

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Tabaco y alteraciones endocrinas.  
pág. 93

### Artículos Originales

*Struma ovarii* con un foco de micro-carcinoma papilar variante folicular de tiroides: reporte de caso y revisión de la literatura.  
pág. 95

Efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética. Revisión sistemática de la literatura.  
pág. 99

### Artículo de Revisión

Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones.  
pág. 108

### Artículo por Invitación

Diabetes y tabaco.  
pág. 115

## Summary

### Editorial

Snuff and endocrine disruption.  
pp. 93

### Original Articles

*Struma ovarii* with follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Report of one case.  
pp. 95

Systematic review of the effect of aldosterone antagonists on urinary albumin excretion in diabetic nephropathy.  
pp. 99

### Review Article

Epigenetics in obesity and type 2 diabetes: Role of nutrition, limitations and future applications.  
pp. 108

### Invited Review

Diabetes and snuff.  
pp. 115



## **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](http://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, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago.

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

### **Suscripciones:**

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

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

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago, Chile.

**Tel:** (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

**Fax:** (56) - 02 - 2753 5556

**E-mail:** [revendodiab@soched.cl](mailto: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](mailto:mcristina@editorialiku.cl)

#### **Editor**

Dr. Francisco Pérez Bravo

#### **Co-Editor Médico**

Dr. Claudio Liberman G.

#### **Co-Editor Bioestadístico**

Dr. Gabriel Cavada Chacón

#### **Traducción al inglés**

Dr. Daniel Bunout Barnet

#### **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 Zubirán, D.F. México.  
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research.  
University of Belgrade. Belgrado, Serbia.  
Dr. Manuel Serrano-Ríos Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense de Madrid. España.



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

## **Directorio 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**

Dr. Miguel Arredondo O.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Clínicas Privadas y Hospitales Privados)
Dra. Vivian Gallardo T.	(Representante Pediatría)
Dra. Marisol García M.	(Representante Área Oriente)
Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
Dr. Dra. Alejandra Lanás M.	(Representante Área Norte)
Dra. Victoria Novik A.	(Representante Provincia No GES)
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**

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.  
Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556  
Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile  
e-mail: soched@soched.cl  
www.soched.cl

# Contenido

## Editorial

Tabaco y alteraciones endocrinas.  
Francisco Pérez B.

93

## Artículos Originales

*Struma ovarii* con un foco de micro-carcinoma papilar variante folicular de tiroides: reporte de caso y revisión de la literatura.  
Johnayro Gutiérrez R., Carlos Esteban Builes M. y Alejandro Vélez H.

95

Efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética. Revisión sistemática de la literatura.  
Jorge Sapunar Z., Tatiana Vásquez A., Víctor Neira R. y Nicolás Aguilar F.

99

## Artículo de Revisión

Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones.  
Fermín I. Milagro Y. y J. Alfredo Martínez H.

108

## Artículo por Invitación

Diabetes y Tabaco.  
Marcia Erazo B. y Juan Guillermo Gormaz A.

115

## Ética Humanismo y Sociedad

Acompañar a perdonar.  
José Carlos Bermejo

124

## Historia de la Endocrinología

Etienne Lancereaux (1829-1910).  
Francisco Pérez B.

126

## Comentarios de Bioestadística

Concordancia Parte II: El método de Bland-Altman.  
Gabriel Cavada Ch.

127

## Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

129

# Content

## Editorial

Snuff and endocrine disruption.  
Francisco Pérez B.

93

## Original Article

*Struma ovarii* with follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Report of one case.  
Johnayro Gutiérrez R., Carlos Esteban Builes M. and Alejandro Vélez H.

95

Systematic review of the effect of aldosterone antagonists on urinary albumin excretion in diabetic nephropathy.  
Jorge Sapunar Z., Tatiana Vásquez A., Víctor Neira R. and Nicolás Aguilar F.

99

## Review Article

Epigenetics in obesity and type 2 diabetes: Role of nutrition, limitations and future applications.  
Fermín I. Milagro Y. and J. Alfredo Martínez H.

108

## Invited Reviews

Diabetes and snuff.  
Marcia Erazo B. and Juan Guillermo Gormaz A.

115

## Ethics, humanism and society

Accompany forgiveness.  
José Carlos Bermejo

124

## History of Endocrinology

Etienne Lancereaux (1829-1910).  
Francisco Pérez B.

126

## Comments of Biostatistics

Concordance Part II: the Bland-Altman method.  
Gabriel Cavada Ch.

127

## Calendar of courses, symposia and meetings

129

## Tabaco y alteraciones endocrinas

### *Snuff and endocrine disruption*

Está científicamente demostrado que el humo de tabaco ambiental es causa de enfermedad y muerte, lo cual requiere con urgencia tomar medidas de protección contra los riesgos por exposición a estos efectos tóxicos.

Este tipo de contaminación ha sido extensamente estudiada y se ha demostrado que las altas concentraciones de nicotina a nivel ambiental afectan al organismo en el corto y mediano plazo. Estudios realizados el año 2002, donde se observó a varios países de Latinoamérica, demostraron que Chile presentaba altos niveles de humo de tabaco, especialmente en lugares públicos. Posterior a la implementación de la ley antitabaco en Chile, se volvieron a realizar evaluaciones en lugares públicos constatándose que los niveles de nicotina ambiental se mantienen altos, independientemente del estatus de fumador del local (fumador, mixto o no fumador).

Desde mediados de los años 50, se ha generado evidencia científica que demuestra la asociación causal entre exposición a tabaquismo ambiental y enfermedad cardiovascular, sintomatología respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diversos tipos de cánceres. Mujeres expuestas a humo de tabaco durante el embarazo han tenido recién nacidos con bajo peso, menor circunferencia de cabeza y retardo de crecimiento intrauterino. El tabaquismo materno ha demostrado también fuerte asociación con el desarrollo de obesidad infantil.

Aproximadamente el 40% de los niños de todo el mundo están expuestos al humo del tabaco en el hogar. Se conoce con bastante exactitud que los cambios ambientales dentro de una ventana crítica de desarrollo, como el embarazo o la lactancia, pueden iniciar cambios permanentes en el metabolismo que conducen finalmente a las enfermedades en la edad adulta, a este fenómeno se le ha denominado programación.

Se sabe que la programación se basa en las alteraciones epigenéticas (cambios o huellas sobre el ADN como la metilación, la acetilación de histonas o la expresión de ARN pequeños con alto poder regulador) que tienen la capacidad de cambiar el patrón de expresión de varios genes. Sin embargo, aún se sabe poco acerca de los mecanismos por los que la exposición al humo del tabaco puede reprogramar funciones y modificar ejes como el endocrino.

El tabaco es un factor de riesgo de múltiples enfermedades, entre las que destaca el cáncer, la enfermedad cardiovascular o la bronquitis crónica. Pero hay muchas otras enfermedades que de un modo u otro también se han relacionado con el hábito de fumar.

Uno de los análisis realizados con la base de datos del estudio de Salud de las Enfermeras, realizado en USA años atrás sobre una población de 115.109 mujeres, analizó la relación entre los hábitos de vida y el riesgo de hipertiroidismo. Las mujeres del estudio, todas ellas enfermeras, fueron seguidas durante un período de 12 años y se diagnosticaron como hipotiroideas a 543 mujeres, lo que indicó una incidencia de 4,6 por cada 1.000 mujeres. Las fumadoras de este grupo de estudio tenían un 93% más de riesgo de tener un hipertiroidismo que las no fumadoras.

Hay bastante evidencia científica respecto a la asociación entre la nicotina materna o exposición al tabaco durante la gestación o la lactancia y el desarrollo de la obesidad y la disfunción endocrina. Por ejemplo, una correlación positiva se demuestra en los roedores expuestos a humo de tabaco y el aumento de la leptina sérica en el período neonatal. La exposición de las madres a la nicotina durante la lactancia se ha correlacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, disfunción de la tiroides y disfunción adrenal, en la edad adulta de la descendencia.

Por lo tanto, un ambiente libre de humo durante el período de lactancia es esencial para mejorar los resultados de salud en la edad adulta y la reducción del riesgo de enfermedades futuras. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los efectos del tabaco sobre la programación de la función endocrina podría proporcionar nuevos conocimientos sobre las estrategias terapéuticas para varias alteraciones metabólicas.

## Editorial

### Referencias

1. Shields B, Hill A, Bilous M, y cols. 2009. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2): 570-4.
2. Lisboa P, de Oliveira E, de Moura E. 2012. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol* 3: 437.
3. Ho SM, Johnson A, Tarapore P, Janakiram V, Zhang X, Leung YK. 2012. Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR J* 53 (3-4): 289-305.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
**Editor**



## Struma ovarii con un foco de micro-carcinoma papilar variante folicular de tiroides: reporte de caso y revisión de la literatura

Johnayro Gutiérrez R.<sup>1</sup>, Carlos Esteban Builes M.<sup>2</sup> y Alejandro Vélez H.<sup>3</sup>

### Struma ovarii with follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Report of one case

*Struma ovarii is an ovarian teratoma composed mainly of thyroid tissue, which can occasionally develop a malignant thyroid tumor. We report a 61 years old female consulting for a metrorrhagia in whom an ovarian cyst was discovered. The patient was subjected to a hysterectomy and bilateral oophorectomy. The pathological study of the surgical piece revealed a focus of papillary thyroid carcinoma, follicular variety in a right struma ovarii. Three months after surgery, an abdominal CAT scan did not show any abnormality.*

**Key words:** Struma ovarii, papillary carcinoma, follicular carcinoma.

<sup>1</sup>Médico Internista y Endocrinólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Docente de Endocrinología y Metabolismo Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup>Médico Internista, Residente de segundo año de Endocrinología, Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe.

<sup>3</sup>Médico Patólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe.

#### Correspondencia:

Johnayro Gutiérrez R.

Médico Internista y Endocrinólogo, Universidad de Antioquia.

Endocrinólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Teléfono: 4459888. Fax: 2635397.

E-mail: johnayro@hotmail.com

Recibido: 13 de mayo de 2013

Aceptado: 24 de mayo de 2013

#### Caso clínico

Una paciente de 61 años consultó al servicio de ginecología por un cuadro de hemorragia uterina anormal, para este momento la paciente no refería ningún otro síntoma. Dentro de los estudios solicitados la ecografía transvaginal reportó una imagen quística de 3 cm con múltiples septos y papilas en su interior en el ovario derecho que posteriormente fue caracterizado mediante una tomografía de abdomen y pelvis (Figura 1). Cuatro meses después de haber consultado, y con la sospecha de un carcinoma de ovario fue llevada a cirugía donde se realizó resección de ambos ovarios y útero y no se encontró compromiso macroscópico más allá del ovario; no presentó complicaciones asociadas al procedimiento. En la evaluación de patología describen en el ovario derecho un foco de 0,5 x 0,6 cm de un carcinoma papilar variedad folicular de tiroides en un *struma ovarii* (Figura 2).

La paciente fue remitida al servicio de endocrinología del Hospital Pablo Tobón Uribe tres meses después de la cirugía; para este momento se encontraba sin síntomas que sugirieran una tirotoxicosis y su valor de hormona estimulante del tiroides (TSH) era de 5,59 uUI/ml (valor de referencia 0,4-

4,0); la evaluación de la glándula tiroides era completamente normal, por lo que se decidió no realizar tiroidectomía sino hacer seguimiento ecográfico. Se realizó una ecografía de tiroides en la cual no se encontraron nódulos o ganglios que sugieran malignidad, y una tomografía de tórax y abdomen en la cual no se encontró ninguna alteración.

#### Revisión de la literatura

El *struma ovarii* maligno es un tumor de ovario con más de un 50% de tejido tiroideo en cuyo interior se encuentra una neoplasia tiroidea. Dentro de los teratomas maduros de ovario, el *struma ovarii* es una entidad rara, equivalente al 2 a 3% de los casos y al 0,3 a 1,2% de todos los tumores de ovario. La presencia de malignidad en este tejido es mucho más rara, aproximadamente del 5% de todos los casos<sup>1-3</sup>.

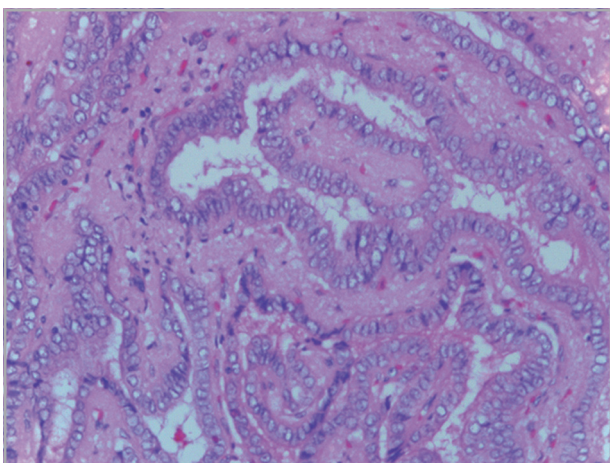
Para hacer el diagnóstico del *struma ovarii* maligno se pueden usar los mismos criterios de malignidad utilizados en el diagnóstico del cáncer de tiroides<sup>2,5</sup>, e inclusive se han reportado mutaciones del BRAF en los *struma*, hallazgo característico de los carcinomas papilares de tiroides<sup>6</sup>.

Debido a la baja incidencia de estos tumores, (menos del

## Artículo Original



**Figura 1.** Tomografía de abdomen y pelvis. Ovario derecho de 29 x 30 cm ligeramente aumentado de tamaño de aspecto heterogéneo.



**Figura 2.** Histología del foco de carcinoma papilar de tiroides en ovario derecho. Folículos de aspecto dilatado y quístico con colóide en su interior, con otras áreas de estructuras foliculares revestidas de células cilíndricas con núcleos densos y otros de cromatina clara, algunos en grano de café con variación en el tamaño, algunos superpuestos. Las estructuras foliculares están adosadas entre sí y algunas están sumergidas en tejido fibroso; hallazgos correspondientes a un foco de carcinoma papilar patrón folicular en un *struma ovarii*.

0,5% de todos los tumores de ovario)<sup>2</sup>, no existen guías para el manejo y seguimiento de estos pacientes, aunque recientemente Jean y cols., propusieron una estrategia de abordaje multimodal basados en una revisión de los casos reportados en la literatura<sup>3</sup>.

En la revisión más grande de la literatura realizada en pacientes con *struma ovarii* maligno, se reportó que el dolor, las masas abdominales y pélvicas y las irregularidades menstruales son los síntomas más frecuentemente encontrados al momento de la presentación, aunque algunos pacientes se pueden presentar también síntomas de tirotoxicosis<sup>3,7</sup>.

En cuanto al manejo del *struma ovarii* maligno, se deben seguir los mismos lineamientos utilizados para el manejo del carcinoma de ovario: Histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, lavado peritoneal, muestreo de ganglios linfáticos para aórticos y pélvicos y omentectomía<sup>4</sup>.

Las formas histológicas más frecuentemente encontradas son la variante papilar clásica (44%), folicular (30%) y la variante folicular del carcinoma papilar (20%)<sup>3</sup>. También se ha reportado casos con un componente neuroendocrino<sup>8</sup>, de variante de células claras del carcinoma folicular, de tumor tiroideo pobremente diferenciado (Insular), de tumor anaplásico<sup>7</sup> y de nidos celulares sólidos<sup>9</sup>. Recientemente, se ha reconocido una nueva variedad, el carcinoma folicular altamente diferenciado, en cual, a pesar de tener una histología de aspecto benigno similar a la de un bocio coloide o nodular, se asocia con la presencia de metástasis a distancia y a extenso compromiso peritoneal (“Estrumosis peritoneal”)<sup>9,10</sup>.

Aunque en la mayoría de los casos se utilizan los mismos criterios de malignidad con los que se definen los tumores de tiroides y se pueden encontrar cuerpos de Psamoma, no existen unos criterios establecidos para hacer el diagnóstico histológico de malignidad en el *struma ovarii*. En casos de carcinoma folicular el diagnóstico puede ser particularmente difícil, debido a la ausencia de cápsula en muchas de estas lesiones. En situaciones difíciles, el uso de la inmunohistoquímica puede ser de gran ayuda en la identificación de estas neoplasias (Factor de transcripción tiroideo (TTF-1), tiroglobulina, citoqueratina, tiroxina, etc.)<sup>7</sup>.

Las metástasis son infrecuentes, pero se han reportado 16 casos, de los cuales el 25% se presentaron en pacientes con variantes foliculares de carcinomas papilares<sup>5,11-21</sup>. Tanto las metástasis como las recurrencias son más comunes en los pacientes con la variedad folicular. La mayoría de metástasis se dan en hígado, pulmón y hueso, siguiendo un patrón de diseminación similar a las del cáncer de ovario. También se han descrito reportes de compromiso de otros sitios como el colon y la bóveda craneana<sup>19</sup>.

Existe mucha controversia con respecto al uso de terapia adyuvante con tiroidectomía total y terapia ablativa con yodo radioactivo (<sup>131</sup>I); la recomendación de utilizar esta terapia viene de reportes<sup>1</sup>, en los cuales los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento son menos propensos a presentar recaídas. Usualmente las metástasis se presentan al momento de la recurrencia más que al momento del diagnóstico y su frecuencia se ha reportado en un 5 a 27% de los pacientes<sup>2,3,5,13</sup>. La tiroidectomía permite definir que el origen de la malignidad es en realidad el ovario y no la tiroides. La sobrevida a 10 y 25 años se ha estimado en un 92% y 75% respectivamente<sup>7</sup>, lo cual confiere a este tipo de tumores un buen pronóstico, similar a los de origen tiroideo.

Existe gran controversia con respecto al seguimiento de estos pacientes, Makani y cols., reportaron que en promedio los pacientes presentaban la recaída a los 4 años de seguimiento y sugieren un tiempo de seguimiento de 10 años basados en estos hallazgos<sup>2</sup>, recomendación que también ha sido sugerida por otros autores<sup>3</sup>. Se recomienda también que el

seguimiento de los pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía y terapia ablativa con I<sup>131</sup> con niveles de tiroglobulina sérica, y en caso de estar elevados correlacionarlos con un estudio gammagráfico con yodo radioactivo, de la misma forma que se realiza en los pacientes con un carcinoma bien diferenciado de tiroides<sup>22</sup>.

Similar a lo que sucede con los pacientes con carcinomas bien diferenciados de tiroides, el manejo del micro-carcinoma (aquel menor a 10 mm) plantea aún más preguntas. En los pacientes con tumores de origen tiroideo la sobrevida a 15 años es del 99,3%<sup>23</sup>, y la recomendación es el tratamiento quirúrgico sin terapia ablativa con yodo radiactivo<sup>22</sup>, ya que este probablemente no cambia la mortalidad o morbilidad asociada a este tipo de tumores. Se han reportado muy pocos casos de micro carcinoma papilar de tiroides en un *struma ovarii*<sup>24-26</sup>, y el manejo en este tipo de pacientes es incierto y se basa más en las preferencias y experiencia de cada centro.

## Discusión

Reportamos el caso de un *struma ovarii* con un foco de micro carcinoma papilar de tiroides de la variedad folicular; por tratarse de una mujer pos menopáusica se realizó extracción de ambos ovarios y el útero, documentándose sólo el compromiso por el micro carcinoma en el ovario. En pacientes más jóvenes se han descrito intervenciones mucho menos agresivas, con las que se busca preservar la fertilidad<sup>20</sup>. Debido a que en la ecografía no se evidenciaron lesiones en la glándula tiroides, y por tratarse de un micro carcinoma, se decidió no realizar terapia adyuvante con tiroidectomía y ablación con I<sup>131</sup>. El seguimiento de esta paciente supone un reto, pues la tiroglobulina producida por la glándula tiroides dificulta el seguimiento con los niveles de esta; así mismo, la presencia de la glándula tiroides también hace que la gammagrafía no sea una buena opción para el seguimiento sino se hace un bloqueo adecuado de la captación tiroidea con lugol<sup>27</sup>. Sin embargo, la buena sobrevida y el bajo riesgo de que la paciente presente una recidiva o metástasis hacen del seguimiento clínico de imágenes sea una buena opción. En nuestra paciente, seis meses después de la primera evaluación por endocrinología se encuentra completamente asintomática; se evaluó sin evidencia de bocio al examen físico y sin hallazgos patológicos en el cuello. Su perfil tiroideo estaba normal, y se le realizó una tomografía contrastada de tórax y abdomen sin evidencia de lesiones que sugieran recaída tumoral ni metástasis.

## Referencias bibliográficas

- DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. 2003. Malignant *struma ovarii*: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecol Oncol* 89 (3): 543-548.
- Makani S, Kim W, Gaba AR. 2004. *Struma ovarii* with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 94 (3): 835-839.
- Jean S, Tanyi JL, Montone K, McGrath C, Lage-Álvarez MM, Chu CS. 2012. Papillary thyroid cancer arising in *struma ovarii*. *J Obstet Gynaecol* 32 (3): 222-226.
- Yang C-W, Liang W-Y, Lin J-K, Chiou T-J, Lee C-H, Jiang J-K. 2010. Colonic metastasis from a papillary thyroid carcinoma arising in *struma ovarii*. *Int J Colorectal Dis* 25 (7): 913-914.
- Dardik RB, Dardik M, Westra W, Montz FJ. 1999. Malignant *struma ovarii*: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 73 (3): 447-451.
- Schmidt J, Derr V, Heinrich MC, Crum CP, Fletcher JA, Corless CL, et al. 2007. BRAF in papillary thyroid carcinoma of ovary (*struma ovarii*). *Am J Surg Pathol* 31 (9): 1337-1343.
- Roth LM, Miller AW 3rd, Talerman A. 2008. Typical thyroid-type carcinoma arising in *struma ovarii*: a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 27 (4): 496-506.
- Selvaggi F, Risio D, Waku M, Simo D, Angelucci D, D'Aulerio A, et al. 2012. *Struma ovarii* with follicular thyroid-type carcinoma and neuroendocrine component: case report. *World journal of surgical oncology* 10 (1): 93.
- Cameselle-Teijeiro J, Caramés N, Romero-Rojas A, Reyes-Santías R, Piso-Neira M, Bernabeu I, et al. 2011. Thyroid-type solid cell nests in *struma ovarii*. *Int J Surg Pathol* 19 (5): 627-631.
- Roth LM, Karseladze AI. 2008. Highly differentiated follicular carcinoma arising from *struma ovarii*: a report of 3 cases, a review of the literature, and a reassessment of so-called peritoneal strumosis. *Int J Gynecol Pathol* 27 (2): 213-222.
- Kempers RD, Dockerty MB, Hoffman DL, Bartholomew LG. 1970. *Struma ovarii*-ascitic, hyperthyroid, and asymptomatic syndromes. *Ann Intern Med* 72 (6): 883-893.
- Pardo-Mindan FJ, Vázquez JJ. 1983. Malignant *struma ovarii*. Light and electron microscopic study. *Cancer* 51 (2): 337-343.
- Rosenblum NG, LiVolsi VA, Edmonds PR, Mikuta JJ. 1989. Malignant *struma ovarii*. *Gynecol Oncol* 32 (2): 224-227.
- O'Connell ME, Fisher C, Harmer CL. 1990. Malignant *struma ovarii*: presentation and management. *Br J Radiol* 63 (749): 360-363.
- Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, Tuncer ZS, Ruacan S. 1993. *Struma ovarii*. *Int J Gynaecol Obstet* 42 (2): 143-146.
- Tokuda Y, Hatayama T, Sakoda K. 1993. Metastasis of malignant *struma ovarii* to the cranial vault during pregnancy. *Neurosurgery* 33 (3): 515-518.
- Vadmal MS, Smilari TF, Lovecchio JL, Klein IL, Hajdu SI. 1997. Diagnosis and treatment of disseminated *struma ovarii* with malignant transformation. *Gynecol Oncol* 64 (3): 541-546.
- Chan SW, Farrell KE. 2001. Metastatic thyroid carcinoma in the presence of *struma ovarii*. *Med J Aust* 175 (7): 373-374.
- Zekri JM, Manifold IH, Wadsley JC. 2006. Metastatic *struma ovarii*: late presentation, unusual features and multiple radioactive iodine treatments. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18 (10): 768-772.
- Salvatori M, Dambra DP, D'Angelo G, Conte LL, Locantore P, Zannoni G, et al. 2008. A case of metastatic *struma ovarii* treated with I<sup>131</sup> therapy: focus on preservation of fertility and selected review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 24 (6): 312-319.

## Artículo Original

21. Yamashita M, Ishii T, Ohtori S, Oikawa Y, Watanabe T, Ito T, et al. 2010. Metastasis of malignant *struma ovarii* to the lumbar spine. *J Clin Neurosci* 17 (2): 269-272.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19 (11): 1167-1214.
23. Hay ID, Hutchinson ME, González-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. 2008. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144 (6): 980-987; discussion 987-988.
24. Pelosi G, Sonzogni A, Rosai J. 2008. Thyroid-type papillary microcarcinoma in ovarian strumal carcinoid. *Int J Surg Pathol* 16 (4): 435-437.
25. Garg K, Soslow RA, Rivera M, Tuttle MR, Ghossein RA. 2009. Histologically bland "extremely well differentiated" thyroid carcinomas arising in *struma ovarii* can recur and metastasize. *Int J Gynecol Pathol* 28 (3): 222-230.
26. Meringolo D, Bianchi D, Capula C, Costante G. 2012. Papillary thyroid microcarcinoma in *struma ovarii*. *Endocrine* 41 (1): 164-165.
27. Balci TA, Kabasakal L. 2005. Is the I<sup>131</sup> whole-body scanning proper for follow-up management of the patients with malignant *struma ovarii* without performing the thyroidectomy? *Gynecol Oncol* 99 (2): 520.

## Efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética. Revisión sistemática de la literatura

Jorge Sapunar Z.<sup>1</sup>, Tatiana Vásquez A.<sup>2</sup>, Víctor Neira R.<sup>3</sup> y Nicolás Aguilar F.<sup>4</sup>

### Systematic review of the effect of aldosterone antagonists on urinary albumin excretion in diabetic nephropathy

*The beneficial effect angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor antagonists (ARA) for diabetic nephropathy can be hampered by the phenomenon of aldosterone escape. Aldosterone antagonists such as spironolactone or epleronone could potentiate the effects of ACEI and ARA and avoid the later problem. We performed a systematic search of the literature on the effects of aldosterone antagonists on diabetic nephropathy. We searched for clinical trials and follow up studies measuring the effects of aldosterone antagonists on urinary albumin excretion among patients with diabetic nephropathy. We retrieved 1345 papers on the subject and 10 were selected for analysis. Among these, spironolactone was more effective than comparing drugs to achieve a reduction in urinary albumin excretion of approximately 30 to 40%. On the other hand epleronone was not superior to comparing drugs. All studies reported a modest reduction in glomerular filtration rate and an increase in serum potassium levels. In conclusion, spironolactone in doses of 25 to 100 mg/day reduces urinary albumin excretion but reduces also glomerular filtration rate and increases serum potassium levels.*

**Key words:** Aldosterone, Aldosterone Antagonists, Spironolactone, Proteinuria, Diabetic Nephropaty.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y  
<sup>2</sup>Unidad de Kinesiología,  
<sup>3</sup>Departamento Medicina Interna.  
<sup>4</sup>Centro de Excelencia CIGES,  
Facultad de Medicina, Universidad  
de La Frontera.

Soporte económico: Ninguno.  
Conflictos de Interés: Los autores no  
tienen ninguno que declarar.

Correspondencia:  
Jorge Sapunar Zenteno  
Manuel Montt 112, Dpto. Medicina  
Interna, Facultad de Medicina,  
Universidad de la Frontera, Temuco.  
Teléfono: 9-6470293  
E-mail jorge.sapunar@ufrontera.cl

Recibido: 10 de mayo de 2013  
Aceptado: 02 de julio de 2013

### Introducción

La nefropatía diabética es una de las principales causas de ingreso a hemodiálisis en el mundo; en Chile el 34% de los pacientes en diálisis tiene diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>. Se estima que un 25-30% de los pacientes con DM 1 y 20 a 40% de pacientes con DM 2 desarrollarán insuficiencia renal<sup>2,3</sup>.

Los principales factores de riesgo modificables para la aparición de nefropatía diabética son el mal control de la glicemia y de la presión arterial, la presencia de microalbuminuria y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>4</sup>.

Entre las intervenciones farmacológicas más efectivas para evitar la progresión de la nefropatía diabética se encuentra el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). La aldosterona puede producir de daño renal a través

de efectos hemodinámicos como vasoconstricción y no hemodinámicos como disfunción endotelial y aumento de factores pro-ateroescleróticos<sup>5</sup>.

El bloqueo del eje RAA en pacientes nefropatía diabética tiene como metas la disminución de la presión arterial y protección renal (Cuantificada como reducción de la relación albuminuria/proteinuria), objetivos que a su vez podrían evitar el desarrollo de insuficiencia renal crónica y eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. Los fármacos más usados para este fin son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II).

Los IECA retardan la progresión de micro a macroalbuminuria y la disminución de la velocidad de filtración glomerular en diabéticos tipo 1 con macroalbuminuria<sup>3</sup>. Los ARA II retardan la aparición de microalbuminuria, la progresión de micro a macroalbuminuria y el desarrollo insufi-

## Artículo Original

ciencia renal crónica en pacientes con DM2 e hipertensión arterial<sup>3</sup>. La combinación de estas drogas otorga un beneficio adicional en la disminución de la albuminuria, pero su efecto a largo plazo en la función renal no ha sido estudiado<sup>3</sup>.

El uso Aliskireno, un inhibidor directo de la renina efectivo en reducir la macroalbuminuria en pacientes con DM2 e hipertensión arterial<sup>6</sup>, se asoció con aumento en la incidencia de ictus no fatal, complicaciones renales, hiperkalemia e hipotensión en pacientes usuarios de IECA o ARA II, con riesgo cardiovascular y renal elevado<sup>7</sup>.

Un factor que limita el efecto beneficioso de IECA y ARA II es el llamado “escape de aldosterona” que es un aumento de este mineralocorticoide luego de 2 a 3 meses de bloqueo del eje RAA<sup>5</sup>. Para contrarrestar este mecanismo se dispone de los antagonistas de aldosterona como Espironolactona y Epleronona<sup>5</sup>. Estos fármacos compiten con la aldosterona por el receptor mineralocorticoide en el túbulo contorneado distal renal. La Espironolactona es un medicamento usado desde la década del 60 para el tratamiento del edema en hiperaldosteronismo secundario y de la hipertensión arterial en hiperaldosteronismo primario. Su bajo costo y el tener efectos adversos conocidos le permitiría tener un rol en el manejo de la nefropatía diabética.

El propósito de esta revisión sistemática es obtener la mejor evidencia disponible que permita conocer el efecto de los antagonistas de aldosterona en desenlaces relacionados con nefropatía diabética en relación al comparador, en pacientes usuarios de IECA y/o ARA II.

### Método

Realizamos una revisión sistemática de la literatura buscando estudios que evaluaran el efecto de los antagonistas de aldosterona (Espironolactona, Epleronona) en desenlaces relacionados con nefropatía diabética en pacientes con DM1 y/o DM2, con o sin hipertensión arterial, con albuminuria.

Se realizó una búsqueda computarizada por EMBASE desde 1996 hasta julio de 2012 y por MEDLINE desde 1950 hasta julio de 2012 utilizando en esta última base la estrategia: (*spironolactone*) OR (*aldosterone AND antagonism*) AND (*diabetes mellitus*) AND (*kidney diseases*) OR *nephropathy* OR *albuminuria*. Adicionalmente realizamos una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los estudios originales. No hubo restricción de idioma.

Se consideraron elegibles ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes. Se seleccionaron para la extracción de datos y análisis aquellos estudios elegibles en que los antagonistas de aldosterona fueron evaluados en relación a un comparador y en que el desenlace relacionado con nefropatía diabética fue la relación albuminuria/creatininuria o albuminuria.

La calidad de los estudios fue expresada de acuerdo a la escala de Jadad<sup>8</sup>, considerando además la forma de comparación del desenlace (ej. Diferencia del cambio promedio del parámetro basal-final) y el reporte de efectos adversos.

Los autores revisaron en forma independiente los estudios elegibles obtenidos en MEDLINE y EMBASE excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de selección y evaluando su calidad. Las diferencias en la selección y evaluación de estudios fueron resueltas por consenso.

Los desenlaces analizados fueron:

1. Albuminuria: Diferencia en el cambio promedio basal/final de la albuminuria o la relación albuminuria/creatininuria entre intervención y comparador. También se aceptó la diferencia en el valor final de albuminuria o relación albuminuria/creatininuria cuando el valor basal era el mismo en ambos grupos de comparación.
2. Velocidad de Filtración Glomerular: Diferencia en el cambio promedio basal/final en la depuración de creatinina, depuración de creatinina o creatinina sérica entre intervención y comparador. También se aceptó la diferencia en la proporción de sujetos con insuficiencia renal.
3. Kalemia: Diferencia en el cambio promedio basal/final en la kalemia entre intervención y comparador. También se aceptó la diferencia en la proporción de sujetos con hiperkalemia ( $K > 5,5$  mEq/l).
4. Cambios en el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA): Diferencias en el cambio promedio basal/final en Actividad de Renina Plasmática (ARP) y aldosterona plasmática. También se aceptó la diferencia en el valor final cuando el valor basal era el mismo en ambos grupos de comparación.
5. Otros desenlaces: Se obtuvieron otros desenlaces reportados en los estudios originales como cambio en la presión arterial y eventos adversos.

Si los datos lo permitieran se realizará meta-análisis mediante el programa Rev-Man 5 (*Cochrane Initiative*). En el caso de variables continuas el efecto conjunto se expresará como diferencia del cambio promedio y en el caso de frecuencias el riesgo se expresará como *odds ratio* (OR). La homogeneidad de los estudios originales será expresada mediante valor p en un modelo de efectos aleatorios y la consistencia del análisis por  $I^2$  de Higgins.

### Resultados

Mediante las estrategias de búsqueda utilizadas encontramos 1.345 artículos que se referían al efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética, de los cuales seleccionamos para análisis 10<sup>9-18</sup>. En la Tabla 1 se describen los artículos seleccionados considerando su diseño, población de interés, intervenciones y puntaje de acuerdo a la escala de Jadad. Nueve de éstos eran ensayos clínicos<sup>9-11, 13-18</sup> y 1 estudio observacional de cohortes prospectivo<sup>12</sup>. Los artículos de Epstein<sup>11</sup> y de Mehdi<sup>18</sup> fueron considerados compuestos de 2 estudios cada uno, debido a que evaluaron diferentes dosis del antagonista de aldosterona y utilizaron 2 comparadores simultáneos respectivamente; 7/10 ensayos clínicos presentaron un puntaje  $\geq 3$  de la escala de Jadad. El estudio de

Tabla 1. Descripción de los estudios originales seleccionados para análisis

Referencia	Diseño	Población de interés	Intervención	Escala de Jadad
Rachmani 2004 <sup>9</sup>	Ensayo clínico	Mujeres con DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Espironolactona 100 mg vs Cilazapril 5 mg	1
Rossing 2005 <sup>10</sup>	Ensayo clínico	DM2 y albuminuria	Espironolactona 25 mg vs Placebo	4
Epstein 2006 a <sup>11</sup>	Ensayo clínico	DM2 y albuminuria	Epleronona 50 mg vs Placebo	4
Epstein 2006 b <sup>11</sup>	Ensayo clínico	DM2 y albuminuria	Epleronona 100 mg vs Placebo	4
van den Meiracker 2006 <sup>15</sup>	Ensayo clínico	DM2 y macroalbuminuria	Espironolactona 25-50 mg vs Placebo	5
Takebayashi 2006 <sup>14</sup>	Ensayo clínico	DM2 y albuminuria	Espironolactona 50 mg vs Amlodipino 2,5 mg	1
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	Ensayo clínico	DM1-2 y proteinuria > 2,5 g/día	Espironolactona 25 mg vs Placebo	4
Ogawa 2006 <sup>12</sup>	Cohorte prospectiva	DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Espironolactona 25 mg vs Furosemida 20 mg	NE
Joffe 2007 <sup>16</sup>	Ensayo clínico	DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Epleronona 50 mg vs Hidroclorotiazida 12,5 mg	3
Saklayen 2008 <sup>17</sup>	Ensayo clínico	DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Espironolactona 25-50 mg vs Placebo	4
Mehdi 2009 a <sup>18</sup>	Ensayo clínico	DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Espironolactona 25 mg vs Placebo	3
Mehdi 2009 b <sup>18</sup>	Ensayo clínico	DM2, hipertensión arterial y albuminuria	Espironolactona 25 mg vs Losartán 100 mg	3

Ogawa<sup>12</sup> no fue evaluado por ser un estudio observacional, los estudios de Takebayashi<sup>14</sup> y Rachmani<sup>9</sup> tuvieron puntaje 1 por no describir el método de aleatorización, no reportar ni describir enmascaramiento y diferencias post-aleatorización.

En la Tabla 2 se describen variables demográficas y analíticas basales de los diferentes estudios. La mayor parte de los autores seleccionaron muestras de población predominantemente masculina, excepto Rachmani y Mehdi<sup>9,18</sup>. La edad promedio observada en los estudios fue alrededor de 50 años, excepto en la rama de DM1 de Schjoedt<sup>13</sup>. El control metabólico de la diabetes mellitus era sólo regular como lo señalan valores promedio de hemoglobina glicosilada elevados. Aunque en todos los casos fueron evaluados individuos con distintos niveles de albuminuria, sólo en los estudios de Rachmani y Mehdi<sup>9,18</sup> la función renal estaba comprometida.

### Albuminuria

En la Tabla 3 se describe el efecto de espironolactona vs placebo en la albuminuria. En 3/5 estudios<sup>10,13,18</sup> los resultados se expresaron como diferencia porcentual en el cambio promedio de la relación albuminuria/creatininuria con intervalo de confianza. En todos los casos la espironolactona produjo una reducción adicional significativa de la relación albuminuria/creatininuria. Los estudios de Rossing y Mehdi<sup>10,18</sup> se extendieron por 48 sem y fueron realizados en DM2. El estudio de Schjoedt<sup>13</sup> sólo se extendió por 8 sem y se realizó en pacientes con DM1 y DM2 con proteinuria en rango nefrótico. El estudio de van den Meiracker<sup>15</sup> el efecto favorable de la espironolactona se evaluó mediante albuminuria de 24 h y fue significativo. Finalmente, el estudio de Saklayen<sup>17</sup> sólo reportó la diferencia porcentual en la relación albuminuria/creatininuria basal vs final, pero no sometió

a prueba de hipótesis la diferencia observada entre la intervención y comparador.

En la Tabla 4 se describe el efecto de espironolactona vs otros comparadores activos. Rachmani<sup>9</sup>, encontró que espironolactona 100 mg fue más efectiva que cilazapril 5 mg en reducir la relación albuminuria/creatininuria en 36 meses de seguimiento. De la misma forma el estudio observacional de Ogawa<sup>12</sup>, reportó que espironolactona 25 mg tenía un efecto significativamente mayor que el de furosemida 20 mg. Aunque no fueron comparados entre sí, Takebayashi<sup>14</sup>, encontró que espironolactona y no amlodipino reducía la relación albuminuria/creatininuria. Mehdi<sup>18</sup>, encontró que espironolactona tenía un efecto relativamente mayor que losartán 100 mg en la relación albuminuria/creatininuria, aunque no hubo prueba de hipótesis.

En la Tabla 5 se describe el efecto de epleronona vs comparador en la albuminuria. El estudio de Epstein<sup>11</sup>, comparó 2 dosis de epleronona con placebo durante 12 sem y sólo reportó la diferencia porcentual en la relación albuminuria/creatininuria basal vs final, pero no sometió a prueba de hipótesis la diferencia observada entre la intervención y comparador. El estudio de Joffe<sup>16</sup>, no encontró diferencias significativas en la albuminuria de 24 h final, en estudio de sólo 6 sem, entre epleronona e hidroclorotiazida.

### Filtración glomerular

En la Tabla 6 se describe el efecto de la espironolactona en la velocidad de filtración glomerular en relación al placebo, en pacientes diabéticos con albuminuria. Todos los estudios originales mostraron una reducción modesta en la VFG con espironolactona en relación al placebo. En la Tabla 7 se describe el efecto en la función renal, expresada princi-

## Artículo Original

**Tabla 2. Características basales de los sujetos incluidos en los estudios originales**

Referencia	Edad (años)	% mujeres	Años de DM2	Hba1c	Función renal
Rachmani 2004 <sup>9</sup>	59,2 ± 5,3	100	8,9 ± 3,5	8,4 ± 1,3	Creatinina (mg/dl) 1,74 ± 0,15
	58,8 ± 4,1	100	9,1 ± 3,2	8,4 ± 1,2	Creatinina (mg/dl) 1,72 ± 0,14
Rossing 2005 <sup>10</sup>	58 ± 10	14,3	12 ± 6		
	58 ± 10	14,3	12 ± 6		
Epstein 2006 a <sup>11</sup>	58 (52 a 66)	34		8,1 ± 0,02	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 73 (62,1 a 83,6)
	60 (53 a 66)	45		7,9 ± 0,02	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 74 (60,5 a 82,2)
Epstein 2006 b <sup>11</sup>	58 (53 a 66)	35		8,2 ± 0,02	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 75 (62,8 a 85,9)
	60 (53 a 66)	45		7,9 ± 0,02	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 74 (60,5 a 82,2)
van den Meiracker 2006 <sup>15</sup>	55,2 (38 a 78)	29		8,4 ± 1,5	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 78 (66,0 a 117)
	55,2 (29 a 75)	41,3		8,2 ± 1,5	VFG (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ) 64 (42 a 87)
Takebayashi 2006 <sup>14</sup>					Creatinina (mg/dl) 0,74 ± 0,17 Creatinina (mg/dl) 0,69 ± 0,34
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	45 ± 7,8	11	30 ± 7,8		
	52 ± 7,9	18	14 ± 7,8		
Ogawa 2006 <sup>12</sup>					
Joffe 2007 <sup>16</sup>	53,3 (44 a 63)	41	11,8 (7,5 a 21)	8,1 ± 2,3	Creatinina (mg/dl) 1,1 ± 0,2
	53,3 (44 a 63)	41	11,8 (7,5 a 21)	8,1 ± 2,3	Creatinina (mg/dl) 1,1 ± 0,2
Saklayen 2008 <sup>17</sup>	64,46	0			
	64,46	0			
Mehdi 2009 a <sup>18</sup>	51,7 ± 9,3	51,85	17,0 ± 9,1	7,4 ± 1,6	Creatinina (mg/dl) 1,8 ± 0,9
	49,3 ± 8,8	55,5	144 ± 9,6	8,1 ± 1,3	Creatinina (mg/dl) 1,4 ± 0,7
Mehdi 2009 b <sup>18</sup>	51,7 ± 9,3	51,85	17,0 ± 9,1	7,4 ± 1,6	Creatinina (mg/dl) 1,8 ± 0,9
	52,3 ± 9,1	50	17,0 ± 7,7	7,6 ± 1,3	Creatinina (mg/dl) 1,7 ± 0,7

**Tabla 3. Efecto de la Espironolactona vs placebo en la albuminuria de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Seguimiento (sem)	Intervención (n)		Resultados	
		Espironolactona	Comparador		
Rossing 2005 <sup>10</sup>	48	25 mg (22)	Placebo (23)	Δ Alb/creat Espironolactona vs Placebo-33,0% (-41,0 a - 25,0%) p < 0,001	
van den Meiracker 2006 <sup>15</sup>	48	25-50 mg (29)	Placebo (30)	Δ Alb/día Espironolactona vs Placebo-40,6% (-57,8 a - 23,4%) p < 0,001	
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	8	25 mg (27)	Placebo (27)	Δ Alb/creat Espironolactona vs Placebo-30,0% (-41,0 a - 17,0%) p < 0,001	
Saklayen 2008 <sup>17</sup>	28	25-50 mg (10)	Placebo (10)	Espironolactona	Placebo
				Δ Alb/creat basal/final-57%	Δ Alb/creat basal/final -24%
Mehdi 2009 <sup>18</sup>	48	25 mg (27)	Placebo (27)	Δ Alb/creat Espironolactona vs Placebo -34,0% (-51,1 a - 11,2%) p = 0,007	

palmente como creatinina plasmática, de la espironolactona en relación a comparadores activos. Solamente el estudio de Takebayashi<sup>14</sup>, reportó prueba de hipótesis para comparar el efecto de espironolactona y amlodipino, aumentando la primera la creatinina sérica significativamente más que el segundo. En la Tabla 8 se describe el efecto de epleronona vs

comparador en la velocidad de filtración glomerular. El estudio de Epstein<sup>11</sup>, no reportó prueba de hipótesis para comparar efecto en VFG de epleronona vs comparador. Joffe<sup>16</sup>, no encontró diferencias significativas en la VFG final entre epleronona e hidroclorotiazida, partiendo ambos grupos con la misma VFG basal.



**Tabla 4. Efecto de la Espironolactona vs comparadores activos en la albuminuria de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Seguimiento (sem)	Intervención (n)		Resultados	
		Espironolactona	Comparador		
Rachmani 2004 <sup>9,*</sup>	36	100 mg (86)	Cilazapril 5 mg (91)	Espironolactona Alb/creat (mg/g) final 216 (64 a 875)	Cilazapril Alb/creat (mg/g) final 302 (90-975)
Takebayashi 2006 <sup>14,8</sup>	12	50 mg (23)	Amlodipino 5 mg (14)	Espironolactona Alb/creat (mg/g) final 376,7 (135 a 794)	Amlodipino Alb/creat (mg/g) final 340,5 (82,2 a 1702)
Ogawa 2006 <sup>12,**</sup>	48	25 mg (20)	Furosemida (10)	Espironolactona Alb/creat (mg/g) final 140 ± 38	Furosemida Alb/creat (mg/g) final 329 ± 103
Mehdi 2009 <sup>18,8,8</sup>	48	25 mg (27)	Losartán 100 mg (27)	Espironolactona Δ % basal/final Alb/creat -51,6	Losartán Δ % basal/final Alb/creat -38

\*Valor p = 0,02 para la diferencia entre Espironolactona y Cilazapril. En ambos casos la relación Alb/creat basal fue 452 (124-1571) mg/g. <sup>a</sup>Valor p = 0,0037 para diferencia basal/final con Espironolactona. Valor p = 0,3815 para diferencia basal/final con amlodipino. <sup>\*\*</sup>Valor p < 0,001 para la diferencia entre Espironolactona y Furosemida. <sup>8,8</sup>No se compararon estas intervenciones entre sí.

**Tabla 5. Efecto de la Epleronona vs comparador en la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Seguimiento (sem)	Intervención (n)		Resultados	
		Epleronona	Comparador		
Epstein 2006 <sup>11</sup>	12	50 mg (91)	Placebo (91)	Epleronona Δ Alb/creat basal/final-41%	Placebo Δ Alb/creat basal/final-7,4%
Epstein 2006 <sup>11</sup>	12	100 mg (86)	Placebo (91)	Epleronona Δ Alb/creat basal/final-48,4%	Placebo Δ Alb/creat basal/final-7,4%
Joffe 2007 <sup>16,*</sup>	6	50 mg (21)	Hidroclorotiazida 12,5 mg (21)	Epleronona Alb/día final 163 mg (116-206)	Hidroclorotiazida Alb/día final 154 mg (97-271)

\*La albuminuria basal fue la misma. Valor p para diferencia en albuminuria final 0,48.

**Tabla 6. Efecto de la Espironolactona vs placebo en la velocidad de filtración glomerular (VFG) de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Espironolactona	Placebo	Efecto intervención vs comparador
Rossing 2005 <sup>10</sup>	VFG (ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> )	Valor final: 71 ± 6	Valor final: 74 ± 6	-3% (-6 a 0,3) p = 0,08
van den Meiracker 2006 <sup>15</sup>	VFG (ml/min)	Basal - final: -12,9 (-9,5 a -16,5)	Basal - final: -4,9 (-0,8 a -8,9)	p < 0,001
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	VFG (ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> )	Valor final: 62 ± 2	Valor final: 64 ± 2	-3% (-6 a 1) p = 0,13
Saklayen 2008 <sup>17</sup>	VFG (ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> )	Valor final: 53,9 ± 23,6	Valor final: 55,3 ± 22,7	p < 0,001
Mehdi 2009 <sup>18</sup>	D VFG %	-13,1% (-21,3 a -3,9%)	-16% (-23,3 a -7,9%)	

**Tabla 7. Efecto de la Espironolactona vs comparador activo en la velocidad de filtración glomerular (VFG) de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Espironolactona	Comparador	Efecto intervención vs comparador
Rachmani 2004 <sup>9,*</sup>	sCr (μmol/l)	122 ± 15	124 ± 13	
Takebayashi 2006 <sup>14</sup>	sCr (mg/dl)	0,93 ± 0,24	0,74 ± 0,29	Δ Esp > Δ Amlodipino p = 0,021
Mehdi 2009 <sup>18</sup>	D VFG %	-13,1 (-21,3 a -3,9)	-16,8 (-23,9 a -9,1)	

\*Valor p = NS para diferencia basal/final con Espironolactona. Valor p = 0,02 para diferencia basal/final con Cilazapril (aumento).

## Artículo Original

**Tabla 8. Efecto de la Epleronona vs comparador en la velocidad de filtración glomerular de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Epleronona	Comparador	Efecto intervención vs comparador
Epstein 2006 <sup>11</sup> 50 mg	VFG (ml/min)	Valor final 62 ± 2	Valor final 72 ± 2	
Epstein 2006 <sup>11</sup> 100 mg	VFG (ml/min)	Valor final 67 ± 2	Valor final 72 ± 2	
Joffe 2007 <sup>17</sup>	VFG (ml/min)	Valor final 105 ± 21	Valor final 154 ± 27	p = 0,38

**Tabla 9. Efecto de la Espironolactona vs placebo en la kalemia de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Espironolactona	Placebo	Efecto intervención vs comparador
Rossing 2005 <sup>10</sup>	Kalemia > 5,5 mEq/l	1 (7,1%)	0	
van den Meiracker 2006 <sup>15</sup>	Δ final - basal (mEq/l)	0,5 (0,3-0,6)	0,2 (0-0,3)	p = 0,02
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	Kalemia (mEq/l)	4,64 ± 0,55	4,27 ± 0,42	p = 0,054
Saklayen 2008 <sup>17,*</sup>	Kalemia basal vs final (mEq/l)	4,29 ± 0,47 vs 4,64 ± 0,55	4,28 ± 0,47 vs 4,27 ± 0,42	
Mehdi 2009 <sup>18</sup>	Kalemia > 6 mEq/l	14 (51,8%)	2 (7,4%)	p < 0,001

\*Δ basal-final para espironolactona p = 0,002. Δ basal-final para placebo p = 0,77.

**Tabla 10. Efecto de la Espironolactona vs comparador activo en la kalemia de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Espironolactona	Comparador	Efecto intervención vs comparador
Rachmani 2004 <sup>9</sup>	Kalemia > 5,5 mEq/l	8 (9,8%)	2 (2,3%)	p = 0,0384
Takebayashi 2006 <sup>14</sup>	Kalemia basal vs final (mEq/l)	4,09 ± 0,40 vs 4,51 ± 0,45	4,14 ± 0,39 vs 4,03 ± 0,24	p = 0,0061
Mehdi 2009 <sup>18</sup>	Kalemia > 6 mEq/l	14 (51,8%)	10 (38,5%)	p = 0,338

**Tabla 11. Efecto de la Epleronona vs comparador en la kalemia de pacientes con diabetes mellitus**

Referencia	Variable	Epleronona	Comparador	Efecto intervención vs comparador
Epstein 2006 <sup>11</sup> 50 mg	Kalemia > 5,5 mEq/l	4 (4,4%)	2 (2,2%)	p = 0,4081
Epstein 2006 <sup>11</sup> 100 mg	Kalemia > 5,5 mEq/l	7 (8,1%)	2 (2,2%)	p = 0,034
Joffe 2007 <sup>17</sup>	Kalemia > 5,5 mEq/l	1 (6,25%)	1 (6,25%)	NS

### Kalemia

En la Tabla 9 se describe el efecto de la espironolactona en relación al placebo en la kalemia de pacientes con diabetes mellitus. Considerando la variabilidad en la función renal y kalemia basales promedio entre los estudios, la intervención se asoció con un aumento significativo en la kalemia en relación al placebo. En la Tabla 10 se puede apreciar el efecto en la kalemia de la espironolactona en relación a cilazapril, amlodipino y losartán. En comparación a los 2 primeros, el uso de espironolactona se asoció con mayor frecuencia de hiperkalemia. Finalmente, en la Tabla 11 se describe el efecto de epleronona en la kalemia en relación a comparador. La frecuencia de hiperkalemia sólo fue significativamente mayor con 100 mg de epleronona.

### Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (Tabla 12)

Sólo 5 estudios reportaron el efecto de la intervención en los niveles de aldosterona sérica y en la actividad de renina plasmática<sup>10,12-14,16</sup>. De éstos el estudio de Ogawa no comparó los resultados entre espironolactona y furosemida. En todos los otros estudios el uso de espironolactona se asoció con incremento significativo en ARP y aldosterona sérica en relación a lo observado en el comparador<sup>12</sup>. El estudio de Joffe con epleronona vs hidroclorotiazida no mostró diferencias<sup>16</sup>.

### Eventos adversos

En la Tabla 13 se resumen los eventos adversos reportados en los estudios. Solamente 5 estudios comunicaron efec-

Tabla 12. Efecto del antagonista de aldosterona vs comparador en la ARP y aldosterona sérica de pacientes con diabetes mellitus

Referencia	ARP (ng Al/ml/h)		Aldosterona sérica (pg/ml)		Efecto intervención vs comparador
Rossing 2005 <sup>10</sup> Δ basal/final	Espironolactona 25 mg 16 (8-23)	Placebo 6 (3-12)	Espironolactona 25 mg 87 (50-143)	Placebo 39 (27-63)	ARP: 261% (190-360) p < 0,001 Aldosterona: 225% (181-280) p < 0,001
Takebayashi 2006 <sup>14</sup>	Espironolactona 50 mg Basal: 0,66 (0,3-1,3) Final: 1,33 (0,5-3,0) p = 0,0005	Amlodipino 5 mg Basal: 0,78 (0,3-1,6) Final: 0,82 (0,4-2,2) p = 0,8905	Espironolactona 50 mg Basal: 10,51 ± 4,95 Final: 12,76 ± 5,70 p = 0,0222	Amlodipino 5 mg Basal: 10,4 ± 5,47 Final: 11,1 ± 6,11 p = 0,5690	ARP: p = 0,0386 Aldosterona: p = 0,3078
Schjoedt 2006 <sup>13</sup> Δ basal/final	Espironolactona 25 mg 16,1 (9,2-28,1)	Placebo 8,9 (5,8-13,5)	Espironolactona 25 mg 68 (50-93)	Placebo 38 (25-56)	ARP: 81% (25-162) p = 0,003 Aldosterona: 80% (23-163) p = 0,004
Ogawa 2006 <sup>12</sup>	Espironolactona Basal: 2,1 ± 0,7 Final: 8,6 ± 4,1 p < 0,001	Furosemida 20 mg Basal: 1,9 ± 0,8 Final: 64,7 ± 8,6 p < 0,001	Espironolactona Basal: 76,5 ± 5,8 Final: 75,6 ± 4,1 p = 0,001	Furosemida 20 mg Basal: 84,1 ± 9,4 Final: 80,3 ± 6,9 p = 0,3164	
Joffe 2007 <sup>16</sup>	Epleronona 1,9 (0,8-5,0)	Hidroclorotiazida 2,3 (1,2-5,3)	Epleronona 4,4 (2,2-9,0)	Hidroclorotiazida 4,2 (2,9-8,9)	ARP: p = 0,42 Aldosterona: p = 0,64

Tabla 13. Eventos adversos reportados por los estudios

Referencia	Efecto adversos	Intervención	Comparador
Rossing 2005 <sup>10</sup>	Hiperkalemia grave	Espironolactona 25 mg (22) 1	Placebo (23) 0
Schjoedt 2006 <sup>13</sup>	Hiperkalemia grave Hipotensión ortostática	Espironolactona 25 mg (27) 2 1	Placebo (27) 1 0
Epstein 2006 <sup>11</sup>	Tos Edema Astenia Síntomas gripales Infección respiratoria Trastornos menstruales Cefalea	Epleronona 50 mg (91) 6 1 1 1 1 1/31 2	Placebo (91) 4 5 5 2 2 0/41 4
Epstein 2006 <sup>11</sup>	Tos Edema Astenia Síntomas gripales Infección respiratoria Trastornos menstruales Cefalea	Epleronona 100 mg (86) 3 5 3 3 3 0/30 2	Placebo (91) 4 5 3 2 2 0/41 4
Saklayen 2008 <sup>17</sup>	Muerte	Espironolactona 50 mg 0	Placebo 1
Medhi 2009 <sup>18</sup>	Hiperkalemia grave Evento cerebro vascular Ginecomastia Hipotensión Aumento creatinina Muerte	Espironolactona 25 mg (27) 2 2 1 1 1 0	Placebo (27) 0 0 0 0 1 0
Medhi 2009 <sup>18</sup>	Hiperkalemia grave Evento cerebro vascular Ginecomastia Hipotensión Aumento creatinina Muerte	Espironolactona 25 mg (27) 2 2 1 1 1 0	Losartán 100 mg (27) 0 1 0 0 0 1

## Artículo Original

tos adversos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de efectos adversos entre los antagonistas de aldosterona y sus comparadores.

### Discusión

La albuminuria es el marcador más importante de nefropatía diabética y un factor de riesgo cardiovascular emergente en DM2, lo que explica que sea un desenlace relevante en la evaluación de distintas terapias<sup>4</sup>.

Nuestra revisión sistemática mostró que la espironolactona es eficaz en reducir la albuminuria en pacientes con DM en tratamiento con IECA y ARA II, al compararla con placebo y otros fármacos (incluidos otros IECA y ARA II). Sin embargo, en los estudios originales incluidos en el análisis los valores de albuminuria basal eran muy dispares, el seguimiento fue breve (8 a 48 sem) y las dosis de espironolactona usadas variaron entre 25 y 100 mg/día. El efecto conjunto de los estudios con epleronona fue menos consistente.

El deterioro de la función renal es uno de los efectos no deseados de los antagonistas de aldosterona, sin embargo, nuestro estudio encontró que el uso de espironolactona se asociaba con una pequeña reducción de la velocidad de filtración glomerular en relación al comparador, que no fue significativa. No fue posible comparar el efecto en la velocidad de filtración glomerular de espironolactona con el de IECA o ARA II, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios que utilizaron cilazapril y losartán como comparadores activos<sup>9,18</sup>.

El otro efecto no deseado de estos fármacos y que posiblemente constituye la mayor limitante para su uso es la hiperkalemia. En nuestra revisión sistemática el uso de espironolactona se asoció con aumento en la kalemia al compararla con placebo, cilazapril y amlodipino<sup>9,14</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos la complicación se resolvió disminuyendo la dosis del fármaco, con dieta pobre en potasio o mediante kayexalate. Sólo un paciente debió suspender el tratamiento con espironolactona<sup>10</sup>.

El aumento en los niveles de aldosterona y ARP fue documentada en 4 de 5 estudios<sup>10,12-14,16</sup>, pero en ninguno de éstos el comparador fue IECA o ARA II. Esta comparación resultaría interesante para evaluar el llamado “escape de aldosterona”, fenómeno que limita la efectividad de estos fármacos en el manejo de la nefropatía diabética<sup>5</sup>.

Otros efectos adversos fueron comunicados sólo en 5 estudios<sup>10,11,13,17,18</sup>. Aunque el uso de espironolactona se asoció con hipotensión y ginecomastia, la mayor frecuencia de estas complicaciones no fue estadísticamente significativa al compararlas con placebo u otros fármacos.

La principal limitación de esta revisión sistemática es la diferencia en la forma de expresión del desenlace primario albuminuria en los estudios originales, lo que impide resumir los resultados en un meta-análisis. El pequeño tamaño muestral de los estudios y la falta del control de variables afectan la albuminuria como la ingesta de sal o el control metabólico

de la diabetes mellitus les resta validez interna. Finalmente, nuestros resultados no son extrapolables a DM 1 ya que sólo un estudio incluyó a este tipo de pacientes<sup>13</sup>.

Considerando estas limitaciones podemos concluir que el uso de espironolactona podría ser beneficioso en pacientes con nefropatía diabética en tratamiento con IECA o ARA II, ya que es efectivo en disminuir la albuminuria, tiene bajo costo y un nivel de seguridad aceptable, vigilando la kalemia. Creemos que el uso de espironolactona cobra mayor importancia luego de los resultados del estudio ALTITUDE con aliskireno<sup>7</sup>.

Es necesario realizar estudios con mejor calidad metodológica y mayor seguimiento para establecer el lugar de la espironolactona en nefropatía diabética. También sería interesante evaluar si el uso de antagonistas de aldosterona en pacientes con diabetes mellitus podría tener otros beneficios a nivel cardiovascular.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Sra. Cristina Miranda, asesor Centro Saval Temuco, por su valiosa cooperación en la búsqueda bibliográfica para esta revisión sistemática.

### Referencias bibliográficas

1. Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2. Santiago, Minsal. 2010. <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>
2. Steinke JM, Mauer M. 2008. International Diabetic Nephropathy Study Group. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatr Endocrinol Rev* 5 Suppl 4: 958-963.
3. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (Suppl 1): s11-s43. DOI: 10.2337/dc12-s011.
4. Gross J, De Azevedo M, Silveiro S, Canani L, Caramori M, Zelmanovitz T. 2005. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28: 176-188.
5. Schjoedt KT. 2011. The rennin-angiotensin-aldosterone system and its blockade in diabetic nephropathy. *Dan Med Bull* 58: (4): B 4265.
6. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar A, Thomazelli F, Matos J, Canani L. 2009. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 1 (1): 10. doi: 10.1186/1758-5996-1-10.
7. Novartis announces termination of ALTITUDE study with Rasilez/ Tekturna in high-risk patients with diabetes and renal impairment. <http://hugin.info/134323/R/1572562/489351.pdf>
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan Dj, et al. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17: 1-12.
9. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, Ravid M. 2004. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and

- diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 21: 471-475.
10. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. 2005. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 28: 2106-2112.
  11. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. 2006. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 940-951.
  12. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Ito S. 2006. Spironolactone further reduces urinary albumin excretion and plasma B-type natriuretic peptide levels in hypertensive type II diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 477-479.
  13. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. 2006. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70: 536-542.
  14. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. 2006. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2214-2217.
  15. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. 2006. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 24: 2285-2292.
  16. Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD, Rice C, Feldman K, Adler GK. 2007. Beneficial effects of eplerenone vs hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2552-2558.
  17. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. 2008. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 56: 714-719.
  18. Mehdi UFAdams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. 2009. Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 20: 2641-2650.

## Artículo de Revisión

# Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones

Fermín I. Milagro Y. y J. Alfredo Martínez H.

## Epigenetics in obesity and type 2 diabetes: role of nutrition, limitations and future applications

Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Universidad de Navarra, Pamplona (España).  
CIBERobn, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, Instituto Carlos III, Madrid (España).

Los autores declaran que no existen situaciones que signifiquen conflicto de intereses.

Correspondencia:  
J. Alfredo Martínez  
Dpto. de Ciencias de la Alimentación y Fisiología  
Universidad de Navarra,  
Pamplona, España.  
Fax: 0034 948425649  
E-mail: jalfmtz@unav.es

Recibido: 28 de mayo de 2013  
Aceptado: 19 de junio de 2013

*In the last years, epigenetics is helping to explain the mechanisms non dependent on the genetic sequence by which the nutrients and other environmental factors contribute to modulate gene expression and disease development. Obesity and type 2 diabetes are two diseases that have been linked to changes in epigenetic marks (particularly DNA methylation, covalent modifications of histones and miRNAs). These epigenetic changes appear to be influenced, mainly in the perinatal period but also in adulthood, by environmental factors such as hyperglycemia or the diet. Among the food compounds that have been linked to epigenetic modifications, there are methyl donor groups, excessive or deficient caloric intake, short chain fatty acids, some minerals and antioxidant vitamins, and various compounds of plant origin, as catechins, iso-flavones or isothiocyanates. EWAS studies, that analyze the methylation of thousands of CpG sites in thousands of individuals, will contribute in the next years to identify some of the epigenetic marks that can be used as early predictors of metabolic risk, as well as some intimate mechanisms that explain the development of obesity, type 2 diabetes and its complications. Moreover, epigenetic marks, among them the CpG-SNPs, can be heritable but some of them could be potentially reversible. One of the medium-term objectives is to develop drug or diet-related treatments that could delay or even reverse these epigenetic changes.*

**Key words:** Epigenetics, histones, DNA methylation, obesity, type 2 diabetes.

### Introducción

Los genes influyen en todos los aspectos de la fisiología humana. La obesidad y la diabetes tipo 2 también son resultado de las interacciones entre la nutrición y el acervo genético. Sin embargo, hasta el momento se ha avanzado poco en el conocimiento de los genes específicos que contribuyen a ambas enfermedades, así como su interacción con los factores ambientales, entre ellos la dieta. En todo caso, se han identificado varias mutaciones que son responsables de formas muy raras, monogénicas, de obesidad (como los portadores de mutaciones en el gen de la leptina)<sup>1</sup> y diabetes (las diversas formas de MODY, del inglés “Maturity Onset Diabetes of the Young”)<sup>2</sup>.

Gracias al desarrollo de los estudios de asociación del genoma completo (en inglés GWAS) se están comenzado a identificar las bases genéticas de las formas comunes de ambas patologías, que están influenciadas por decenas, si no cientos, de genes. En especial, la realización de meta-análisis

a gran escala de los resultados de diferentes GWAS se considera en este momento la mejor herramienta a la hora de identificar las variantes genéticas más estrechamente implicadas en el desarrollo de estas enfermedades<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, a pesar de todos estos avances en la genética de las enfermedades metabólicas, estos estudios sólo son capaces de explicar un pequeño porcentaje (alrededor del 10%) de la variabilidad genética respecto a la obesidad. Ante la evidencia del papel que juegan los factores ambientales en el desarrollo de estas patologías, en los últimos años se está investigando la importancia de los procesos epigenéticos. La epigenética se define como aquellas modificaciones heredables de la expresión de los genes que no se encuentran directamente determinadas por la secuencia del ADN<sup>5</sup>. Se sabe que los factores ambientales pueden provocar modificaciones epigenéticas, que son dependientes de cada tejido y tipo celular, pero se desconoce por el momento la regulación de dichos procesos, la magnitud de los cambios y los tipos celulares en que se producen, los individuos más predisuestos,

y las etapas de la vida más cruciales. Otros de los objetivos a largo plazo son identificar marcas epigenéticas que puedan ser utilizadas como predictores tempranos de riesgo metabólico, y desarrollar tratamientos farmacológicos o relacionados con la dieta y el estilo de vida que sean capaces de retrasar dichos cambios epigenéticos e incluso de revertirlos<sup>6</sup>.

### Modificaciones epigenéticas

Muchas modificaciones epigenéticas parecen estar influenciadas por factores ambientales. En este sentido, la plasticidad del genoma permitiría una mejor adaptación al medio. Los principales mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los genes son:

- La metilación del ADN en citosinas seguidas por guaninas (dinucleótidos CpGs). Estos dinucleótidos son abundantes en las regiones promotoras de muchos genes, y su hipermetilación suele acompañarse de una disminución de la expresión génica<sup>7</sup>.
- Diversas modificaciones covalentes en aminoácidos terminales de las histonas, incluyendo, entre otras, acetilación y metilación<sup>8</sup>, que son moduladas por enzimas como las acetiltransferasas (HATs), metiltransferasas (HMTs), y desacetilasas (HDACs). Estas modificaciones postranscripcionales parecen afectar a la expresión génica a través de alteraciones en el grado de compactación o dificultando el acceso de los factores de transcripción al ADN.
- los RNAs no codificantes, entre los que destacan los micro RNAs (miRNAs), que regulan post-transcripcionalmente la expresión de genes mediante su emparejamiento con la región no traducida 3 del ARN mensajero y la consiguiente degradación de los transcritos<sup>9</sup>.

Un hecho de extraordinaria importancia en relación con las marcas epigenéticas es que, al contrario que los polimorfismos genéticos, no son permanentes. Así, diversos factores ambientales, como el estrés, la dieta o el ejercicio físico, y otros relacionados con la obesidad, como la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la hipoxia o la inflamación, modulan los cambios epigenéticos y contribuyen a su plasticidad a lo largo de la vida. Finalmente, otros factores originados por la actividad humana, como algunos metales pesados, pesticidas y químicos ambientales, también parecen actuar a través de procesos epigenéticos<sup>10</sup>. De hecho, este podría ser uno de los mecanismos por los que la exposición a bisfenol A en la época perinatal podría facilitar el desarrollo de diabetes.

### Epigenética, época perinatal y heredabilidad

Dos importantes rasgos característicos de los procesos epigenéticos son la capacidad para la transmisión de la memoria celular o heredabilidad transgeneracional, así como la implicación en la diferenciación celular espacial y temporal

de las células totipotentes<sup>18</sup>. La susceptibilidad a cambios en el epigenoma varía en las distintas etapas del ciclo vital, ya que existen ventanas epigenéticas en las que existe mayor predisposición a los cambios. Especialmente sensibles son las épocas fetal y postnatal, aunque también la infancia y la adolescencia son etapas en las que es más probable que se produzcan cambios epigenéticos de cierta magnitud. La epigenética podría ser el eslabón que ayudara a comprender procesos como la programación fetal, la diferenciación de ciertos tipos celulares, las diferencias entre gemelos monocigóticos, y el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto, procesos que interactúan con la ingesta dietética y otros factores ambientales<sup>11</sup>.

Algunos ejemplos que muestran la importancia de la época perinatal en el desarrollo de obesidad y diabetes en la edad adulta se han centrado en la alimentación materna durante la gestación o el período de lactancia, y en otros factores no nutricionales, como el estrés. Por ejemplo, diversos estudios en humanos y roedores han comprobado que el estrés perinatal (el estrés materno, los bajos niveles de cuidado infantil después del parto y el abuso infantil) afecta a la metilación del ADN del promotor del receptor de glucocorticoides, que se mantiene durante el resto de la vida y se acompaña de una menor expresión de este gen<sup>12</sup>. En consecuencia, las personas expuestas tienen una mayor respuesta al estrés, lo que lleva a un mayor riesgo de enfermedad, tanto física como psíquica. El receptor de glucocorticoides es clave en la regulación de la adiposidad corporal, especialmente la localizada en la zona visceral, y niveles elevados de glucocorticoides se han ligado al desarrollo de diabetes tipo 2 y obesidad<sup>13</sup>.

Varios estudios enfocados en la nutrición perinatal han demostrado que la malnutrición calórica o una dieta baja en proteínas durante el embarazo están implicadas en la programación de la descendencia hacia el desarrollo de obesidad y diabetes. Esta desnutrición induce cambios epigenéticos en las vías hipotalámicas fetales que regulan el metabolismo. Por ejemplo, en un estudio con ovejas que sufrieron desnutrición materna moderada<sup>14</sup>, se redujo la metilación de los promotores de los genes proopiomelanocortina (POMC) y receptor de glucocorticoides (GR) en el hipotálamo fetal, lo que potencialmente puede resultar en una desregulación del balance energético. Estos cambios se asociaron con una menor actividad de la ADN metiltransferasa y una alteración de la metilación y acetilación de las histonas.

En humanos, el estudio del ADN de individuos expuestos prenatalmente a la hambruna holandesa del invierno de 1944-45 mostró cambios numerosos pero relativamente pequeños, que parecían depender en gran medida del momento de la exposición a la hambruna durante la gestación y a su combinación con otras condiciones ambientales. Así, Heijmans et al.<sup>15</sup>, observaron diferencias sutiles pero persistentes (disminución de ~5%) en la metilación del gen IGF2 de los individuos con exposición prenatal a la hambruna. El análisis de los datos de individuos que sufrieron dicha hambruna, no sólo en la época prenatal sino también postnatal y como adolescentes, muestra que un corto período de desnutrición

## Artículo de Revisión

moderada o severa durante estas edades incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 en la edad adulta<sup>16</sup>.

Aunque este tipo de estudios son muy difíciles de realizar en humanos, numerosos diseños experimentales en animales están investigando la posibilidad de que las marcas epigenéticas inducidas por un período de estrés o malnutrición puedan ser heredadas por las siguientes generaciones, incrementando el riesgo de éstas de sufrir enfermedades metabólicas. Quizás este hecho sea uno de los factores responsables del imparable incremento de la prevalencia de diabetes y obesidad en los últimos decenios. Un estudio muy interesante cruzó entre sí ratas padres y madres que habían sufrido o no diabetes gestacional y analizó la intolerancia a la glucosa durante tres generaciones, así como la expresión de dos genes impresos o *imprinted* (un tipo particular de regulación epigenética que depende del sexo del progenitor): *Igf2* y *H19*<sup>17</sup>. El peso al nacer fue significativamente mayor en la descendencia F2 a través de la línea paterna con intolerancia a la glucosa, y a las 3 sem de vida apareció en ellos mayor intolerancia a la glucosa. Igualmente, la expresión de los genes impresos *Igf2* y *H19* fue menor en los islotes pancreáticos y el espermatozoide de la descendencia F1 y F2, lo que sugiere que los cambios epigenéticos en las células germinales contribuyeron a la transmisión transgeneracional.

### Epigenética y obesidad

Estudios recientes muestran que las dietas ricas en grasa y azúcar, así como la obesidad, se asocian con cambios en los patrones de metilación del ADN, que afecta a la región promotora de distintos genes implicados en la homeostasis energética en hígado, como la ácido graso sintasa (FASN) y *NDUFB6*<sup>18</sup>. De manera similar, hay evidencia de que las

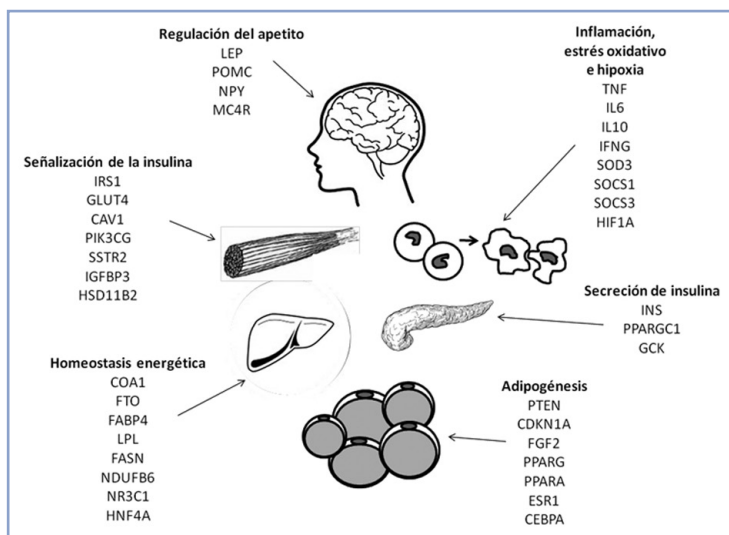
personas obesas tienen un patrón de marcas epigenéticas diferente del de los individuos no obesos<sup>19</sup>. Lo difícil, en este caso, es determinar si dichas marcas son producto de la obesidad o alguna de sus complicaciones (resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo), de algunos nutrientes que son más o menos frecuentes en la dieta de las personas obesas (algunos ácidos grasos, vitaminas, grupos donantes de metilo como la colina o la metionina), debidos a la exposición a otros factores ambientales o a la herencia. Una de las herramientas que va a ayudar a conocer las características epigenéticas de los sujetos obesos son los estudios de tipo EWAS (estudios de asociación del epigenoma completo, similares a los GWAS), que analizan millones de CpGs en cientos de miles de individuos en el mismo estudio<sup>20</sup>.

No sólo la ganancia de peso puede estar influenciada por factores epigenéticos. También la pérdida de peso y la restricción energética implican cambios en las marcas epigenéticas, como demostraron Bouchard et al.<sup>21</sup>, en tres regiones genómicas del tejido adiposo subcutáneo abdominal. Por otra parte, y en relación con el desarrollo de la nutrición personalizada, se han identificado diferentes biomarcadores epigenéticos que parecen predecir el mantenimiento del peso corporal después de la pérdida de peso, como por ejemplo el porcentaje de metilación de las citosinas en el ADN de *ATP10A* y *CD44* en células mononucleares de sangre periférica<sup>22</sup>. Diferencias similares han sido observadas en otros tejidos, como por ejemplo el tejido adiposo subcutáneo<sup>21</sup>. En resumen, numerosos estudios sugieren que las diferencias interindividuales en relación con la susceptibilidad a desarrollar obesidad no sólo dependen de la ingesta, el gasto energético y la secuencia genética del individuo, sino también de la herencia epigenética y de influencias nutricionales y de estilo de vida que tiene lugar durante el período intrauterino o ya de adultos, y que modifican las marcas epigenéticas pudiendo afectar a la expresión de los genes.

Algunos genes que sufren regulación epigenética por metilación de las CpGs de su promotor participan en procesos metabólicos clave relacionados con la obesidad, tales como la adipogénesis, el metabolismo energético, el almacenamiento y utilización de lípidos, la inflamación, la señalización insulínica y la regulación del apetito. Algunos de ellos se muestran en la Figura 1<sup>23</sup>.

### Epigenética y diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se desarrolla debido a una respuesta inadecuada de las células β pancreáticas y del tejido adiposo frente a un exceso crónico de sustratos energéticos, lo que se traduce en un almacenamiento ectópico de grasa, resistencia a la insulina, concentraciones elevadas de citoquinas inflamatorias y estrés metabólico. Finalmente, conduce a una disminución de la secreción de insulina y a apoptosis de las células β, lo que conlleva una incapacidad para compensar la resistencia a la insulina. Las contribuciones relativas de las células β y del tejido adiposo en el desarrollo de la enfer-



**Figura 1.** Algunos genes que sufren cambios en la metilación de sus CpGs, así como las vías metabólicas relacionadas con la obesidad en las que participan.



medad parecen depender de una mezcla de susceptibilidades genéticas y adquiridas (incluyendo cambios epigenéticos en respuesta a estímulos ambientales)<sup>24</sup>.

Así, un estudio de tipo EWAS que comparó parejas de gemelos monocigóticos de entre 53 y 80 años discordantes para la diabetes tipo 2, identificó 789 sitios CpG diferencialmente metilados en el músculo esquelético y 1.458 en el tejido adiposo subcutáneo<sup>25</sup>. Aunque la magnitud de esas diferencias no fue muy grande, algunas de ellas se localizaron en genes tan importantes como PPARGC1A y HNF4A. En los islotes pancreáticos, Volkmar et al.<sup>26</sup>, describieron un número importante de genes aberrantemente metilados en los islotes de pacientes diabéticos que participan en vías relacionadas con la supervivencia y la función de las células  $\beta$ . Estos resultados sugieren que diversos mecanismos epigenéticos pueden estar implicados en la disfunción de las células  $\beta$  y en la patogénesis de la diabetes, abriendo la puerta al estudio del papel de la nutrición, el estrés oxidativo y la inflamación en dichos mecanismos.

Una de las principales prioridades en este campo es la detección temprana de aquellos individuos con más probabilidades de desarrollar diabetes en el futuro. Así, un estudio en células blancas de sangre periférica identificó un sitio CpG en el primer intrón del gen FTO que presentaba una pequeña (3,3%) pero significativa hipometilación en los pacientes diabéticos respecto a los controles<sup>27</sup>. En una cohorte independiente se reveló que dicha metilación era significativamente menor en los jóvenes que más tarde desarrollaron diabetes tipo 2, con respecto a los jóvenes que no la desarrollaron.

En relación con la resistencia a la insulina, un estudio en 84 parejas de gemelos monocigóticos describió una asociación entre la metilación global del ADN y el índice HOMA<sup>28</sup>. En este sentido, uno de los genes que puede jugar un papel destacado es PPARGC1A. Así, la metilación del promotor de PPARGC1A aumentó un 50% en los islotes pancreáticos de pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos<sup>29</sup>. Aunque no se ha descrito una relación clara entre su metilación en el músculo esquelético y la resistencia a la insulina, su metilación en hígado se asocia con resistencia periférica a la insulina y con los niveles de insulina en ayunas<sup>30</sup>.

Diversos factores ambientales, entre los que destaca la hiperglucemia, contribuyen a la progresión de las complicaciones diabéticas, como por ejemplo la nefropatía, la retinopatía o la microangiopatía. En este sentido, recientes experimentos han revelado una estrecha relación entre los eventos hiperglucémicos (que afectan a la expresión de determinados genes) y ciertas modificaciones en la cromatina. Un ejemplo es la asociación entre los cambios químicos de las colas amino-terminales de la histona H3 y la metiltransferasa Set7 específica de lisinas. Su expresión parece ser crucial para mejorar la accesibilidad de la cromatina y la transcripción de los genes de las células  $\beta$ , y parece ser responsable de la expresión génica vascular en respuesta a episodios anteriores de hiperglucemia, en lo que se denomina “memoria hiperglucémica”<sup>31</sup>. De hecho, inhibidores de algunas de las enzimas implicadas en estas reacciones, como las desacetil-

lasas de histonas o HDACs, están siendo investigados como posibles herramientas terapéuticas en la prevención o la reducción de algunas de las complicaciones diabéticas, como la nefropatía<sup>32</sup>.

## Epigenética y nutrición

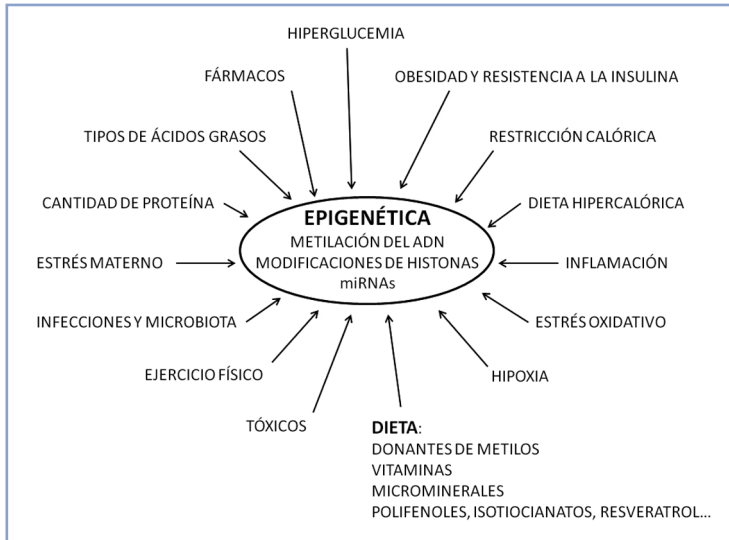
Entre los factores ambientales que parecen afectar a las marcas epigenéticas se encuentra la dieta. Como ya se ha explicado, una nutrición inadecuada puede originar modificaciones epigenéticas que podrían estar implicadas en un incremento del riesgo a sufrir enfermedades metabólicas. Pero al mismo tiempo, existe la esperanza de que una nutrición adecuada, con un aporte adecuado de compuestos que ayudan a mantener el nivel de metilación del ADN, pueda ayudar a revertir las marcas epigenéticas de riesgo, o prevenir los cambios de metilación que ocurren con la edad o por efecto de otros factores ambientales<sup>6</sup>.

Los principales factores nutricionales relacionados con la regulación epigenética son los grupos donantes de metilos, en particular los que intervienen en el ciclo de la metionina: metionina, folato, colina, biotina y vitaminas B2, B6 y B12<sup>33,34</sup>. Estos nutrientes son básicos para mantener los niveles de metilación del ADN y las histonas, siendo la S-adenosín-metionina o SAM la molécula encargada de ceder un grupo metilo a estas macromoléculas. De hecho, una dieta deficiente en grupos donantes de metilo se ha convertido en un modelo habitual de esteatosis hepática que puede acabar desarrollando cirrosis y hepatocarcinoma, mientras que la suplementación con esas mismas moléculas parece revertir la esteatosis mediante cambios en la metilación de genes clave como la ácido graso sintasa<sup>35</sup>.

También cambios en los porcentajes de macronutrientes y en calorías parecen ejercer un efecto importante en los niveles de metilación del ADN. Estudios en animales han mostrado cambios epigenéticos en modelos de dieta rica en grasa aún sin ir acompañada de un incremento de calorías<sup>18</sup>. En humanos, la ingesta de una dieta rica en grasa, incluso de forma aguda, indujo cambios en la metilación de 6.508 genes en el músculo esquelético, con un cambio máximo de metilación de 13 puntos porcentuales<sup>36</sup>. Dichos cambios fueron sólo parcial y no significativamente revertidos tras 6-8 sem de dieta normocalórica, sugiriendo que la reversibilidad de las marcas epigenética es lenta y que la acumulación de modificaciones puede con el tiempo influir en los niveles de expresión de los genes. Este hecho podría estar detrás del conocido como efecto “yo-yo”, que se caracteriza por una dificultad cada vez mayor a adelgazar tras cada episodio de tratamiento hipocalórico.

Pero existen otros factores nutricionales que se han asociado con los cambios epigenéticos, como se muestra en la Figura 2. Entre ellos destaca la suplementación con diversos micronutrientes dietéticos, los ácidos grasos de cadena corta y varios compuestos de origen vegetal con probadas propiedades saludables<sup>34</sup>.

## Artículo de Revisión



**Figura 2.** Diversos factores nutricionales que se han asociado con cambios epigenéticos.

### Conclusiones

La epigenética ayuda a explicar los mecanismos no dependientes de la secuencia genética por los que los nutrientes y otros factores ambientales contribuyen a regular la expresión de los genes. Su naturaleza reversible abre la puerta no sólo a comprender, sino también a tratar enfermedades de origen poligénico y multifactorial, como son la obesidad y la diabetes tipo 2. Un ejemplo de esto es el artículo de Gluckman et al.<sup>37</sup>, que describe cómo el tratamiento con leptina (entre los días posnatales 3 y 13) de ratas recién nacidas de madres expuestas a un 70% de reducción global de la ingesta calórica durante la gestación, invirtió el fenotipo alterado y la hipermetilación del ADN hepático, aumentando la expresión de PPAR $\alpha$  y el receptor de glucocorticoides en ese mismo órgano. Otro campo de interés es el estudio de los CpG-SNPs. Estos son SNPs que introducen o eliminan una citosina susceptible de ser metilada, con lo que no sólo hacen variar la secuencia genética sino también la posible regulación epigenética del gen. Un reciente estudio en islotes pancreáticos de pacientes diabéticos ha destacado que alguno de estos CpG-SNPs estaría relacionado con la expresión del gen e incluso con la secreción de insulina y glucagón<sup>38</sup>.

Algunos de los principales puntos de interés que se irán dilucidando en los próximos años son:

- La caracterización de los individuos que, a una edad temprana, presentan cambios en los perfiles de metilación de genes específicos (biomarcadores epigenéticos), lo que podría ayudar a predecir su susceptibilidad a desarrollar obesidad o diabetes y prevenir futuras complicaciones.
- El desarrollo y puesta a punto de nuevas herramientas terapéuticas basadas en fármacos o en compuestos presentes en los alimentos que actúen a nivel epigenético.

- Las marcas epigenéticas también podrían tener utilidad como marcadores de pronóstico de la pérdida de peso y en la personalización del tratamiento de la diabetes y de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Por ejemplo, para investigar la importancia del ambiente y la dieta en las modificaciones epigenéticas, una buena estrategia sería comparar animales genéticamente idénticos y que, o bien se han mantenido bajo las mismas condiciones, o bien han sido expuestos a diferentes factores ambientales<sup>39</sup>.

Sin embargo, la aplicación de la epigenética en la prevención y tratamiento de estas enfermedades todavía está lejos. Falta mucho por conocer acerca de los mecanismos por los que diversos fármacos y compuestos bioactivos presentes en la dieta afectan a los procesos epigenéticos. Una gran dificultad en este ámbito es la falta de especificidad de todos los compuestos conocidos hasta el momento a la hora de influir sobre las marcas epigenéticas en los diversos tipos celulares. Falta también por conocer la importancia real de los procesos epigenéticos sobre el desarrollo de diabetes y obesidad, ya que las magnitudes de los cambios que se observan son sensiblemente inferiores a los que caracterizan a las enfermedades neoplásicas o tumorales.

Aunque la epigenética parece, hoy en día, el candidato perfecto que permite unir los factores ambientales con el desarrollo de problemas metabólicos, incluso años después de haberse producido la exposición a dichos factores, su estudio se enfrenta a una enorme dificultad. Dado que la magnitud del cambio producido por los factores dietéticos y ambientales es pequeña y acumulativa, a que hay muchos factores involucrados, y a que existen múltiples interacciones entre ellos y con la edad, se antoja enormemente difícil desentrañar la importancia individual que tiene cada uno de dichos factores. Esto es más fácil de estudiar *in vitro*, y ya se están analizando los cambios epigenéticos producidos por diferentes fármacos y compuestos bioactivos en cultivos celulares en situaciones perfectamente controladas. Sin embargo, la mayor dificultad no va a residir en la capacidad para cuantificar las numerosas marcas epigenéticas, ya que las técnicas de microarray y de secuenciación van a permitir medir millones de ellas de manera sencilla. La mayor dificultad la vamos a encontrar a la hora de identificar todos los factores que son capaces de modificar las marcas epigenéticas, así como determinar su importancia real cuando actúan de manera sinérgica o antagonica con cada uno de los demás factores. En este momento no disponemos de herramientas fiables que nos permitan cuantificar, ni siquiera de manera aproximada, todos los factores que afectan a los procesos epigenéticos a los que una persona ha estado expuesta a lo largo de su vida.

### Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico de la Universidad de Navarra a través de la Línea Especial "Nutrición, Obesidad y Salud".

## Referencias bibliográficas

1. Farooqi IS, O'Rahilly S. 2005. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 56: 443-458.
2. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. 2011. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 252-258.
3. Hale PJ, López-Yunez AM, Chen JY. 2012. Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes. *BMC Syst Biol* 6: S16.
4. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoecur C, Warrington NM, et al; Early Growth Genetics Consortium. 2012. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 44: 526-531.
5. Cordero P, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. 2010. Epigenética nutricional: una pieza clave en el rompecabezas de la obesidad. *Rev Esp Obes* 8: 10-20.
6. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. 2013. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 34: 782-812.
7. García-Carpizo V, Ruiz-Llorente L, Fraga M, Aranda A. 2011. The growing role of gene methylation on endocrine function. *J Mol Endocrinol* 47: R75-89.
8. Fraga MF, Esteller M. 2005. Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications. *Cell Cycle* 4: 1377-1381.
9. Zalts H, Shomron N. 2011. The impact of microRNAs on endocrinology. *Pediatr Endocrinol Rev* 8: 354-362.
10. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. 2013. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 34: 782-812.
11. Martínez JA, Cordero P, Campión J, Milagro FI. 2012. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc Nutr Soc* 71: 276-283.
12. Gudsnuik KM, Champagne FA. 2011. Epigenetic effects of early developmental experiences. *Clin Perinatol* 38: 703-717.
13. Vegiopoulos A, Herzig S. 2007. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol* 275: 43-61.
14. Begum G, Stevens A, Smith EB, Connor K, Challis JR, Bloomfield F, et al. 2012. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *FASEB J* 26: 1694-1703.
15. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. 2008. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 17046-17049.
16. van Abeelen AF, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, van der Schouw YT, et al. 2012. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 61: 2255-2260.
17. Ding GL, Wang FF, Shu J, Tian S, Jiang Y, Zhang D, et al. 2012. Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes* 61: 1133-1142.
18. Lomba A, Martínez JA, García-Díaz DF, Paternain L, Marti A, Campión J, et al. 2010. Weight gain induced by an isocaloric pair-fed high fat diet: a nutriepigenetic study on FASN and NDUF6 gene promoters. *Mol Genet Metab* 101: 273-278.
19. Feinberg AP, Irizarry RA, Fradin D, Aryee MJ, Murakami P, Aspelund T, et al. 2010. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med* 2: 49ra67.
20. Xu X, Su S, Barnes VA, De Miguel C, Pollock J, Ownby D, et al. 2013. A genome-wide methylation study on obesity: Differential variability and differential methylation. *Epigenetics* 8 [Epub ahead of print].
21. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, Pérusse L, et al. 2010. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr* 91: 309-320.
22. Milagro FI, Campión J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, et al. 2011. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J* 25: 1378-1389.
23. Milagro FI, Martínez JA. 2013. Epigenetics of obesity and weight loss. *Endocrinol Nutr* 60: 12-14.
24. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. 2011. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 378: 169-181.
25. Ribel-Madsen R, Fraga MF, Jacobsen S, Bork-Jensen J, Lara E, Calvanese V, et al. 2012. Genome-wide analysis of DNA methylation differences in muscle and fat from monozygotic twins discordant for type 2 diabetes. *PLoS One* 7: e51302.
26. Volkmar M, Dedeurwaerder S, Cunha DA, Ndlovu MN, Defrance M, Deplus R, et al. 2012. DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. *EMBO J* 31: 1405-1426.
27. Toperoff G, Aran D, Kark JD, Rosenberg M, Dubnikov T, Nissan B, et al. 2012. Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood. *Hum Mol Genet* 21: 371-383.
28. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. 2012. Global DNA methylation is associated with insulin resistance: a monozygotic twin study. *Diabetes* 61: 542-546.
29. Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall C, Luthman H, et al. 2008. Epigenetic regulation of PPAR $\gamma$ C1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetología* 51: 615-622.
30. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. 2010. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 52: 1992-2000.
31. Keating ST, El-Osta A. 2012. Chromatin modifications associated with diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 5: 399-412.
32. Advani A, Huang Q, Thai K, Advani SL, White KE, Kelly DJ, et al. 2011. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Am J Pathol* 178: 2205-2214.
33. Jiménez-Chillarón JC, Díaz R, Martínez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S, et al. 2012. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health.

## Artículo de Revisión

- Biochimie 94: 2242-2263.
34. Campión J, Milagro F, Martínez JA. 2010. Epigenetics and obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 94: 291-347.
  35. Cordero P, Gómez-Uriz AM, Campion J, Milagro FI, Martínez JA. 2013. Dietary supplementation with methyl donors reduces fatty liver and modifies the fatty acid synthase DNA methylation profile in rats fed an obesogenic diet. *Genes Nutr* 8: 105-113.
  36. Jacobsen SC, Brøns C, Bork-Jensen J, Ribel-Madsen R, Yang B, Lara E, et al. 2012. Effects of short-term high-fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. *Diabetología* 55: 3341-3349.
  37. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, et al. 2007. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 12796-12800.
  38. Dayeh TA, Olsson AH, Volkov P, Almgren P, Rönn T, Ling C. 2013. Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets. *Diabetología* 56: 1036-1046.
  39. Molerés A, Martí A. 2008. Influencia del ambiente y la alimentación en la programación epigenética de la obesidad. *Rev Esp Obesidad* 6: 66-74.

## Tabaquismo y diabetes mellitus: evidencia científica e implicancias en salud pública

Marcia Erazo B.<sup>1</sup> y Juan Guillermo Gormaz A.<sup>2</sup>

### Smoking and diabetes mellitus: scientific evidence and public health implications

*Noncommunicable Diseases (NCDs) are the leading cause of death and disability worldwide. Among them, diabetes has been identified as the condition causing more disabilities, being blindness, kidney failure and limb amputation the major causes. The literature indicates that these diseases are explained by four factors: unhealthy diet, sedentary lifestyle, tobacco smoking and hazardous alcohol consumption. Of these risk factors, tobacco consumption is being studied lately as a risk condition for diabetes, finding in the international literature several studies that confirm a causal association between both and a dose-response as well. Several mechanisms have been proposed by which the association would be possible, pointing out to a connection with a release of insulin hormone antagonist, a decrease of the insulin sensitivity and high blood levels of FFA, hypotheses that need to be tested in detail. Various international organizations have called for action to prevent NCDs and their risk factors. Among this, the prevention and cessation of tobacco smoking gain great relevance in the country, since the new law protects from exposure to second hand tobacco smoke. At clinical level, one of the challenges that need to be faced is the implementation of smoking cessation programs.*

**Key words:** Tobacco smoking, diabetes, association, prevention and control.

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia:  
Dra. Marcia Erazo B.  
Independencia 1027, Santiago, Chile.  
Fax: +56-2-7355581.  
E-mail: merazo@med.uchile.cl

Recibido: 1 de julio de 2013  
Aceptado: 12 de julio de 2013

### Introducción

En septiembre de 2011, por segunda vez desde su creación, en una Asamblea General de Naciones Unidas se trató un tema de salud. Los mandatarios de diversos países hicieron una Declaración Política de Alto Nivel en que reconocían a las Enfermedades no transmisibles (ENT) como una epidemia y hacían un llamado a actuar para prevenir la gran carga de enfermedad y de costos asociados<sup>1</sup>.

Se reconocen cuatro factores de riesgo de las ENT, entre ellas el tabaquismo, el que ha sido identificado en el último tiempo como un factor de riesgo independiente para diabetes<sup>2</sup>. Chile, ha incorporado en su Estrategia Nacional de Salud 2011-2020 una serie de acciones tendientes a disminuir la prevalencia de los factores de riesgo y las ENT<sup>3</sup>, siendo la disminución y control de la diabetes y del tabaquismo, parte de los objetivos estratégicos planteados.

El objetivo de este artículo es brindar los antecedentes científicos que apoyan la hipótesis que el tabaquismo causa diabetes, así como revisar los potenciales mecanismos propuestos hasta ahora que apoyan dicha hipótesis y los desafíos para su control a nivel poblacional.

### Epidemiología de la diabetes y del tabaquismo

Según la Organización Mundial de la Salud, las ENT son en la actualidad la primera causa de muerte y enfermedad a nivel mundial<sup>4</sup>. En el año 2008, de los 57 millones de muertes a nivel mundial, 36 millones fueron por este tipo de enfermedades. En los países de ingresos bajos y medios se concentran mayoritariamente los casos, causando una carga social y económica difícil de abordar, ya que alrededor del 25% de las muertes por ENT ocurren antes de los 60 años de edad<sup>4</sup>.

La diabetes mellitus provocó 1,3 millones de muertes durante el año 2008, siendo además la responsable del 4% de muertes prematuras, entre personas menores de 70 años<sup>4</sup>. A nivel mundial, la prevalencia de diabetes tipo 2 se ha estimado en un 10%, siendo las regiones de las Américas y del Mediterráneo del Este, las que presentan las mayores tasas, con un 11% estimado para ambos sexos<sup>4</sup>. A su vez, se ha estimado que existen 84.000.000 de casos de diabetes tipo 1, observándose un incremento promedio de 2,8% en las tasas de incidencia a nivel mundial, siendo el grupo etáreo de

## Artículo por Invitación

niños menores de 10 años quienes presentaron las mayores alzas (4,3%)<sup>5</sup>. La diabetes produce gran discapacidad entre la población, siendo la falla renal, amputación de extremidades, y ceguera, los problemas de salud primordiales que ocasiona. Las personas con diabetes, gastan en promedio, tres veces más recursos en salud comparados con personas que no tienen diabetes, llegando a implicar un aumento en el presupuesto de salud de un 15%<sup>4</sup>.

La prevalencia nacional estimada de diabetes mellitus tipo 2 es de 9,4% en la población mayor de 15 años, valor que va aumentando con la edad, llegando a presentarse en el 25,8% de la población mayor de 65 años. En la población menor de 15 años de edad, la tasa de incidencia de diabetes tipo 1 es de entre un 6,5 y 8,6 x 100.000 habitantes<sup>6</sup>. Según un estudio realizado por el Ministerio de Salud, en el país, el 84% de la carga de enfermedad se debe a las ENT, siendo los años perdidos por discapacidad, los que explican el 66,7% de la carga<sup>7</sup>. La diabetes es responsable de más de 72.000 años de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad y su tasa de mortalidad incrementó en un 17% entre los años 1999 y 2007<sup>3</sup>.

Estas enfermedades se explican básicamente por cuatro factores de riesgo: Consumo de tabaco, dieta malsana, insuficiente actividad física y consumo riesgoso de alcohol. En el caso de diabetes, el consumo de tabaco se ha venido reportando desde hace algún tiempo como un factor de riesgo independiente.

El consumo de tabaco es una práctica ampliamente difundida. Según el Atlas del tabaco<sup>8</sup>, el 20% de la población mundial fuma, existiendo una diferencia marcada entre las distintas regiones, siendo los países del pacífico occidental los que presentan las mayores prevalencias, con un 48% y África la con menor tasa, sólo un 3%. La región de las Américas presenta en su conjunto un 11%<sup>8</sup>.

En Chile, según el Atlas de tabaco, el 40,6% de la población mayor de 15 años fuma, con 860 cigarrillos por persona al año. Al desagregar por sexo la información, un 37,1% de la población fumadora corresponde a mujeres, y un 44,2% son hombres, observándose además que entre los niños y niñas de 13 a 15 años, las mujeres fuman casi 12% más que los hombres (28% vs 39,9%), habiendo además un 51,7% de jóvenes expuestos en su hogar a humo de tabaco<sup>8</sup>.

Si bien, las prevalencias de tabaquismo en el país son altas, los efectos sobre la salud aún no expresan la carga poblacional de ésta, ya que el porcentaje de muertes atribuibles a tabaquismo son de un 11% en hombres y un 8% entre las mujeres<sup>8</sup>, situación que debiera ir en aumento.

### Estudios epidemiológicos que demuestran potencial asociación causal entre tabaquismo y diabetes mellitus tipo 2

En los últimos años se han escrito diversos artículos científicos basados en estudios longitudinales prospectivos con grandes tamaños poblacionales, que señalan que el consumo

de tabaco incrementa el riesgo de tener diabetes mellitus en hombres y mujeres (Tabla 1). El primer estudio en reportar esta asociación fue el realizado por Feskens<sup>9</sup>, en 1989, a una cohorte de 841 hombres, en que después de 25 años de seguimiento, encontró que el riesgo de tener diabetes aumenta en 3,9 veces para los fumadores.

Posteriormente, un estudio<sup>10</sup> que incorporó 114.247 mujeres y las siguió durante 12 años, mostró que si bien había una dosis respuesta en el riesgo de presentar diabetes mellitus, los valores sólo eran significativos para aquellas mujeres que fumaban más de 25 cigarrillos (Riesgo relativo (RR) = 1,42; IC95% = 1,18-1,72).

En 1997, Kawakami<sup>11</sup>, reportó tras seguir durante 8 años a 2.312 hombres trabajadores, que aquellos que fumaban entre 16 y 25 cigarrillos al día, tenían 3,27 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus que aquellos trabajadores que no fumaban (Hazard Ratio (HR) = 3,27; IC95% = 1,18-9,09), valor de riesgo que era similar en los trabajadores que fumaban más de 26 cigarrillos por día (HR = 3,21; IC95% = 1,05-9,83).

Un estudio realizado en Japón<sup>12</sup>, que siguió 6.250 hombres de entre 35 y 60 años de edad, demostró que después de ajustar por diversas potenciales variables de confusión, el riesgo de presentar diabetes entre los fumadores era un 47% mayor que los no fumadores (RR = 1,47; IC95% = 1,14-1,92), riesgo que aumentaba si los fumadores consumían más de 30 cigarrillos al día (RR = 1,72; IC95% = 1,20-2,48).

En el año 2001, Will<sup>13</sup> (Will, 2001), reportó a partir de datos recolectados por la Asociación Americana de Cáncer durante 13 años de seguimiento a más de 700.000 hombres y mujeres mayores de 30 años, que aquellos hombres que fumaban más de dos paquetes de cigarrillos al día incrementaban su riesgo de tener diabetes mellitus en un 45% (Razón de densidad de incidencia (RDI) = 1,45; IC95% = 1,34-1,57), y para las mujeres, este riesgo aumentaba a un 75% (RDI = 1,75; IC95% = 1,49-2,03), observándose en ambos casos, que los riesgos aumentaban a más de 4 veces cuando además de ser fumadores, eran obesos (IDR = 8,98 en mujeres y IDR = 5,24 para hombres).

En Inglaterra, se realizó un seguimiento de casi 17 años a 7.735 hombres de edades entre los 40 y 59 años<sup>14</sup>, demostrando que los fumadores tienen un 71% más de riesgo de sufrir diabetes mellitus (al ajustar por potenciales variables de confusión) comparado con aquellos no fumadores (Riesgo Relativo ajustado (RRa) = 1,71; IC95% = 1,19-2,45).

El estudio MONICA realizado en Suecia<sup>15</sup>, que incorporó 3.384 hombres de 25 a 74 años de edad, demostró que los fumadores tenían un 88% más probabilidades que los no fumadores de desarrollar diabetes mellitus (Odds Ratio ajustado (ORa) = 1,88; IC95% = 1,17-3,0).

Sairechi y cols.<sup>16</sup>, encontraron después de seguir por 10 años a 88.613 hombres y mujeres de entre 40 y 79 años, que después de ajustar diversas variables de confusión, los hombres que fumaban presentaban un 27% más de riesgo de tener diabetes que los no fumadores (RRa = 1,27; IC95% = 1,16-1,38), cifra que aumentó a 39% en las mujeres (RRa = 1,39;

## Artículo por Invitación

IC95% = 1,20-1,61), observándose además que a medida que aumenta la edad, los riesgos tienden a disminuir en ambos sexos.

En Finlandia, se realizó un gran estudio de seguimiento en que durante 21 años se observó a 41.372 hombres y mujeres de edades que estaban entre los 25 y 64 años<sup>17</sup>. En él se halló una relación dosis-respuesta de la asociación entre el consumo de cigarrillos y la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus, relación que es independiente de la actividad física y el estado nutricional de la persona. Así es como para aquellos hombres que fumaban menos de 20 cigarrillos al día, los valores de riesgo fueron de 1,22 (IC95% = 1,04-1,43), valor que aumentó a 1,57 entre los que fumaban más de 20 cigarrillos al día (IC95% = 1,34-1,84). En las mujeres, se encontraron valores más altos de riesgo, conservando de igual manera la relación dosis-respuesta (RR menos de 20 cigarrillos = 1,46; IC95% = 1,21-1,76 y RR más de 20 cigarrillos = 1,87; IC95% = 1,36-2,59).

En Alemania, otro grupo de investigadores<sup>18</sup> describió que en los hombres y en mujeres existía una relación dosis-respuesta en los riesgos, siendo los valores más bajos en mujeres (Hombres: RR = 1,48; 2,03; 2,10 vs Mujeres: RR = 1,25; 1,34; 1,37).

Otro estudio realizado en Japón<sup>19</sup>, siguió durante más de 7 años a 16.829 hombres supuestamente sanos de 30 a 59 años de edad, reportándose que los hombres obesos y con alto consumo de cigarrillos (> 20 cigarrillos al día) tenían un 37% más de riesgo de presentar diabetes mellitus (Hazard Ratio ajustado (HRa) = 1,37; IC95% = 1,05-1,80) que los hombres no fumadores. Estos hallazgos que fueron similares a los encontrados en otro estudio realizado también en Japón<sup>20</sup>, en que siguieron durante 8 años a 8.423 hombres trabajadores, demostró que existe una relación positiva dosis-respuesta entre el consumo de tabaco y el posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, ya que los riesgos más altos (HR = 1,54; IC95% = 1,20-1,97) se observaron cuando los trabajadores consumían más de 21 cigarrillos por día, disminuyendo el HR a 1,26 (IC 95% = 1,00-1,59) cuando los trabajadores fumaban entre 11 y 20 cigarrillos diarios.

Si bien se había demostrado en los estudios anteriores que existía una asociación entre el consumo de tabaco y diabetes mellitus, no estaba completamente resuelto si esa asociación era dosis-respuesta. Para avanzar en esa hipótesis, se realizó un meta-análisis<sup>21</sup> que incluyó diversos estudios de cohorte, aportando en su conjunto con la observación a 1,2 millones de participantes, con períodos de tiempo que variaron entre los 5 y 30 años. En él se refuerza que el fumar es un factor de riesgo independiente de diabetes mellitus tipo 2, ya que el Riesgo relativo combinado (RRc) es de 1,44 (IC95% = 1,31-1,58). También demostró que existe una relación dosis-respuesta, en que las personas que fuman menos cigarrillos diarios presentan menores valores de riesgo que las que fuman más. Así es como para los que fuman más de 20 cigarrillos diarios, los valores de RRc son de 1,61 (IC95% = 1,43-1,80), en los que fuman menos de 20 cigarrillos, los valores disminuyeron a 1,29 (IC95% = 1,14-1,48).

En los exfumadores también se observa una disminución en los riesgos (RRc = 1,23; IC95% = 1,14-1,33) comparado con los fumadores actuales.

Finalmente, en el año 2010, un Reporte del Surgen General<sup>2</sup> declaró, después de haber analizado la evidencia científica, que el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 es otro de los efectos dañinos del consumo de cigarrillos, y hace un llamado a la cesación del hábito como parte de los cuidados a personas con diabetes, con el fin de facilitar el control glucémico y limitar las complicaciones de esta patología.

## Potenciales mecanismos implicados

Desde hace bastante tiempo existe evidencia básica-clínica que ha demostrado que el tabaquismo reduciría la sensibilidad del organismo a la insulina mediante distintos mecanismos<sup>22,23</sup>, siendo éste uno de los principales mecanismos asociados al desarrollo y progresión de diabetes mellitus tipo 2<sup>24</sup>. En 1992 Facchini y cols.<sup>25</sup>, estudiaron los efectos del tabaquismo sobre la homeostasis de la glucemia, comparando la respuesta de 20 individuos sanos de en promedio 39 años con un grupo de similares características que fumaba. Si bien no hubo diferencias en la curva de tolerancia a la glucosa en ayunas, el grupo con tabaquismo presentó una insulinoemia significativamente más elevada en todos los puntos de la curva. Posteriormente Attval y cols.<sup>26</sup>, compararon mediante clamp euglicémico la sensibilidad periférica a la insulina, encontrando que el fumar disminuía la captación periférica de la glucosa. Este incremento en la insulinoemia estaría mediado principalmente por la capacidad de la nicotina para inducir un aumento sostenido en los niveles plasmáticos de hormonas que antagonizan con las funciones hipoglicémicas e hipolipémicas de la insulina por distintos mecanismos, incluyendo catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento (GH)<sup>27-32</sup>.

El efecto de la nicotina sobre las catecolaminas estaría dado mayoritariamente a nivel simpático en las uniones neuroefectoras, mediante la activación de los receptores colinérgicos que estimulan a la médula suprarrenal<sup>33-36</sup>. Un aumento sostenido en los niveles plasmáticos de catecolaminas reduciría tanto la sensibilidad periférica a la insulina<sup>22, 37,38</sup> como la secreción  $\beta$ -pancreática de esta hormona<sup>39</sup>. La inducción de la secreción de cortisol por nicotina sería indirecta, originándose de la capacidad de este compuesto para actuar como agonista colinérgico en el hipotálamo, estimulando la liberación de hormona liberadora de corticotrofina (CRH)<sup>36</sup>, la que a su vez induce la secreción pituitaria de hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH). El incremento crónico en los niveles de cortisol plasmático ha sido asociado a la ocurrencia de resistencia a la insulina y su progresión de diabetes con independencia de obesidad<sup>40</sup>, mediante mecanismos que alterarían tanto la función  $\beta$ -pancreática como la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina<sup>41</sup>. La secreción de hormona del crecimiento inducida por nicotina ocurriría directamente en la hipófisis<sup>42</sup>. Niveles anormalmen-

## Artículo por Invitación

**Tabla 1. Estudios de cohorte que muestran asociación entre tabaquismo y riesgo de diabetes mellitus**

Autor	Participantes	Diseño estudio	Definición tabaquismo	Efecto observado	Control de confusores
Feskens et al (1989)	841 hombres de edad media que vivían en la ciudad de Zutphen en Holanda, nacidos entre los años 1900 y 1919	Estudio de cohorte con seguimiento de 25 años, iniciado en 1960. Se les realizaron exámenes médicos durante 1973, 1977, 1978 y 1985, que incluyeron toma de presión, antropometría, medición de presión arterial, pulso, registros de consumo de alcohol y alimentario. En 1980 y 1982, los participantes llenaron cuestionarios de salud	Fuma cigarrillo	RR = 3,3 (IC95% = 1,4-7,9)	Análisis multivariado incluyendo edad, ingesta de energía, consumo de alcohol, pliegue subescapular y pulso
Rimm et al (1993)	114.247 mujeres enfermeras libres de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer	Estudio de cohorte con seguimiento de 12 años, con mediciones cada dos años. Uso de cuestionarios para obtener información	Exfumadores 1-14 cigarrillos/día 15-24 cigarrillos/día > 25 cigarrillos/día	RR = 1,10 (IC95% = 1,00-1,20) RR = 0,95 (IC95% = 0,76-1,20) RR = 1,19 (IC95% = 0,99-1,43) RR = 1,42 (IC95% = 1,18-1,72)	Análisis multivariado incluyendo edad, índice de masa corporal, historia familiar de diabetes, menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal, uso de anticonceptivos y actividad física. Estimación de tasas estandarizadas por edad
Kawakami et al (1997)	2.677 trabajadores de una compañía eléctrica de Japón	Estudio de cohorte, 8 años de seguimiento, utilizando cuestionario para capturar información	Exfumadores 1-15 cigarrillos/día 16-25 cigarrillos > 26 cigarrillos	HR = 2,25 (IC95% = 0,67-7,49) HR = 1,13 (IC95% = 0,30-4,26) HR = 3,27 (IC95% = 1,18-9,09) HR = 3,21 (IC95% = 1,05-9,83)	Tasas estandarizadas por edad Análisis multivariado que incorporó edad, educación, ocupación, turno de trabajo, obesidad, tiempo de recreación y actividad física, ingesta de alcohol e historia familiar de diabetes
Uchimoto et al (1999)	6.250 hombres de 35 a 60 años que trabajaban en una compañía en Osaka	Estudio de cohorte: Osaka Health Survey Uso de encuestas y examen cada dos años. Seguimiento de 10 años	0,1-20 paquete/año 20,1-30,0 paquete/año 30,1-40,0 paquete/año > 40 paquete/año	RR = 1,22 (IC95% = 0,89-1,67) RR = 1,57 (IC95% = 1,16-2,11) RR = 1,55 (IC95% = 1,06-2,26) RR = 1,73 (IC95% = 1,15-2,60)	Análisis multivariado que incorporó edad, índice de masa corporal, consumo de alcohol, actividad física, historia familiar de diabetes, niveles plasmáticos de colesterol, glucosa, triglicéridos, HDL, y hematocrito
Will et al (2001)	1.033.683 hombres y mujeres mayores de 30 años	Estudio de cohorte: Cancer Prevention Study I, conducido por la American Cancer Society, con 13 años de seguimiento a través de cuestionarios aplicados cada dos años	Fumador actual < 1 paquete/día 1-1,9 paquetes/día > 2 paquetes al día	Hombres RDI = 1,07 (IC95% = 1,02-1,13) Mujeres RDI = 1,07 (IC95% = 0,99-1,15) Hombres RDI = 1,05 (IC95% = 0,98-1,12) Mujeres RDI = 0,98 (IC95% = 0,93-1,03) Hombres RDI = 1,19 (IC95% = 1,13-1,26) Mujeres RDI = 1,21 (IC95% = 1,14-1,29) Hombres RDI = 1,45 (IC95% = 1,34-1,57) Mujeres RDI = 1,74 (IC95% = 1,49-2,03)	Análisis estratificado por sexo y análisis multivariado incluyendo edad, índice de consumo de grasas, índice de consumo de carbohidratos, índice de masa corporal, raza, educación, ingesta de alcohol y ejercicio físico. Interacción con obesidad (IDR = 8,98 en mujeres y IDR = 5,24 para hombres)



## Artículo por Invitación

Wannamethee et al (2001)	7.735 hombres de 40 a 59 años que vivían en 24 ciudades de Inglaterra, Gales y Escocia	Estudio de cohorte: The British Regional Heart Study. Identificó a los sujetos en la práctica general. Hizo seguimiento por 17 años y utilizó cuestionarios, toma de exámenes y medición antropométrica para recolectar la información en el momento inicial y 5 años después	Exfumador 1-19 cigarrillos/día > 20 cigarrillos/día	RR = 1,33 (IC95% = 0,92-1,90) RR = 1,79 (IC95% = 1,20-2,68) RR = 1,71 (IC95% = 1,19-2,45)	Análisis multivariado incluyendo edad y estado nutricional
Eliasson et al (2004)	3.384 hombres de 25 a 74 años que vivían en las dos ciudades más al norte de Suecia (Norrbotten y Västerbotten)	Estudio de corte transversal: MONICA en Suecia. Tres cortes transversales y una nueva medición para hacer seguimiento a la mitad de los reclutados	Ha fumado alguna vez Fumador actual Exfumador	OR = 1,77 (IC95% = 1,10-2,87) OR = 1,62 (IC95% = 0,86-3,05) OR = 1,87 (IC95% = 1,10-3,20)	Ajustado por edad y circunferencia de cintura mediante análisis multivariado
Sairechi et al (2004)	88.613 hombres y mujeres de 40 a 79 años que asistían a chequeos de salud rutinarios en el servicio de salud de Ibaraki	Estudio de cohorte con 10 años de seguimiento en que se realizaron exámenes anuales, pruebas sanguíneas y entrevistas	Exfumador  Fumador actual  < 20 cigarrillos/día  > 20 cigarrillos/día	Hombres RR = 1,10 (IC95% = 1,00-1,20) Mujeres RR = 1,13 (IC95% = 0,75-1,70) Hombres RR = 1,27 (IC95% = 1,16-1,38) Mujeres RRa = 1,39 (IC95% = 1,20-1,61) Hombres RR = 1,46 (IC95% = 1,20-1,79) Mujeres RR = 1,39 (IC95% = 1,13-1,72) Hombres RR = 1,26 (IC95% = 1,15-1,37) Mujeres RR = 1,38 (IC95% = 1,13-1,68)	Mediante análisis multivariado que consideró edad, presión sistólica, uso de anti hipertensivo, ingesta de alcohol, historia parental de diabetes, índice de masa corporal, niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos. Estratificación por sexo
Patja et al (2005)	41.372 hombres y mujeres de 25 a 64 años que vivían en la provincias de Finlandia: Karelia del norte, Kuopio, Turku-Loimaa y Helsinki	Cohorte con 21 años de observación en que se aplicaron cuestionarios auto-administrados en los hogares de los participantes. También se tomaron muestras sanguíneas, presión arterial y antropometría	Exfumador  < 20 cigarrillos  > 20 cigarrillos	Hombres HR = 1,22 (IC95% = 1,04-1,43) Mujeres HR = 0,81 (IC95% = 0,60-1,11) Hombres HR = 1,22 (IC95% = 1,04-1,43) Mujeres HR = 1,46 (IC95% = 1,21-1,76) Hombres HR = 1,57 (IC95% = 1,34-1,84) Mujeres HR = 1,87 (IC95% = 1,36-2,59)	A través de análisis multivariado considerando actividad física y estado nutricional de la persona

## Artículo por Invitación

Meisinger et al. (2006)	5.470 hombres y 5.422 mujeres de 25 a 74 años de edad que vivían en la ciudad de Augsburg, municipios de Augsburg y Aichach-Friedberg al sur de Alemania	Estudio de cohorte: Basado en el Proyecto MONICA en la ciudad de Augsburg, que mediante cortes transversales sucesivos incorporaron a la gente y luego les hicieron seguimiento con el proyecto KORA. Aplicaron cuestionarios durante el seguimiento	Exfumadores	Hombres RR = 1,11 (IC95% = 0,86-1,44)	Análisis multivariado incorporando índice de masa corporal, dislipidemia, hipertensión, historia familiar de diabetes, actividad física, ingesta de alcohol, educación, edad y cohorte a la que pertenece
			Fumador ocasional	Mujeres RR = 1,20 (IC95% = 0,86-1,69)	
			1-14 cigarrillos/día	Hombres RR = 1,27 (IC95% = 0,69-2,32)	
			1-14 cigarrillos/día	Mujeres RR = 1,65 (IC95% = 0,80-3,40)	
			1-14 cigarrillos/día	Hombres (1-14 cig/día) RR = 1,48 (IC95% = 1,00-2,21)	
			1-14 cigarrillos/día	Mujeres (1-9 cig/día) RR = 1,25 (IC95% = 0,66-2,38)	
			15-19 cigarrillos/día	Hombres (15-19 cig/día) RR = 2,03 (IC95% = 1,15-3,59)	
			15-19 cigarrillos/día	Mujeres (10-19 cig/día) RR = 1,34 (IC95% = 0,72-2,50)	
			> 20 cigarrillos/día	Hombres RR = 2,10 (IC95% = 1,54-2,86)	
			> 20 cigarrillos/día	Mujeres RR = 1,37 (IC95% = 0,77-2,46)	
Nagaya et al (2008)	16.829 hombres de 30 a 59 años que asistían a chequeos anuales de salud y estaban libres de enfermedad	Cohorte en trabajadores supuestamente sanos, seguidos por 7 años	> 20 cigarrillos	HRa = 1,37 (IC95% = 1,05-1,80)	Interacción con obesidad
Teratami et al (2012)	8.423 hombres trabajadores que asistían a visita de salud anual en su lugar de trabajo	Estudio de cohorte con 8 años de seguimiento, en que se realizó examen físico, muestras de sangre, Antropometría y encuestas	Exfumadores	HR = 1,30 (IC95% = 0,88-1,92)	No declarado
			1-10 cigarrillos/día	HR = 0,84 (IC95% = 0,51-1,38)	
			11 a 21 cigarrillos	HR = 1,26 (IC 95% = 1,00-1,59)	
			> 21 cigarrillos	HR = 1,54 (IC95% = 1,20-1,97)	
Willi et al (2007)	Meta-análisis con más de 1.200.000 hombres y mujeres	Estudios observacionales de cohorte con hasta 30 años de seguimiento	Fumar	RRc = 1,44 (IC95% = 1,31-1,58)	Los ajustes correspondieron a los usados por los estudios incorporados en este meta-análisis
			< 20 cigarrillos	RRc = 1,29 (IC95% = 1,14-1,48)	
			> 20 cigarrillos	RRc = 1,61 (IC95% = 1,43-1,80)	
			Exfumador	RRc = 1,23 (IC95% = 1,14-1,33)	

te elevados de hormona de crecimiento inducirían resistencia a la insulina, mayoritariamente mediante la insensibilización del músculo esquelético a esta última hormona<sup>43</sup> pero también existe evidencia de que podría tener un efecto similar en tejido adiposo<sup>44,45</sup>.

Se han postulado variados mecanismos celulares específicos mediante los cuales las catecolaminas<sup>39</sup>, el cortisol<sup>41</sup> y la hormona de crecimiento<sup>45</sup> favorecerían de forma independiente el desarrollo de resistencia a la insulina. Estos mecanismos incluirían efectos a nivel periférico sobre el número de receptores de insulina y la cantidad de proteínas transportadoras de glucosa<sup>22,23</sup>, así como en la traducción de señales<sup>38</sup>, habiéndose planteado también efectos directos e indirectos sobre la propia célula  $\beta$ -pancreática<sup>39</sup>. Sin embargo, la ruta más estudiada a nivel sistémico sería el efecto común de estos tres mediadores sobre el metabolismo lipídico, orientado hacia la movilización de lípidos al plasma, especialmente ácidos grasos libres (AGL), al favorecer la lipólisis en diversos tejidos<sup>46</sup>. La acumulación intracelular de AGL genera daños por distintos mecanismos, fenómeno conocido genéricamente como lipotoxicidad<sup>47</sup>. En la década de los 60 se observó que el tabaquismo aumenta de manera aguda los AGL circulantes<sup>29</sup>. También se afectaría el perfil lipídico, habiéndose reportado en el trabajo de Facini y cols.<sup>25</sup>, que el grupo con hábito tabáquico presentó niveles significativamente más elevados de triacilglicérols (TAG) totales, de TAG en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de colesterol VLDL, así como una disminución importante del colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por tanto, desde principios de la década pasada comenzó a sugerirse que el tabaquismo induciría diabetes por su capacidad de incrementar los AGL circulantes por inducción de lipólisis a nivel sistémico<sup>48</sup>.

Un aumento de los AGL circulantes estimulan un aumento de su captación muscular, hepática y adiposa donde son rápidamente metabolizados a través de dos vías: oxidación y almacenamiento<sup>49</sup>. Cuando el flujo de estos mediadores excede la capacidad de estas vías en cualquiera de los tejidos mencionados, los AGL y/o sus intermediarios metabólicos comienzan a acumularse, afectando la traducción de la señal de la insulina por mecanismos bioquímicos (fosforilación-desfosforilación de proteínas entre otros)<sup>50</sup> y oxidativos (aumento de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno)<sup>51</sup>. Por otra parte, existe evidencia de que las células  $\beta$ -pancreáticas serían especialmente sensibles al daño por acumulación de AGL, el cual podría derivar en disfunción y posterior muerte celular por apoptosis y/o necrosis mediante distintos mecanismos<sup>52,53</sup>.

Finalmente, no se puede descartar la existencia de mecanismos adicionales que pudiesen contribuir a la capacidad del tabaquismo para inducir resistencia a la insulina y posterior diabetes de manera independiente a la nicotina. En ese sentido el estrés oxidativo asociado a la adicción al tabaco, muy estudiado en modelos cardiovasculares<sup>54</sup>, podría tener algún rol en el desarrollo y progresión de resistencia a la insulina y posterior diabetes, más aun cuando se ha demostrado que la presencia de estrés oxidativo sería un factor clave en la pérdida periférica de sensibilidad a esta hormona<sup>55</sup>.

## Desafíos para la salud pública

En septiembre de 2011, en la Reunión de Alto Nivel de Naciones Unidas, se resuelve las modalidades, formato y organización que deberán tener en cuenta los países y diferentes organismos para controlar la epidemia de ENT<sup>1</sup>. Teniendo en consideración lo anterior, la Organización Panamericana de la Salud elaboró una Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles<sup>56</sup>, en la cual se pone énfasis al control y prevención de los factores de riesgo de estas enfermedades, entre los que se encuentra el tabaquismo, estrategias que el Estado chileno deberá implementar.

En el año 2003, la Organización Mundial de la Salud generó el Convenio Marco para el Control del Tabaco<sup>57</sup>. Chile, adhirió a este marco jurídico y con la nueva legislación anti-tabaco entrada en vigencia en marzo de 2013, se está dando respuesta jurídica al Convenio al haber prohibido fumar en el 100% de los lugares cerrados de uso público. No obstante lo anterior, es necesario avanzar en otros temas que tienen relación con la prevención del consumo de tabaco, especialmente en adolescentes, así como instaurar programas de cesación de hábito tabáquico para las personas que ya lo consumen.

Por otro lado, la Asociación de Diabetes de Estados Unidos<sup>58</sup>, ha señalado que es fundamental comunicar eficientemente a los profesionales y a las personas que tienen diabetes, los riesgos de fumar, y hace un llamado a las autoridades a implementar programas de cesación del hábito tabáquico, incorporando tres áreas prioritarias a trabajar en la consulta individual: 1) Evaluación del estatus de fumador, con foco en analizar el grado de dependencia del paciente a la nicotina, historias de intentos de dejar el hábito y fracaso; 2) Consejería en prevención y cesación del hábito, que puede ser realizada en la clínica ya que puede tomar entre 3 a 10 min y es crucial para prevenir el consumo o apoyar la cesación; 3) Implementación de un sistema efectivo de apoyo a la cesación, la que requiere de la implementación de guías para ser aplicadas en la rutina clínica e incluye actividades como evaluación del estatus de fumador, consejería, apoyo terapéutico y seguimiento.

## Conclusiones

El consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente de diabetes mellitus. Se están develando los mecanismos por los cuales se explicaría esta asociación. Es necesario contar con políticas de salud pública para prevenir el consumo de tabaco, especialmente en adolescentes, y a nivel clínico, es urgente implementar programas de cesación del hábito.

## Referencias bibliográficas

1. Naciones Unidas. Prevención y control de las Enfermedades no Transmisibles. Disponible en: <http://www.un.org/es/ga/ncdmeeting2011/>. [Consultado el 12 de junio de 2013].

## Artículo por Invitación

- U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Diseases: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
- Ministerio de Salud, 2011. Objetivos sanitarios de la década 2011-2020. Disponible en: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf>. [Consultado el 28 de junio de 2013].
- Organización Mundial de la Salud. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/). [Consultado el 15 de junio de 2013].
- The DIAMOND Project Group. 2006. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 23: 857-866.
- Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, Mondragon A, Santos JL. 2006. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev* 22(1): 34-37.
- Ministerio de Salud de Chile, 2008. Estudio de carga enfermedad y carga atribuible. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga\\_Enf\\_2007.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf_2007.pdf). [Consultado el 29 de junio de 2013].
- Eriksen M, Mackay J, Ross H. Atlas del Tabaco. Cuarta edición ed. Atlanta, GA: Sociedad Americana contra el Cáncer; Nueva York, NY: Fundación Mundial del Pulmón; 2012.
- Feskens EJ, Kromhout D. 1989. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men: the Zutphen study. *Am J Epidemiol* 130: 1101-1108.
- Rimm E, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Willett W, Rosner B, et al. 1993. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 83: 211-214.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. 1997. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 145: 103-109.
- Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, et al. 1999. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 16: 951-955.
- Will J, Galuska D, Ford E, Mokdad A, Calle E. 2001. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive Association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 30: 540-546.
- Wanamethee S, Shaper A, Perry I. 2001. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes care* 24: 1590-1595.
- Eliasson M, Asplund K, Nasic S, Rodu B. 2004. Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study. *J Internal Medicine* 256: 101-110.
- Sairechi T, Iso H, Nishimura A, Hosoda T, Irie F, Saito Y, et al. 2004. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 160: 158-162.
- Patja K, Jousilahti P, Valle T, Qiao Q, Tuomilehto J. 2005. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Internal Med* 258: 356-362.
- Meisinger C, Döring A, Thorand B, Löwel H. 2006. Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the MONICA/KOAR Augsburg cohort study. *Diabetologia* 49: 1770-1776.
- Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. 2008. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men, but light smoking reduces the risk in lean men: A follow-up study in Japan. *Ann Epidemiol* 18: 113-118.
- Teratani T, Morimoto H, Sakata K, Oishi M, Tanaka K, Nakada S, et al. 2012. Dose-response relationship between tobacco or alcohol consumption and the development of diabetes mellitus in Japanese male workers. *Drug and Alcohol Dependence* 125: 276-282.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali W, Faris P, Cornuz J. 2007. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298: 2654-2664.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. 1997. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clinical Investigation* 27: 450-456.
- Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. 1997. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 129: 79-88.
- Soumaya K. 2012. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes. *Adv Exp Med Biol* 771: 240-251.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. 1992. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339: 1128-1130.
- Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. 1993. Smoking induces insulin resistance-a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 233: 327-332.
- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. 1976. Nor-epinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New Eng J Med* 295: 573-577.
- Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, Hill MA, Gritz E, Jarvik ME. 1982. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 78: 305-308.
- Kershbaum A, Bellet S. 1966. Smoking as a factor in atherosclerosis: a review of epidemiological, pathological, and experimental studies. *Geriatrics* 21: 155-170.
- Kirschbaum C, Wust S, Strasburger CJ. 1992. 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sciences* 50: 435-442.
- Morgan TM, Crawford L, Stoller A, Toth D, Yeo KT, Baron JA. 2004. Acute effects of nicotine on serum glucose insulin growth hormone and cortisol in healthy smokers. *Metabolism* 53: 578-582.
- Møller N, Jørgensen JO. 2009. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 30: 152-177.

## Artículo por Invitación

33. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. 1994. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 90: 248-253.
34. Haass M, Kübler W. 1997. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 10: 657-665.
35. Park J, Middlekauff HR. 2009. Altered pattern of sympathetic activity with the ovarian cycle in female smokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H564-8.
36. Richards JM, Stipelman BA, Bornovalova MA, Daughters SB, Sinha R, Lejuez CW. 2011. Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. *Biol Psychol* 88: 1-12.
37. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. 2007. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 35 (9 Suppl): S508-18.
38. Günther T. 2010. The biochemical function of Mg<sup>2+</sup> in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res* 23: 5-18.
39. Straub SG, Sharp GW. 2012. Evolving insights regarding mechanisms for the inhibition of insulin release by norepinephrine and heterotrimeric G proteins. *Am J Physiol Cell Physiol* 302: C1687-98.
40. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. 2004. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology* 61 (6): 768-777.
41. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. 2012. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J Nutr Metab* 525093.
42. Seyler LE Jr, Pomerleau OF, Fertig JB, Hunt D, Parker K. 1986. Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 24: 159-162.
43. Krag MB, Gormsen LC, Guo Z, Christiansen JS, Jensen MD, Nielsen S, et al. 2007. Growth hormone-induced insulin resistance is associated with increased intramyocellular triglyceride content but unaltered VLDL-triglyceride kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E920-E927.
44. Sasaki-Suzuki N, Arai K, Ogata T, Kasahara K, Sakoda H, Hida K, et al. 2009. Growth hormone inhibition of glucose uptake in adipocytes occurs without affecting GLUT4 translocation through an insulin receptor substrate-2-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 284: 6061-6070.
45. Takano A, Haruta T, Iwata M, Usui I, Uno T, Kawahara J, et al. 2001. Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling phosphatidylinositol 3-kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 50: 1891-1900.
46. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. 2010. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 20: 1-7.
47. Gormaz JG, Rodrigo R. Nonalcoholic steatohepatitis. In: Rodrigo R, editor. 2009. *Oxidative stress and antioxidants: their role in human disease*. New York: Nova Science Publishers Inc 223-256.
48. Bergman RN, Ader M. 2000. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 11: 351-356.
49. Capurso C, Capurso A. 2012. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 57: 91-97.
50. Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, et al. 2004. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 18: 2024-2034.
51. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH, et al. 2012. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids Health Dis* 11: 30.
52. Cascio G, Schiera G, Di Liegro I. 2012. Dietary fatty acids in metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases. *Curr Diabetes Rev* 8: 2-17.
53. Shao S, Yang Y, Yuan G, Zhang M, Yu X. 2013. Signaling molecules involved in lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *DNA Cell Biol* 32: 41-49.
54. Grassi D, Desideri G, Ferri L, Aggio A, Tiberti S, Ferri C. 2010. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! *Curr Pharm Des* 16: 2539-2550.
55. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 440: 944-948.
56. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para la prevención y control de las Enfermedades no Transmisibles, 2012-2025. 2012. Disponible en [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7022&Itemid=39541&lang=es](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022&Itemid=39541&lang=es). [Consultado el 23 de junio de 2013].
57. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el control de Tabaco. 2003. Disponible en: [http://www.who.int/tobacco/framework/WHO\\_fctc\\_spanish.pdf](http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_fctc_spanish.pdf). [Consultado el 15 de junio de 2013].
58. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. 2003. American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 26 Suppl 1: S89-90.

## Ética Humanismo y Sociedad

### Acompañar a perdonar

Dr. José Carlos Bermejo

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

### Accompany forgiveness

Confieso que si analizara mi desarrollo personal, la categoría del perdón no la consideraría entre las más tempranamente integradas de manera consciente. Soy hijo de una cultura en la que creo que se ha devaluado una clave de salud tan importante como esta. He acompañado a un equipo de trabajo en estos últimos meses en el que hay serias heridas fruto de la relación y el trabajo, y he podido constatar que quizás lo que me pasa a mí se puede encontrar fácilmente en otras muchas personas.

Incluso una cierta tendencia de la psicología ha podido caer en la tentación de insistir en exceso en el no sentirse culpable. La culpa es mala. No hay que inocular culpa. A quien se siente culpable hay que acompañarle a que se libere de tal sentimiento. Como si no hubiera un sano sentimiento de culpa, racional y capaz de desencadenar mecanismos de reparación, de perdón, e incluso de reconciliación.

#### Lo que no es perdonar

En los procesos de *counselling* u otras formas de relación de ayuda, encontramos con frecuencia la experiencia del daño. Una persona se siente herida por otra. Heridas recientes, heridas envejecidas, heridas sin cicatrizar, heridas agrandadas por el herido (no por el ofensor)... Mucho sufrimiento es debido al manejo de la memoria de la ofensa recibida, a la gestión del daño, al resentimiento o deseo de venganza, al recuerdo rumiático de los hechos vividos como ofensa.

El objetivo del acompañamiento no es superar inmediatamente la culpa. Sino aprovecharla cuando esta es racional y proporcionada, así como también interpretarla cuando es irracional. En todo caso, algo puede revelar un sentimiento tan humano como este. Cada vez más sueño con que en diferentes procesos terapéuticos y relaciones de ayuda en salud, en la intervención social, en el ámbito educativo y en el trabajo en equipo, entre la variable perdón como variable terapéutica, como objetivo saludable de sanación y reparación.

Pero el perdón no es un mero ejercicio voluntarista. Y menos algo que debemos hacer porque alguien nos lo manda con tono imperativo: "hay que perdonar". Ante este tipo de indicaciones, sugerencias u órdenes, solemos responder defendiéndonos o devaluando aún más el significado del perdón. No falta quien se resiste ante el solo pensamiento de un

posible ejercicio de perdón porque piensa que significa olvidar la ofensa, o negarla, o renunciar a los propios derechos. Hay también quien cree que el perdón es disculpar (quitar la culpa real de quien ha ofendido) o que se trata de abandonar el miedo a que se pueda reproducir el daño, o convertir un mal en un bien sin más.

#### Sanarse el corazón herido

El genuino perdón es una particular liberación de un prisionero del rencor, del resentimiento, de la ira, que es uno mismo, el que perdona. Cuando se es capaz de dinamizar esta forma de intenso amor que regala y excusa hasta lo que se vive como algo que no tiene disculpa, se realiza una experiencia de sanación interna.

Las paradojas del perdón son que siendo fácil, no siempre está disponible; que siendo liberador para el ofensor, libera más aún al ofendido; que siendo vital, a veces nos da miedo; que siendo ligero, a veces pesa mucho; que a la vez que misterioso y profundo es cotidiano; que siendo tan divino, es también genuinamente humano.

El que se dispone a perdonar decide antes no vengarse, aprende de sí mismo y de la propia vulnerabilidad y limitación, renueva los ojos y mira de una forma nueva, alcanza a valorar al ofensor y se llena de entrañas de misericordia permitiéndose a sí mismo ir más allá del dolor producido por la ofensa, sin negar su realidad y su intensidad.

Perdonar es un proceso. En los últimos años, diferentes autores hablan de pasos que se requieren dar para realizar el camino hacia el genuino perdón. Más allá de que este camino se describa en cinco, siete o doce, lo importante es la tarea que comporta.

Efectivamente, no hay perdón sin decisión de no vengarse y hacer que cesen los gestos ofensivos. Como no lo hay tampoco sin reconocer la herida como tal, dando espacio al revivir la ofensa (sin negarla ni ampliarla). Muchas veces necesitamos también compartir con alguien el daño sufrido en términos de desahogo y sana verbalización del mundo interior, aceptando la cólera y el deseo de venganza.

En el fondo, el perdón comporta también la aceptación de lo que se ha perdido con ocasión de la ofensa, la identificación de la parte con la que uno mismo ha contribuido al

## Ética Humanismo y Sociedad

sufrimiento tras ser ofendido, y esto abre paso a un extraño requisito: perdonar comporta también perdonarse a sí mismo, en cuanto que el daño recibido ha generado reacciones que pueden haber desencadenado nuevos daños a uno mismo o al ofensor. Así de claro, perdonarse antes de perdonar. “El perdón cae como lluvia suave desde el cielo a la tierra. Es dos veces bendito; bendice al que lo da y al que lo recibe”, dice William Shakespeare.

Y un ejercicio mental, afectivo, actitudinal, será imprescindible: comprender al ofensor. No justificarle, sino comprenderle. Es obvio que si nos pusiéramos en su lugar, si conociéramos sus antecedentes, si nos convirtiéramos -después de fiscales-, en abogados defensores del agresor, las cosas cambiarían radicalmente. Sabemos, con Terencio, que “nada humano me es ajeno”. No nos resultan extraños los dinamis-mos que han provocado en el que nos ha dañado las reaccio-nes de las que se trate.

Y no viene mal, como por otro lado, es obvio, distinguir entre perdonar y reconciliarse. Perdonar es cosa de uno, reconciliarse es cosa de dos. Uno puede alcanzar y desear perdonar, pero no reconstruir con la misma intensidad -o quizás no esté dispuesto el ofensor- la relación previa. El perdón no puede exigir garantía de no repetición, ni puede poner como condición que el otro cambie. Es deseable, es justo, pero si esto fuera requisito, no habría espacio para el perdón porque no somos dueños de la libertad y de la limitación ajena. El que es incapaz de perdonar es incapaz de amar, decía Martin Luther King.

Y, como todas cosas grandes e importantes para el ser humano, se ha de celebrar. El perdón requiere ser celebrado.

De la manera que sea, pero el mundo de los símbolos, de la expresión de la alegría producida por el bien que uno realiza y la liberación que experimenta, bien merece alguna expresión celebrativa. Lo que no se celebra tiende a desvanecerse, a perder la hondura de su significado.

### Recuperar este dinamismo

Al acompañar a este equipo de trabajo, como al revisar mi propia vida también, me hago cada vez más consciente de que las relaciones de ayuda tienen ante sí el reto de incluir este dinamismo sanante entre sus objetivos fundamentales. El que perdona se libera y libera de la culpa. No se trata, pues, de eliminar en primera instancia del sentimiento de culpa, sino de realizar un proceso sanador del corazón oprimido por el rencor y por el daño recibido y de permitir un espacio de salud relacional.

Al terminar una serie de sesiones de acompañamiento -llámese *coaching* si se desea- a este grupo, pude experimentar las diferentes actitudes de sus miembros: quien aún exigía: no puedo confiar en que no se repita el daño, así es que no puedo perdonar; quien manifestaba: yo me libero perdonando y así descubro y reconozco también mi limitación, apuesto por el equipo y por mí mismo de nuevo.

Quizás sería bueno escuchar a Teresa de Calcuta. Decía: “El perdón es una decisión, no un sentimiento, porque cuando perdonamos no sentimos más la ofensa, no sentimos más rencor. Perdona, que perdonando tendrás en paz tu alma y la tendrá el que te ofendió”.

## Historia de la Endocrinología

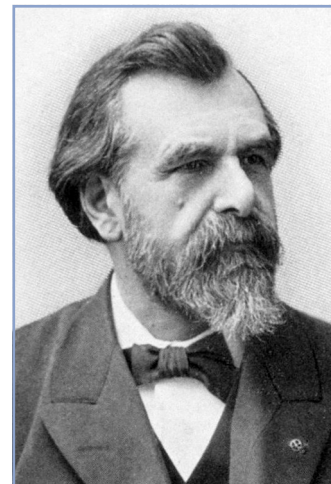
### Étienne Lancereaux (1829-1910)

Étienne Lancereaux nació en Brécy-Brières el 27 de noviembre de 1829 y fue un destacado médico francés reconocido por sus contribuciones pioneras realizadas en la comprensión de la diabetes. Étienne Lancereaux fue una de las grandes personalidades de la medicina del siglo XIX y fue profundamente influenciado por el espíritu científico de Claude Bernard. Dentro de sus alumnos más destacados se encuentra Nicolae Paulescu (1869-1931), el descubridor de la insulina.

Realizó sus estudios de Medicina en Reims y París, donde recibió su doctorado en el año 1862. Se desempeñó en el área clínica durante varios años en diversos hospitales de París. Se le reconoce como un clínico excepcional por su crítico sentido de la observación el cual dejó plasmado en uno de sus célebres libros “Traité de Pathologie”, publicado en el año 1875, texto basado en miles de observaciones y correlaciones clínico-patológicas. Durante este mismo período, fue nombrado presidente de la Academia Nacional de Medicina.

A través de la investigación clínica-patológica, Lancereaux extendió este concepto a la diabetes, patología que estudió metódicamente. Sostuvo constantemente el origen pancreático de la diabetes y ya en el año 1877 publicó un artículo en el que acuñó el término “diabète pancréatique” (diabetes pancreática) indicando que la causa de la diabetes se encuentra en el páncreas.

En el inicio de las investigaciones de Lancereaux, hasta Claude Bernard había dudado del origen pancreático de la enfermedad, sin embargo, el tiempo le dio la razón. Lancereaux proporcionó además distinciones en las dos formas principales de diabetes, a las cuales se refirió como la dia-



betes maigre (“diabetes delgada”) y diabetes gras (“diabetes de grasa”).

Sus ideas en lo que respecta a la diabetes fueron confirmadas más tarde por medio de la experimentación de Oskar Minkowski (1858-1931) y Josef von Mering (1849-1908). Aunque estas observaciones experimentales proporcionaron la confirmación experimental de las observaciones clínicas realizadas por Lancereaux, el término “diabetes pancreática” más tarde se le atribuyó a Minkowski y von Mering, a pesar de que el término aparece en todas las publicaciones previas de Lancereaux.

Además de la diabetes, también hizo notables contribuciones en investigaciones en alcoholismo, la sífilis, las formas infecciosas de la ictericia y la transmisión del tífus por el agua.

Étienne Lancereaux falleció de septicemia a la edad de 81 años (26 de octubre de 1910). Su gran prestigio en las descripciones clínicas ha quedado demostrado en las comparaciones que se han realizado de su obra en Francia, donde se ha dicho que Lancereaux fue para la Medicina, lo que Claude Bernard fue para la fisiología y Louis Pasteur a la microbiología.

*Dr. Franciso Pérez B.  
Editor*



## Concordancia Parte II: el método de Bland-Altman

Gabriel Cavada Ch.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup>División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

### Concordance Part II: the Bland-Altman method

Como se explicitó en el artículo “Concordancia Parte I”, la estadística Kappa evalúa la concordancia entre observadores cuando la variable observada es categórica, en este artículo se abordará el problema de concordancia entre dos variables de naturaleza continua. Por ejemplo ¿qué tan confiable resulta la medida de la glucosa en un sujeto hecha con un determinado hemo gluco test respecto a la obtenida en sangre venosa. Es decir, en términos generales se trata de saber si dos medidas continuas coinciden si son efectuadas sobre el mismo sujeto.

A primera vista, un incauto investigador propondría hacer un test para diferencia de medias pareadas y obtener un p-value no significativo para dicha prueba, con lo que concluiría que las diferencias no son significativas y de allí abusar de la conclusión escribiendo que son iguales. Esta conclusión no es válida ya que la construcción de cualquier test estadístico considera que la hipótesis nula debe ser rechazada para asignar significación a la conclusión, dicho de otro modo, si el p-value no es significativo la conclusión correcta es que no tiene evidencia suficiente para concluir en la diferencia, por lo tanto, bastaría recolectar más evidencia para rechazar  $H_0$ .

Otra solución insuficiente es creer que un coeficiente de correlación de Pearson cercano a 1 llevaría a concluir la concordancia. Este razonamiento es errado ya que el coeficiente de correlación de Pearson sólo evalúa el grado de asociación lineal entre dos variables continuas, en nuestro caso podríamos estar en presencia de dos medidas en que la segunda de ellas es la primera multiplicada por una constante a cuyo resultado se le suma otra constante y tendremos una correlación cercana a 1 y las medidas distintas.

#### El método de Bland-Altman

Una solución fácil y correcta fue propuesta por Bland y Altman en el clásico artículo “Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-310”.

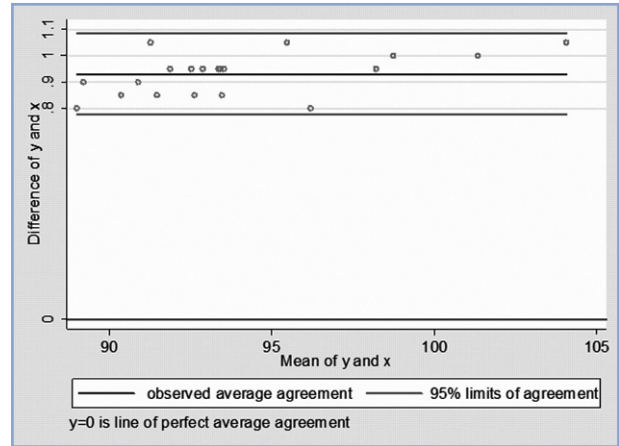
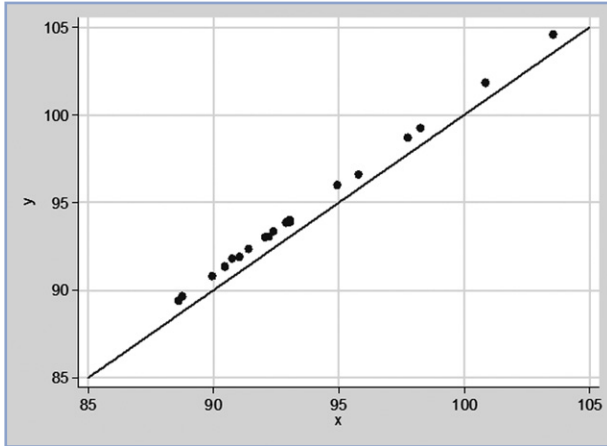
Dicho procedimiento consiste en representar gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media. Utilizaremos para ilustrar dicha metodología las mediciones de glicemia obtenidas en sangre obtenida por punción venosa y sangre capilar evaluada en un hemo gluco test. Supongamos

que el procedimiento se realiza en 20 sujetos obteniéndose los siguientes resultados:

La correlación entre estas variables es 99,99% ( $p = 0,000$ ), el siguiente gráfico de correlaciones muestra ambas variables y se ha agregado la recta bisectora del primer cuadrante que representa la concordancia perfecta:

id	x (glic. en sangre venosa)	x (glic. en sangre capilar)
1	95,80	96,60
2	94,95	96,00
3	93,05	94,00
4	100,85	101,85
5	92,05	93,00
6	88,75	89,65
7	97,75	98,70
8	98,25	99,25
9	103,55	104,60
10	89,95	90,80
11	92,95	93,90
12	91,40	92,35
13	93,05	93,90
14	91,05	91,90
15	92,20	93,05
16	88,60	89,40
17	90,45	91,35
18	92,90	93,85
19	92,40	93,35
20	90,75	91,80

## Comentarios de Bioestadística



El gráfico anterior revela que sistemáticamente la sangre capilar sobreestima la glicemia.

Si hubiera concordancia, esperaríamos que los puntos pulularan en torno a la línea de concordancia en forma aleatoria, cosa que no ocurre.

Este gráfico sugiere que las diferencias  $y-x$  son sistemáticamente distintas de cero, la idea de Bland-Altman es construir estas diferencias y establecer sus límites de confianza. Al ejecutar el procedimiento se obtiene:

Difference = $y - x$			
Difference		95% Limits Of Agreement (Bland & Altman, 1986)	
Average	Std Dev.		
0,930	0,078	0,776	1,084

Dentro de los límites de confianza no está el 0, por lo tanto, los métodos no son concordantes, como muestra el gráfico siguiente, en ningún caso se observó concordancia:

Estas diferencias difieren de 0 con un  $p\text{-value} = 0,0000$ .

Para conocer la magnitud de la sobreestimación, se puede estimar la recta de regresión  $Y = a+b*X$ , resultado que se muestra a continuación:

y	Coef.	Std. Err.	t	P >  t	[95% conf. interval]	
b	1,010316	,0040101	251,94	0,000	1,001891	1,018741
a	-,0349365	,3753996	-0,09	0,927	-,8236218	,7537487

Notar que el coeficiente "b" debería ser 1 para que existiera concordancia perfecta y su intervalo de confianza no contiene este valor. Lo que se estima es que en promedio el valor de Y es  $1.01*X$ , es decir, hay una sobre estimación de la glicemia por sangre capilar de un 10% respecto a la glicemia en sangre venosa.

### Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

#### ***Simposio Internacional: "Tejido adiposo como órgano endocrino: desde las ciencias fundamentales a la clínica"***

Fecha: 23 y 24 de agosto de 2013

Lugar: Centro de Eventos Manquehue, Av. Vitacura N° 5841, Santiago.

Directores: Dra. Teresa Sir-Petermann, Dr. José Galgani, Dr. Francisco Pérez B.

Inscripciones: [soched@soched.cl](mailto:soched@soched.cl)

#### ***"XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes"***

Fecha: 7 al 9 de noviembre de 2013

Lugar: Hotel Sheraton Miramar, Viña del Mar.

Secretaria Ejecutiva: Dra. Victoria Novik A.

Inscripciones: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

## Guía de exigencias para los manuscritos

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

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER 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”.
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 Morin 488, 3° Providencia  
Santiago - Chile

Vía correo electrónico a: [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

## Abreviaturas

### Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

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

### Abreviaturas de Instituciones

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

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

