenido el privilegio de representar al College como Gobernador del Capítulo de Chile y luego como miembro del Consejo de Regentes, además de integrar distintos comités.

Junto con manifestar su alegría por este premio, señaló que ésta también es una distinción para Latinoamérica porque existen muy pocos extranjeros con el título de "Master" del College.

Noticias desde SOCHED

Dr. José Manuel López, miembro honorario de la Sociedad Médica de Santiago

"He recibido el gran honor de parte de la Sociedad Médica de Santiago de ser reconocido como miembro honorario", afirmó el Dr. José Manuel López, miembro del Departamento de Endocrinología de la Universidad Católica y ex presidente de la SOCHED.

"La endocrinología, mi especialidad, es hija de la medicina interna, por lo tanto este amor por la endocrinología reconoce en su madre la medicina interna, toda una pertenencia y es por eso que me congratulo y agradezco esta distinción por parte de la Sociedad Médica de Santiago".

El Dr. José Manuel López Moreno, es además presidente de la Corporación Nacional Autónoma de Certificación.

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

   En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3500 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 a las oficinas de la Revista en Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, en tres ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD. También se puede enviar por vía electrónica a 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), limítese 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, explicite si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

7.7 Agradecimientos

Exprese 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, Lépez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectomia.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 Méd Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

9.9 Tablas

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

3.10 Figuras

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

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

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario "Updated ICMJE Conflicto 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.

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 ENTREGADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

_____

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

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

_____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor	Códigos de participación

Envío de manuscritos:
Los trabajos deben enviarse directamente a:
REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES
Bernarda Morín 488, 3º Providencia
Santiago - Chile

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

Abreviaturas

Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s
Semana	sem
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA
Sistema Nervioso Central	SNC
Somatostatina	SS
Subcutáneo	sc
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S
Testosterona	T
Tiroglobulina	Tg
Tirotropina	TSH
Tiroxina	T4
Tiroxina Libre	T4L
Tomografía Axial Computarizada	TAC
Tuberculosis	TBC
Ultravioleta	UV
Unidad Internacional	IU
Valor Normal o de referencia	VN
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS
Versus	*vs*

Término	Abreviatura o Sigla
Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
3,5,3'-triyodotironina	T3
3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
17-hidroxi progesterona	17OHP
25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3

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.