

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Vol. 11 N° 4  
2018

## Contenido

### Editorial

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### Artículos Originales

El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones. Estudio de base poblacional.

*Rodrigo Bancalari D, Martín Pfingsthorn M, Carlos Díaz S, Juanita Zamorano R, Verónica Cerda F, Manuel Fernández V, Flavia Garbín A, Patricia Muñoz C, Carmen Cristoff G, María Teresa Valenzuela B, Gabriel Cavada Ch, Hernán García B.*

Modulación de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 1 y sobrepeso que participan en un programa de cambio de estilo de vida

*Alejandra Cicchitti P, Isabel Quesada, Jimena Cejas, Celina Bertona A, Joaquín González V, Walter Rosales R, Guillermo Esteves M, Gabriel Minuchin B, Martín Rodríguez G y Claudia Castro.*

Actualización en el manejo del Síndrome de Turner en niñas y adolescentes. Revisión de la Literatura e Incorporación de Recomendaciones de las nuevas Guías Clínicas.

*Carola Goecke H., Hernán García B.*

Conocimiento sobre la diabetes mellitus tipo 2 en estudiantes universitarios: Un estudio transversal y observacional en la Universidad Anahuac México Campus Norte en la Ciudad de México. Un estudio para evaluar el conocimiento en alumnos universitarios.

*Enrique Konstat-Korzenny, Rodrigo Fonseca-Portilla, Sore Majzner-Aronovich, Pamela Lamas-Magalión.*

Efecto del ejercicio sobre la inflamación y ferritina sérica en pacientes con obesidad y diabetes mellitus 2.

*Pablo Orellano C, Christopher Rivera H, Jenifer Silva M, Raúl Pisabarro G, Mauricio Gutiérrez A, Germán Botto N.*

### Ética, Humanismo y Sociedad

He escuchado al pederasta

*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Relación entre ceramidas plasmáticas, adiposidad visceral, insulino-resistencia y desarrollo de diabetes tipo 2: The Dallas Heart Study.

*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

## Content

### Editorial

The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes

### Original Articles

The advance in the telarche and age of menarche is related to malnutrition by excess in Chilean girls but not in boys. Population-based study.

*Rodrigo Bancalari D, Martín Pfingsthorn M, Carlos Díaz S, Juanita Zamorano R, Verónica Cerda F, Manuel Fernández V, Flavia Garbín A, Patricia Muñoz C, Carmen Cristoff G, María Teresa Valenzuela B, Gabriel Cavada Ch, Hernán García B.*

Modulation of inflammatory and oxidative stress markers in overweight type 1 Diabetes patients participating in a lifestyle change program

*Alejandra Cicchitti P, Isabel Quesada, Jimena Cejas, Celina Bertona A, Joaquín González V, Walter Rosales R, Guillermo Esteves M, Gabriel Minuchin B, Martín Rodríguez G y Claudia Castro.*

Update on the management of Turner Syndrome in girls and adolescents. Review of the Literature and Incorporation of Recommendations of the new Clinical Guidelines

*Carola Goecke H., Hernán García B.*

Knowledge about type 2 Diabetes Mellitus in university students: A transversal and observational study in Anahuac University Mexico North Campus in Mexico City. A study to evaluate the knowledge of the disease in university students

*Enrique Konstat-Korzenny, Rodrigo Fonseca-Portilla, Sore Majzner-Aronovich, Pamela Lamas-Magalión.*

Effect of exercise on inflammation and serum ferritin in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus

*Pablo Orellano C, Christopher Rivera H, Jenifer Silva M, Raúl Pisabarro G, Mauricio Gutiérrez A, Germán Botto N.*

### Ethics, Humanism and Society

I listened to the pedophile

*José Carlos Bermejo*

### Comments Outstanding Literature

Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: The Dallas Heart Study.

*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

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

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

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

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

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el título: "Instrucción para los autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [www.soched.cl](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, a la dirección Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia Santiago.

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

### Suscripciones:

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

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

### Dirección Postal Revista SOCHED

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

**Teléfono:** (56) 2 2223 0386

(56) 2 2753 5555

**Fax:** (56) 2 2753 5556

**Email:** [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

### Producción

Editora Publimpacto

Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes

Santiago de Chile

Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286

Email: [pganag@gmail.com](mailto:pganag@gmail.com) / [paulinaganap@gmail.com](mailto:paulinaganap@gmail.com)

# Endocrinología y Diabetes

## Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

## Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

## Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

## Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

## Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

## Comité Editorial Asesor

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

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.  
Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.  
Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Lab. Cronobiología Universidad de Chile.  
Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Comité Editorial Asesor Regional

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

Hospital Regional Juan Noe de Arica.  
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.  
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.  
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.  
Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

## Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas  
Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Luis Mauricio Hurtado L.  
Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides. Hospital  
General de México. D.F. México.

Dr. Camilo Jiménez  
Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes  
Hormonales. División de Medicina Interna. The University of  
Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.

Dr. José Alfredo Martínez  
Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Rodolfo Rey  
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),  
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,  
Buenos Aires. Argentina.

Dr. Alfredo Reza Albarrán  
Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad  
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición  
Salvador 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 2017-2018**

#### **Presidente**

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

#### **Past Presidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

#### **Vicepresidente**

Dr. Pedro Pineda B.

#### **Secretario General**

Dra. Erika Díaz V.

#### **Tesorera**

Dr. José Miguel Domínguez R-T.

#### **Directores**

Dra. María Soledad Báez P. (Representante Provincia No GES)

Dra. María Eugenia Bruzzone V. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dra. María Victoria Figueroa F. (Representante Área Oriente)

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H. (Representante Área Occidente)

Dr. Rodolfo Lahsen M. (Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)

Dra. Alejandra Martínez G. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Virginia Pérez F. (Representante Pediatría)

Dr. Rafael Ríos S. (Representante Área Centro-Sur)

Dr. Patricio Salman M. (Representante GES)

Dra. Cecilia Vargas R. (Representante Área Norte)

#### **Invitado**

Dr. Javier Vega V. (Representante Becados)

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

#### **Comité Científico**

#### **Comité de Investigación**

#### **Comité de Ética**

#### **Comité de Socios**

#### **Comité de Docencia**

#### **Comité Página web**

### **Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

Secretaría de la Presidencia: Sr. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Endocrinología y Diabetes

## Contenido

### Editorial

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### Artículos Originales

El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones. Estudio de base poblacional.

*Rodrigo Bancalari D, Martín Pfingsthorn M, Carlos Díaz S, Juanita Zamorano R, Verónica Cerda F, Manuel Fernández V, Flavia Garbin A, Patricia Muñoz C, Carmen Cristoff G, María Teresa Valenzuela B, Gabriel Cavada Ch, Hernán García B.*

Modulación de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 1 y sobrepeso que participan en un programa de cambio de estilo de vida

*Alejandra Cicchitti P, Isabel Quesada, Jimena Cejas, Celina Bertona A, Joaquín González V, Walter Rosales R, Guillermo Esteves M, Gabriel Minuchín B, Martín Rodríguez G y Claudia Castro.*

Actualización en el manejo del Síndrome de Turner en niñas y adolescentes. Revisión de la Literatura e Incorporación de Recomendaciones de las nuevas Guías Clínicas.

*Carola Goecke H., Hernán García B.*

Conocimiento sobre la diabetes mellitus tipo 2 en estudiantes universitarios: Un estudio transversal y observacional en la Universidad Anáhuac México Campus Norte en la Ciudad de México. Un estudio para evaluar el conocimiento en alumnos universitarios.

*Enrique Konstat-Korzenny, Rodrigo Fonseca-Portilla, Sore Majzner-Aronovich, Pamela Lamas-Magallón.*

Efecto del ejercicio sobre la inflamación y ferritina sérica en pacientes con obesidad y diabetes mellitus 2.

*Pablo Orellano C, Christopher Rivera H, Jenifer Silva M, Raúl Pisabarro G, Mauricio Gutiérrez A, Germán Botto N.*

### Etica, Humanismo y Sociedad

He escuchado al pederasta

*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Relación entre ceramidas plasmáticas, adiposidad visceral, insulino-resistencia y desarrollo de diabetes tipo 2: The Dallas Heart Study.

*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### Instrucciones a los autores

## Content

### Editorial

133 The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes

### Original Articles

The advance in thelarche and age of menarche is related to malnutrition by excess in Chilean girls but not in boys. Population-based study.

*Rodrigo Bancalari D, Martín Pfingsthorn M, Carlos Díaz S, Juanita Zamorano R, Verónica Cerda F, Manuel Fernández V, Flavia Garbin A, Patricia Muñoz C, Carmen Cristoff G, María Teresa Valenzuela B, Gabriel Cavada Ch, Hernán García B.*

Modulation of Inflammatory and oxidative stress markers in overweight type 1 Diabetes patients participating in a lifestyle change program

*Alejandra Cicchitti P, Isabel Quesada, Jimena Cejas, Celina Bertona A, Joaquín González V, Walter Rosales R, Guillermo Esteves M, Gabriel Minuchín B, Martín Rodríguez G y Claudia Castro.*

Update on the management of Turner Syndrome in girls and adolescents. Review of the Literature and Incorporation of Recommendations of the new Clinical Guidelines

*Carola Goecke H., Hernán García B.*

Knowledge about type 2 Diabetes Mellitus in university students: A transversal and observational study in Anahuac University Mexico North Campus in Mexico City. A study to evaluate the knowledge of the disease in university students

*Enrique Konstat-Korzenny, Rodrigo Fonseca-Portilla, Sore Majzner-Aronovich, Pamela Lamas-Magallón.*

Effect of exercise on inflammation and serum ferritin in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus

*Pablo Orellano C, Christopher Rivera H, Jenifer Silva M, Raúl Pisabarro G, Mauricio Gutiérrez A, Germán Botto N.*

### 171 Ethics, Humanism and Society

*I listened to the pedophile*

*José Carlos Bermejo*

### 173 Comments Outstanding Literature

Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: The Dallas Heart Study.

*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### 175

### Instructions to Authors

## La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### *The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes*

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes desde su fundación en 1958, inicialmente como Sociedad Chilena de Endocrinología -de la cual fui Miembro Fundador- ha jugado un rol muy importante en el desarrollo de la especialidad. Es la instancia de encuentro personal entre los especialistas y contribuye a la formación de nuevos endocrinólogos. Es una sociedad de buenas relaciones humanas y un ambiente estimulante. El aumento de las clínicas privadas con buenos equipamientos y su vinculación con las universidades privadas ha creado, en las últimas décadas, nuevos centros de endocrinología; estos centros han sido acogidos por la Sociedad y han encontrado en ella el cauce natural de comunicación y cooperación. Es mi pensamiento constante que la colaboración resulta más efectiva que la competitividad para el progreso en las actividades humanas.

Durante los años 1965 y 66 -hace más de 50 años- tuve el honor de presidir la Sociedad de Endocrinología y pude comprobar el alto espíritu de colaboración existente entre los miembros de la Sociedad en dos iniciativas de esos años. Una fue la realización del Primer Congreso Chileno de Endocrinología en 1966 en que participaron diversos grupos chilenos, lo que favoreció el contacto con los invitados de otros países y la difusión de la endocrinología chilena. El otro acontecimiento fue la elaboración del primer texto de endocrinología conjunto de 28 autores. Fue notable la facilidad con que se logró seleccionar a los coautores y el cumplimiento que todos dieron a la tarea. De esta manera en 1968 fue editado por la Universidad de Chile el texto Endocrinología. Fundamentos y Clínica, prologado por el profesor Alejandro Lipschutz. El profesor Armas Cruz hizo -en El Mercurio del 12 de Mayo de 1968- una presentación encomiástica de este libro destacando que era el primer texto clínico editado por varios autores y en el fondo era el libro de la endocrinología chilena "...lo que constituye un ejemplo que ojalá sigan - para bien de nuestra Medicina - las demás sociedades científicas y los nuevos autores."

Para los que participamos en la publicación de ese texto es satisfacción constatar que actualmente esta norma es común en las ediciones de libros médicos.

La expansión de la endocrinología ha determinado gradualmente la asociación en campos específicos dentro del panorama global de la especialidad, como son la endocrinología pediátrica y ginecológica, el climaterio, la obesidad, la osteoporosis, la diabetes, la neuroendocrinología y otros. Particularmente, la fusión de la Sociedad Chilena de Endocrinología con la Sociedad Chilena de Diabetes en 1975 significó una integración de mutuos beneficios.

El objetivo de contar con una endocrinología eficiente a lo largo de todas las regiones del país plantea favorecer la formación integrada de las especialidades de endocrinología y diabetes en el postgrado; ello permitiría proveer la cobertura de ambas disciplinas en comunidades donde no es fácil destinar a los dos especialistas y no es óbice para la opción ulterior de dedicación exclusiva a una u otra de estas especialidades en el nivel académico o en los centros hospitalarios de gran especialización.

En los diversos campos de la endocrinología ocurren descubrimientos y experiencias que son útiles para los endocrinólogos generales o dedicados a áreas diferentes. Sería conveniente que las reuniones anuales de diversas asociaciones se efectuaran en forma simultánea y paralela, lo que permitiría la programación independiente de ellas, pero con la posibilidad de interrelaciones de vecindad o de participación conjunta en algunos temas.

Es digno de destacar el beneficio que aporta compartir los conocimientos y experiencias en la investigación, la docencia y la práctica médica, en forma generosa y solidaria. Nuestra Sociedad ha desarrollado este sentido desde su fundación; lo que ha sido, a mi juicio, un valor muy importante en los frutos alcanzados y le augura un excelente futuro.

**Dr. Alfredo Jadresic**  
Socio honorario SOCHED  
Miembro Fundador.

## Artículo Original

# El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones. Estudio de base poblacional

Rodrigo Bancalari D<sup>1</sup>, Martín Pfingsthorn M<sup>2</sup>, Carlos Díaz S<sup>3</sup>, Juanita Zamorano R<sup>4</sup>, Verónica Cerda F<sup>4</sup>, Manuel Fernández V<sup>4</sup>, Flavia Garbin A<sup>4</sup>, Patricia Muñoz C<sup>4</sup>, Carmen Christoph G<sup>4</sup>, María Teresa Valenzuela B<sup>5</sup>, Gabriel Cavada Ch<sup>5</sup>, Hernán García B<sup>1,2</sup>.

*The advance in thelarche and age of menarche is related to malnutrition by excess in Chilean girls but not in boys. Population-based study*

**Abstract:** *Introduction: Puberty normally begins after 8 years in girls and 9 years in boys. Objective: To determine the prevalence of signs of precocious puberty (PP), breast development in girls, premature gonadal development (PGD), premature adrenarche (PA), menarche age (MA) and its association with nutritional status (NS). Material and Methods: From a sample of 3.010 children from 5 to 14 years randomly selected in Santiago of Chile were chosen a subsample of 873 kids according to the cutoff to define PP. Survey was applied to obtain MA. Logistic regression were used to evaluate the relationship between PP and NS. Results: In boys the prevalence of PGD and PP was 8.55% and 3.16% respectively, no relationship was found with nutritional status. In girls the prevalence of breast development and PA was 8.13% and 0.9% respectively. Only there be association between PP and NS in women: with a prevalence of 1,2%, 13,9% and 21,1% in well-nourished, Overweight and obesity are at greater risk of showing PP compared with eutrophic girls with an OR of 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) and 46.93 (IC 95% 6,1-361,5). MA was 12,01 ± 0,94 years in eutrophic girls and 11,40 ± 0,96 years in obese girls (p < 0,05). Conclusion: There was a positive correlation in females between overweight and obesity an PP and MA. There is a secular trend in MA, to compare these findings with other national studies. Obesity could have an important role in explaining the advancement observed in pubertal development. Keywords: Signs of precocious puberty; Menarche age; Overweight; Obesity; Premature gonadal development; Premature adrenarche.*

**Resumen:** *Introducción: El desarrollo puberal se inicia normalmente después de los 8 años en niñas y de los 9 años en varones. Objetivo: Estimar la prevalencia de signos de pubertad precoz (sPP): crecimiento genital (CG) en varones, telarquia en niñas y vello púbico (VP) en ambos sexos; y determinar edad de la menarquia (EM) en una muestra de escolares de Santiago de Chile), y evaluar la asociación de estas variables con el estado nutricional (EN). Material y Métodos: Se examinaron 3.010 escolares de clase media baja de 6 a 14 años, pertenecientes a 10 colegios de Santiago de Chile y seleccionados aleatoriamente. En todos ellos se consignó peso, talla, IMC y desarrollo puberal según Tanner. Se aplicó una encuesta a los padres para obtener la EM a la población total de mujeres (n= 1.433). Para determinar sPP se analizaron por separado los 867 niños (62% mujeres) menores a la edad establecida como puntos de corte para definir PP. Se utilizó regresión logística para determinar la asociación existente entre sPP y el EN. Resultados: En varones la prevalencia de CG y VP fue de 8,55% y 3,16% y no se asocio al EN. La prevalencia de telarquia y VP en niñas fue de 8,13% y 0,9% respectivamente. Se observó una fuerte asociación entre telarquia y EN con prevalencias de 1,2%, 13,9% y 21,1% en eutróficas, sobrepeso y obesas, respectivamente (p < 0,0001) (Gráfico 1). La presencia de sobrepeso y/o obesidad otorgan un mayor riesgo de presentar telarquia, vs comparación con las niñas eutróficas con un OR de 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) y 46.93 (IC 95% 6,1-361,5), respectivamente. La*

1. Departamento Pediatría, Unidad de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago - Chile.
2. Internado de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago - Chile.
3. Programa de Doctorado, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago - Chile.
4. Departamento pediatría Universidad de los Andes. Santiago - Chile.
5. Departamento Salud Pública Universidad de los Andes. Santiago - Chile.

### Correspondencia:

Hernán García B.  
Lira 85, 5to piso, Santiago  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Casilla de Correo: 833-0074, Santiago - Chile.  
Tel: (56-2) 3543402 FAX: (56-2) 6384307  
Correo: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 23-06-2018  
Aceptado: 31-07-2018

Proyecto financiado por Universidad de los Andes: Proyecto Med 4, 2006.

EM fue  $12,01 \pm 0,94$  años en niñas eutróficas siendo de  $11,40 \pm 0,96$  años en niñas obesas ( $p < 0,05$ ). Conclusión: Se observó una correlación positiva solo en el sexo femenino entre malnutrición por exceso, telarquia precoz y EM. Se observa una tendencia secular en la EM al comparar los hallazgos con otros estudios nacionales. Palabras clave: Signos pubertad precoz; Edad de menarquia; Sobrepeso; Obesidad; Crecimiento genital; Vello púbico.

## Introducción

La pubertad es el periodo de la vida en el cual se produce la maduración sexual. En el ser humano este proceso requiere de la maduración del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal. El inicio del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios difiere según el sexo, ocurriendo 1-2 años más tarde en varones<sup>1,2</sup>. La definición de pubertad precoz (PP) femenina se establece con el inicio de signos puberales antes de los 8 años. Este proceso se estaría adelantando globalmente<sup>3,4</sup>, lo que ha llevado a algunos investigadores a proponer nuevos puntos de corte para definir el inicio precoz de la maduración sexual femenina (6 años en niñas de raza negra, y 7 años en raza blanca)<sup>4</sup>. La Edad de menarquia (EM) promedio en Chile ocurre a los 12,8 años<sup>5</sup>, en Francia ocurre a los 12,5 años<sup>6</sup>, en Estados Unidos a los 12,25 años<sup>7</sup> y en España a los 12,08 años<sup>8</sup>, siendo también blanco de estudio su adelanto en términos tanto de causas como consecuencias.

En varones el punto de corte universalmente consensuado para definir PP es a la edad de 9 años<sup>9</sup>, límite que no ha sido propuesto cambiar.

Si bien no se conocen con certeza los mecanismos que han llevado al adelanto del inicio de la pubertad femenina, la mal nutrición por exceso es uno de los más involucrados. En varones esta asociación no se ha podido corroborar con claridad<sup>10</sup>. También, se ha postulado que la presencia de contaminantes biológicos o químicos, presentes en el medioambiente y similares a los esteroides endógenos podrían contribuir a acelerar el proceso, actuando a nivel de los receptores de estrógenos<sup>11</sup>.

La etnia es otro factor que ha sido postulado para explicar las diferencias en el inicio de la pubertad<sup>12</sup>.

Chile al igual que otros países de la región presenta una alta prevalencia de obesidad infantil<sup>13</sup>. Similar situación se observa en todo el mundo<sup>14</sup>. Por lo tanto consideramos muy importante examinar lo que está ocurriendo con el inicio de la pubertad en nuestra población infantil.

El objetivo del presente estudio, es determinar la prevalencia de signos de PP y además determinar la edad de menarquia (EM) en niñas de una población de escolares de clase media-baja de Santiago, Chile y establecer la asociación con su estado nutricional.

## Material y métodos

### Diseño y muestra

El estudio se realizó en los colegios de educación básica particular subvencionados de la Sociedad de Instrucción primaria de la región metropolitana de Santiago de Chile (SIP), con universo de 15 colegios y 18.000 estudiantes de educación básica de estrato socioeconómico medio bajo pertenecientes a la ciudad de Santiago

Se obtuvo una muestra aleatoria estratificada de 3.310 escolares de 6 a 14 años pertenecientes a 9 colegios (SIP) que cursaban de primero a octavo básico durante el año 2007; a los cuales se invitó a participar del estudio.

Un total de 3.010 escolares aceptaron participar y fueron examinados. El análisis de los sPP se realizó en 867 alumnos (535 hombres y 332 mujeres), correspondientes a la subpoblación que se encontraba en riesgo de presentar signos de PP, constituida por los alumnos varones menores de 9 años y mujeres menores de 8 años.

El tamaño de muestra fue calculado para un nivel de confianza de 95%, con un error de estimación de 3% y considerando una prevalencia aproximada de PP de 5% para niñas y niños<sup>15,16</sup>. De esta manera, se determinó que se requería evaluar a 202 niñas y a 202 niños (n: 404) para estimar la prevalencia de PP, muestra ampliamente superada en nuestro estudio.

La determinación antropométrica y del desarrollo puberal fue realizada por 8 médicos pediatras previamente entrenados y consensuados en la determinación de los grados de Tanner, en un lugar determinado por la dirección de cada colegio durante la jornada escolar.

### Evaluación antropométrica

Se determinó la talla en posición erecta empleando un estadiómetro de pared fijo marca SECA®. Se pesó a los niños descalzos, con ropa interior en balanza marca SECA modelo 700, previamente calibrada. El resultado final de la talla y el peso, se consignó como el promedio de tres mediciones consecutivas realizadas por el mismo observador.

### Estado nutricional

El sobrepeso y la obesidad se definieron mediante el índice de masa corporal (IMC) (peso/talla<sup>3</sup>). Se consideró sobrepeso un IMC entre el percentil 85 y 95, y obesidad un IMC mayor del percentil 95 de las curvas NCHS 2000<sup>17</sup>.

## Artículo Original

### Evaluación de signos puberales

Para la evaluación del desarrollo puberal, cada alumno fue evaluado por un pediatra de su mismo sexo en una sala especialmente habilitada. Se utilizó método de inspección semi desnudo y auto comparación con fotografías de los cinco estadios de Tanner para categorizarlo según el desarrollo sexual alcanzado<sup>18,19</sup>. En niñas con sobrepeso o ante duda se palpo la zona mamaria para establecer la diferencia de tejido mamario con adiposidad. Se definió como sPP la presencia en mujeres menores de 8 años de tejido mamario y/o vello pubiano  $\geq$  Grado Tanner 2, y en varones menores de 9 años con crecimiento genital y/o Vello pubiano  $\geq$  Grado Tanner 2.

Mediante encuesta entregada previamente se consultó a sus apoderados o tutores edad de menarquia (EM) en años y meses, y/o la fecha específica si lo recordaban a todas las niñas de primero a octavo básico (n= 1.430).

### Aspectos éticos

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética de la Universidad de los Andes. Se requirió la firma de consentimiento informado del apoderado y la asistencia voluntaria del sujeto.

### Análisis estadístico

Las diferentes prevalencias se expresaron en porcentajes

y los promedios con sus desviaciones estándar. Para estimar el riesgo del sobrepeso y la obesidad para presentar sPP en comparación con los escolares eutróficos, se utilizó el análisis de regresión logística. Así se obtuvo el odds ratio (OR). Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Para los análisis se utilizó el programa estadístico STATA 9,1.

### Resultados

Nuestra muestra contiene un mayor número de varones, debido a que el punto de corte para definir PP es un año mayor, en comparación con el de las mujeres (Tabla 1). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población total fue: de 24% (IC95% 21,2-27,0) y 27% (IC95% 24,1-30,1) respectivamente (Tabla 2).

La prevalencia de obesidad, es significativamente mayor en varones ( $p < 0,01$ ), asimismo la prevalencia de sobrepeso fue mayor en varones en comparación con las niñas, sin embargo, esta diferencia no alcanza significación estadística (Tabla 2).

La prevalencia de tejido mamario y vello pubiano en niñas menores de 8 años fue de 8,13% y 0,9% respectivamente. En varones menores de 9 años la prevalencia de crecimiento genital y vello pubiano fue de 8,55% y 3,16% respectivamente (Tabla 3).

La prevalencia de telarquia precoz en mujeres se correlaciona en forma importante con el estado nutricional, siendo 0,56%, 12,66% y 21,05% en niñas eutróficas, sobrepeso y obesas

Tabla 1. Distribución de la muestra según edad y sexo.

Edad (años)	Niñas		Niños		Total	
	n	%	n	%	n	%
5	10	3,01	20	3,75	30	3,47
6	129	38,86	157	29,21	286	32,91
7	193	58,13	183	34,27	376	43,41
8	0	0,00	175	32,77	175	20,21
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100</b>	<b>535</b>	<b>100</b>	<b>867</b>	<b>100,00</b>

Tabla 2. Distribución de la muestra según estado nutricional y sexo.

E. Nutricional	Femenino			Masculino			Total		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Bajo Peso	6	1,8	0,6-3,8	6	1,1	0,4-2,4	12	1,4	0,7-2,4
Eutrófico	171	51,5	45,9-56,9	242	45,3	40,9-49,5	413	47,6	44,2-51,0
Sobrepeso	79	23,8	19,3-28,7	129	24,2	0,5-27,9	208	24,0	21,1-26,9
Obeso	76	22,9	18,4-27,7	158	29,5	25,6-33,5	234	27,0	24,0-30,0
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100</b>		<b>535</b>	<b>100</b>		<b>867</b>	<b>100</b>	

respectivamente ( $p < 0,0001$ ) (Gráfico 1).

Se realizó un análisis de regresión logística controlado por edad que demostró que las niñas con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de presentar telarquia precoz con un OR de 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) y de 46,93 (IC 95% 6,1-361,4) respectivamente. La presencia de vello pubiano no presenta asociación con la mal nutrición por exceso (Tabla 4).

Esta asociación de sPP con estado nutricional no se observó en sexo masculino. El análisis de regresión logística controlando por la edad realizado en varones demuestra que la mal nutrición por exceso no presenta en ninguna de sus categorías un mayor riesgo de presentar crecimiento genital o vello púbico antes de los 9 años (Tabla 5).

Se obtuvo respuesta de la encuesta de menarquía en 1.233 de 1.430 niñas. De ellas, 265 niñas habían presentado su menarquía con un promedio de edad de  $11,87 \pm 0,97$  años. Al compararlo según estado nutricional esta fue de  $12,01 \pm 0,94$  años;  $11,80 \pm 0,98$  años y de  $11,40 \pm 0,96$  años en niñas eutróficas, con sobrepeso y obesas respectivamente, presentando las niñas obesas una diferencia estadísticamente significativa respecto a las niñas eutróficas ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 2).

### Discusión

Nuestros resultados aportan datos importantes de una muestra de la población chilena de nivel socioeconómico medio-bajo. Para el análisis de los resultados debe considerarse

que los escolares participantes de este estudio presentan una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad (24% y 27% respectivamente).

Asimismo nuestro estudio demuestra una prevalencia mayor de lo descrito en desarrollo genital antes de los 9 años en varones (8,6%). Sin embargo, esta prevalencia no se asoció a la mal nutrición por exceso (Tabla 3).

La evidencia de la literatura en relación a la mala nutrición por exceso y el adelanto de los signos puberales en varones es contradictoria, por lo cual no se ha podido comprobar su asociación<sup>20</sup>.

En niñas la prevalencia de telarquia antes de los 8 años de edad fue 8,13% y esta se asociaba claramente con la malnutrición por exceso (Gráfico 1). Prevalencias elevadas de telarquia precoz ya habían sido descritas previamente en estudios chilenos con prevalencias de hasta el 16%<sup>21</sup>.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre mal nutrición por exceso y presencia de vello púbico en ambos sexos (Tablas 4 y 5).

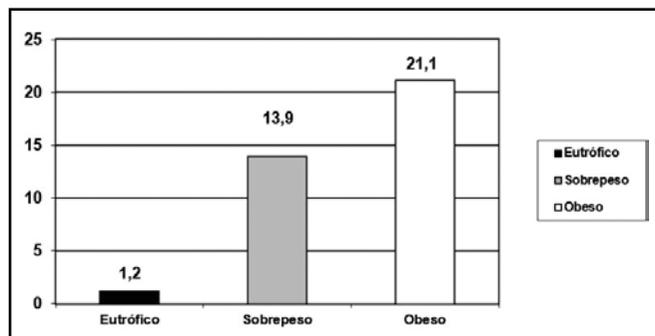
Se observó un adelanto de la edad de menarquía establecida por encuesta de la población total femenina la cual se asoció con la mal nutrición por exceso, presentándose a los 12,01 años  $\pm 0,94$  en las niñas eutróficas vs a los 11,40  $\pm 0,96$  años en niñas con obesidad (Gráfico 2).

En 1888 Eloisa Díaz describió que la menarquía ocurría a los 16 años en niñas de Santiago de Chile<sup>21</sup>. En 1974, Rona

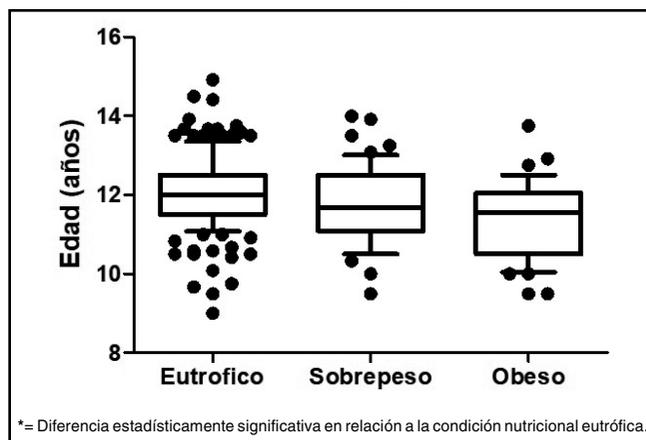
**Tabla 3.** Prevalencia de signos de desarrollo puberal precoz según sexo.

Desarrollo puberal precoz	Femenino		Masculino		Total	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Telarquia/Crec.Genital	8,1	5,4-11,6	8,6	6,3-11,3	8,4	6,6-10,4
VP	0,9	0,1-2,6	3,2	1,8-5,0	2,3	1,4-3,5

**Gráfico 1:** Prevalencia telarquia en niñas según estado nutricional.



**Gráfico 2:** Edad de la menarquía según estado nutricional.



Artículo Original

**Tabla 4.** Riesgo del sobrepeso y la obesidad para tener signos de desarrollo puberal precoz en niñas.

Desarrollo puberal precoz	Estado Nutricional Sobrepeso* OR (IC95%)	Obeso* OR (IC95%)
Telarquia <sup>2</sup> VP <sup>3</sup>	24,4 (3,0-195,0) <sup>4</sup> 1,0 (0,8-1,3) <sup>5</sup>	45,3 (5,8-350,1) <sup>4</sup> ----- <sup>6</sup>
*= En relación a la condición nutricional eutrófica 3= Vello Púbico 4= p< 0,001 5= p> 0,05 6= Sin casos		

**Tabla 5.** Riesgo del sobrepeso y la obesidad para tener signos de desarrollo puberal precoz en niños.

Desarrollo puberal precoz	Estado Nutricional Sobrepeso* OR (IC95%)	Obeso* OR (IC95%)
DG <sup>2</sup> VP <sup>5</sup>	0,7 (0,3-1,6) <sup>4</sup> 0,8 (0,2-2,7) <sup>4</sup>	0,6 (0,3-1,4) <sup>4</sup> 0,6 (0,2-2,1) <sup>4</sup>
*= En relación a la condición nutricional eutrófica. 2= Desarrollo genital. 3= Vello púbico. 4= p> 0,05.		

refiere una edad de 12,6 años<sup>22</sup>. Por su parte Codner<sup>23</sup> en el año 2004 describe una edad de menarquía de 12,68 años. De acuerdo a estos datos la edad de menarquía observada en nuestra cohorte sería la menor reportada en población chilena hasta la actualidad.

Estudios europeos muestran una disminución en la EM desde 16,5 años en el siglo diecinueve a 13 años a mediados del siglo veinte. Esto representa una disminución de 3,6 meses por década<sup>24</sup>, lo que demuestra que aunque en forma lenta esta ha continuado adelantándose.

En nuestro estudio la prevalencia de telarquia se asocio con el estado nutricional. Frisch en 1970 ya sugirió la existencia de una masa grasa crítica necesaria para generar menarquía y fertilidad en mujeres<sup>25</sup>. Por su parte Kaplowitz corroboró en población norteamericana, que el IMC era significativamente mayor entre las niñas que tuvieron desarrollo mamario precoz vs aquellas que aún permanecían pre púberes<sup>10</sup>.

Se ha avanzado en el conocimiento de los genes que regulan la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) como el gen Kiss1 que codifica los neuropéptidos denominados Kisspeptinas<sup>26</sup>, el gen GPR54 que codifica para el receptor proteína G de Kisspeptina-1<sup>27</sup> y el gen EAP1 que regula la transcripción de la función neuroendocrina reproductiva<sup>28</sup>. Recientemente se ha descrito la participación

del gen MKRN3<sup>29</sup> y más recientemente se ha reconocido la participación del gen DLK1<sup>30</sup>, ambos en casos de pubertad precoz familiar, heredados por vía paterna.

Aunque aún son pocos los casos en que se demuestra una causa genética de PP; seguramente en un futuro cercano se conocerán nuevos genes interactuando con factores ambientales como la obesidad gatillen un adelanto en los eventos puberales.

La relación entre estado nutritivo e inicio puberal tiene bases fisiológicas en humanos, basadas en los niveles de leptina. Esta hormona es secretada por los adipocitos y su acción incluye la regulación del apetito, gasto energético y está involucrada en el control del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal<sup>31,32</sup>. Se le considera un “informante” de la situación nutricional periférica a nivel central, facilitando el inicio de la liberación de GNRH<sup>32</sup>. Estudios en roedores han mostrado que la administración de leptina acelera el inicio de la función reproductiva y restablece la fertilidad<sup>33</sup>.

En humanos, se han reportado familias con mutación del gen o del receptor de leptina en los que el progreso puberal estaba inhibido<sup>34</sup>. Esta hormona del tejido adiposo circula unido a una proteína, que corresponde al dominio extracelular del receptor de leptina<sup>35</sup>, y en obesos los niveles de esta proteína están disminuidos produciendo un mayor porcentaje de leptina libre<sup>36</sup>.

Existen diferencias en los niveles de leptina entre hombres y mujeres adolescentes, que pueden explicar en parte las diferencias en ambos sexos observadas en nuestro estudio. Los niveles de leptina se elevan en niñas antes de los 7 años y siguen en ascenso hasta los 15 años; en contraste los varones, elevarían momentáneamente los niveles en la etapa prepuberal para descender cuando se encuentran en Tanner 2. Estos cambios de niveles se correlacionan con el aumento de la masa grasa en niñas y la disminución de la misma durante el desarrollo puberal masculino<sup>37</sup>.

A su vez la correlación del IMC como marcador de masa grasa no es tan buena en varones como en niñas debido a que el desarrollo puberal aumenta la masa magra por el efecto anabólico de la testosterona, aumentando el peso independientemente de la grasa corporal<sup>38</sup>.

La obesidad no es el único factor involucrado en el adelanto de los eventos puberales, se ha postulado la influencia de otros factores o contaminantes ambientales, como químicos, tóxicos y estrógenos naturales como los fitoestrogenos. La aplicación tópica de lavanda y aceites de árbol de té es capaz de producir ginecomastia en niños prepuberales, sobre la base de pruebas in vitro que demuestran una actividad estrogénica y anti-androgénica<sup>39</sup>. Asimismo se ha reportado la aparición de telarquia precoz en niñas expuestas a productos para el cuidado del cabello que contienen estrógenos, situación que se revierte al suspender su uso<sup>40</sup>.

Si bien la PP es una patología en general benigna, en el sexo femenino, podría producir algunas consecuencias deletéreas, tales como incremento en el riesgo de embarazo precoz, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama en el largo plazo. También produce un desarrollo rápido de la maduración ósea, lo que puede comprometer la estatura en la adultez<sup>41</sup>. Además se ha descrito una asociación aunque poco consistente, con depresión, ansiedad y bulimia<sup>42,43</sup>.

Considerando el diseño transversal de nuestro estudio, que no se realizaron mediciones hormonales ni radiológicas, no podemos establecer una relación causal entre la mal nutrición por exceso y adelanto de los eventos puberales. Sin embargo, la fuerte asociación demostrada en este estudio, y en otras investigaciones similares, sugieren fuertemente una asociación entre mal nutrición por exceso y la presencia de telarquia precoz en el sexo femenino. Asimismo no podemos obtener conclusiones definitivas sobre el adelanto en la edad de la menarquía observado por primera vez en Chile, en nuestra cohorte, en parte porque el diseño del estudio permitía solo preguntar al apoderado o tutor de las niñas, lo que se hizo vía encuesta y no confirmarlo con las niñas directamente, lo cual podría producir alguna inexactitud en los datos; sin embargo, el número de casos es representativo de niñas de extracto socioeconómico medio bajo, con una elevada tasa de obesidad en la región metropolitana de Santiago de Chile, por lo que la tendencia observada debería ser real. Más aun la edad señalada representa bien lo que constatamos en la práctica clínica diaria en niñas obesas.

Además nuestro estudio constata un adelanto en la edad de menarquía, hecho importante considerando que se obtiene

de una población representativa de escolares chilenos de nivel socioeconómico medio-bajo. Nuevos estudios en distintas regiones del país serán necesarios para fortalecer aun más estos resultados.

La obesidad constituye una condición fácil de identificar, potencialmente prevenible y tratable. Los hallazgos de este y otros estudios, aportan un fuerte argumento para implementar medidas que prevengan esta condición a una temprana edad.

### Agradecimientos

*Estamos en deuda con nuestros pacientes y sus familiares, quienes colaboraron activamente para que este manuscrito pudiera ser escrito.*

### Referencias

- Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(9): 1022-1028.
- Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002; 30(3): 205-212.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, PA WB Saunders; 2003: 1115-1286.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99(4): 505-512.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2016-2017 [Documento electrónico] p. 48. Consultado en: 08/06/2018
- Lalys L, Pineau JC. Age at menarche in a group of French schoolgirls. *Pediatr Int* 2014; 56: 601-604.
- Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2014; 27(0): 47-51.
- Gavela-Pérez T., Garcés C., Navarro-Sánchez P., López Villanueva L., Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr. Obes* 2015; 10: 410-415.
- Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104(4 Pt 1): 936-41.
- Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S208-217.
- Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S167-171.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S172-191.
- Muzzo, R. Burrows, J. Cordero, I. Ramírez I. Trends in nutritional status and stature among school-age children in Chile. *Nutrition* 2004; 20: 867-872.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(1): 11-25.
- Burrows R, Leiva L, Mauricci A, et al. Características de la pubertad de niñas escolares de la Región Metropolitana. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(1): 21-25.
- Muzzo S, Burrows R, Leiva L, Zvaighaft A. Características de la pubertad de escolares de sexo masculino de diferentes niveles socioeconómicos de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(4): 240-246.
- Kuczumski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS,

## Artículo Original

- Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; (314): 1-27.
18. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
  19. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
  20. Tinggard J, Mieritz MG, Sorensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-Veje C, Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Jun; 19(3): 197-203.
  21. Díaz E. Breves observaciones sobre la aparición de la pubertad en la mujer chilena y de las predisposiciones patológicas propias del sexo. *Rev Méd Chile* 1888; 16: 289-98, 337-346.
  22. Rona R, Pereira G. Factors that influence age of menarche in girls in Santiago, Chile. *Hum Biol* 1974; 46: 33-42.
  23. Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, Avila A, Cassorla F. Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index. *Rev Med Chil* 2004; 132(7): 801-808.
  24. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982; 306(17): 1033-10345.
  25. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a Hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; 169(93): 397-399.
  26. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 213-238.
  27. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349(17): 1614-1627.
  28. Heger S, Mastronardi C, Dissen GA, Lomniczi A, Cabrera R, Roth CL, Jung H, Galimi F, Sippell W, Ojeda SR. Enhanced at puberty 1 (EAP1) is a new transcriptional regulator of the female neuroendocrine reproductive axis. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2145-2154.
  29. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene. *MKRN3*, *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-2475.
  30. Dauber A, Cunha Silva M, MacEdo DB, et al. Paternally inherited *DLK1* deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1557-1567.
  31. Tartaglia LA, Dembski M, Wang X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell* 1995; 83(7): 1263-1271.
  32. Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: A molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9(3): 117-124.
  33. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99(3): 391-395.
  34. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 26; 392(6674): 398-401.
  35. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98(6): 1277-1282.
  36. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996; 45(11): 1638-1643.
  37. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 899-905.
  38. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(10): 1085-1091.
  39. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *NEJM* 2007; 356(5): 479-485.
  40. Tiwary CM. Premature sexual development in children following the use of estrogen or placenta-containing hair products. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37(12): 733-739.
  41. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S218-230.
  42. Kalliala-Heino R, Kosunen E, Rimpelä M. Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. *J Adolesc* 2003; 26(5): 531-545.
  43. Hayward C, Killen JD, Wilson DM, Hammer LD, Litt IF, Kraemer HC et al. Psychiatric risk associated with early puberty in adolescent girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(2): 255-262.

## Modulación de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 1 y sobrepeso que participan en un programa de cambio de estilo de vida

Alejandra Cicchitti P<sup>1</sup>, Isabel Quesada<sup>2</sup>, Jimena Cejas<sup>2</sup>, Celina Bertona A<sup>1</sup>, Joaquín González V<sup>1</sup>, Walter Rosales R<sup>1</sup>, Guillermo Esteves M<sup>1</sup>, Gabriel Minuchín B<sup>1</sup>, Martín Rodríguez G<sup>3</sup> y Claudia Castro<sup>2</sup>.

### Modulation of Inflammatory and oxidative stress markers in overweight type 1 Diabetes patients participating in a lifestyle change program

**Abstract:** Introduction: Reduction in the expression of inflammatory markers and oxidative stress associated with exercise will protect against cardiovascular complications in Diabetes Mellitus (DM). Aim: The aim of this study was evaluated cardiovascular fitness (VO<sub>2</sub>Max), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP-1) and serum lipid peroxidation (TBARS) in overweight patients with Type-1 diabetes (T1DM) participating in a lifestyle-change program. Results: 20 T1DM overweight patients (43.3 ± 13.8 years), with BMI= 29.6 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup>, initial HbA1c 7.9 ± 0.91% and treated with multiple insulin injections, were included in this work. The lifestyle-change program consisted of: a) walking 10,000 steps/day, b) sequence of exercises of 24 minutes, 3-5 times/week, c) "healthy-plate" (and counting carbohydrates, and d) prandial insulin as blood-glucose levels. VO<sub>2</sub>max, HbA1c, TBARS, IL6, MCP-1 were determined before starting the lifestyle-change program. Six months of adherence later, participants showed an average number of steps of 8242 ± 1834, a significant increase in VO<sub>2</sub>max, (33.4 ± 1.3 vs 36.2 ± 1.5 ml.Kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> p= 0.008), a significant decrease in serum MCP-1 (314 ± 42 vs 235 ± 43 MFI p= 0.02), and less TBARS (3.01 ± 0.44 vs 2.12 ± 0.22 μmol/mL p= 0.015). IL-6 and HbA1c showed no significant decrease. Conclusion: Our results showed that a 6-month systemized and simple exercise plan improves cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>max), and reduces both circulating oxidative stress and inflammation markers in overweight patients with T1DM.

**Key Words:** Diabetes; Exercise; Lipid Peroxidation; Inflammation.

**Resumen:** Introducción: La reducción en la expresión de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo asociado con el ejercicio podría proteger contra las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus (DM). Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar en pacientes con DM tipo1 (DMT1) y sobrepeso, la capacidad cardiorespiratoria (VO<sub>2</sub>Max), la expresión sérica de marcadores inflamatorios (IL-6 y MCP-1) y la peroxidación lipídica sérica (TBARS), luego de participar por 6 meses de un programa de cambios de estilo de vida. Resultados: Veinte pacientes adultos (43.3 ± 13.8 años), de ambos sexos, con un Índice de Masa Corporal de 29.6 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c inicial de 7,9% ± 0,91, en tratamiento con inyecciones múltiples de insulina participaron del estudio. Se indicó: 1) caminar 10.000 pasos/día, 2) realizar en domicilio una secuencia de ejercicios de 20 minutos, 3-5 veces/semana, 3) plato saludable (consumo de 1 fruta antes de las 3 comidas principales), 4) Insulina prandial según glucemia y conteo de carbohidratos. Se registraron parámetros antropométricos, presión arterial, se determinó VO<sub>2</sub>max, y se midieron los niveles séricos de HbA1c, IL6, MCP-1 y TBARS. Luego de seis meses, los participantes alcanzaron un número promedio de pasos de 8242 ± 1834 y mostraron un aumento

1. Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.
2. Área de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Cuyo y Laboratorio de Biología Vascular, IMBECU-CONICET. Mendoza, Argentina
3. Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.

#### Correspondencia:

Claudia Castro  
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.  
Avda. Libertador 80, 5500 Mendoza, Argentina  
Teléfono: 54 261 4135000 ext 2721  
Correo: ccastro@fcm.uncu.edu.ar

Recibido: 26-06-2018  
Aceptado: 05-08-2018

## Artículo Original

significativo en  $VO_2max$ , ( $33.4 \pm 1.3$  vs  $36.2 \pm 1.5$  ml.Kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>  $p= 0.008$ ). Además, se encontró una disminución significativa de MCP-1 ( $314 \pm 42$  vs  $235 \pm 43$  MFI  $p= 0.02$ ) y TBARs ( $3.01 \pm 0.44$  vs  $2.12 \pm 0.22$   $\mu$ mol/mL  $p= 0.015$ ) en comparación con el día 0. No se observaron modificaciones en los niveles de IL-6 y HbA1c. Conclusión: Nuestros resultados demuestran que el ejercicio, implementado como un plan accesible y acompañado, es adecuado para reducir los riesgos de inflamación y estado pro-oxidativo en pacientes con DM tipo 1.

Palabras Clave: Diabetes; Ejercicio; Inflamación; Estrés Oxidativo.

### Introducción

La diabetes mellitus (DM) está estrechamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares (ECV) y los pacientes con DM tipo 1 (DMT1) tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en comparación con la población sana<sup>2</sup>. La hiperglucemia, el estrés oxidativo y la inflamación son factores claves que contribuyen a la ECV, que a su vez es más frecuente y ocurre más temprano en pacientes con diabetes que en individuos con normoglucemia<sup>3,4</sup>. La diabetes y el sobrepeso están asociados con la inflamación sistémica persistente<sup>5-8</sup> y, contrariamente a lo que ocurría con anterioridad, la prevalencia de sobrepeso en pacientes con DMT1 es ahora similar a la de la población general<sup>9</sup>. La obesidad aumenta el riesgo de comorbilidades en personas con DMT1, especialmente las enfermedades micro y macrovasculares<sup>8</sup>. Por lo tanto, son necesarias estrategias para lograr el control de peso en pacientes con DMT1.

La inflamación es mayor en pacientes con DM que en pacientes sin diabetes y, en particular, en individuos con DMT1<sup>10</sup>. Estudios recientes muestran elevaciones de proteína C reactiva (PCR) en niños con diagnóstico reciente de DMT1<sup>11</sup> y un aumento significativo en los niveles de diferentes citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF) en pacientes jóvenes con DMT1<sup>12</sup>. El papel del estrés oxidativo y la inflamación en la progresión de las complicaciones vasculares de la DM está bien establecido, y los mecanismos por los cuales la inflamación y el estrés oxidativo son mayores en personas con DMT1 se relacionan con la hiperglucemia, la hipoglucemia, la distribución alterada de la grasa y el aumento de adipocinas<sup>13-17</sup>.

El ejercicio regular reduce la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular al interferir con los mecanismos fisiopatológicos de la ECV a diferentes niveles. El estudio LOOK AHEAD, demostró una reducción significativa de CRP en personas con DM después de un año de intervención en el estilo de vida<sup>18</sup>. Si bien el ejercicio produce una respuesta inflamatoria a corto plazo, con aumento del estrés oxidativo y mayores niveles de PCR, esta breve respuesta proinflamatoria es seguida por un efecto antiinflamatorio a largo plazo<sup>19</sup>. No hay duda de que el ejercicio es necesario o, al menos, cumple un propósito funcional inmediato, pero el inconveniente central de realizar ejercicio es la mala adherencia, lo cual constituye uno de los comportamientos humanos más problemáticos<sup>20,21,22</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad cardiorespiratoria ( $VO_2max$ ), los niveles séricos de interleuquina

6 (IL-6), proteína quimioattractiva-1 de monocitos (MCP-1) y peroxidación lipídica (TBARS), en pacientes con DMT1 y sobrepeso antes y después de 6 meses de participar en un programa de cambio de estilo de vida, que incluía un plan de ejercicio simple.

### Sujetos, Material y Métodos

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de experimentación humana (Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario) y con la Declaración de Helsinki de 1964, revisada en 2013. Los pacientes que aceptaron participar en el estudio asisten al Hospital Universitario de Mendoza, Argentina y todos firmaron un consentimiento. Veinte pacientes adultos con DMT1, con un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup>, con múltiples inyecciones diarias de insulina participaron en el programa. Se excluyeron los pacientes con hipertensión no controlada (>160/100 mmHg), insuficiencia cardíaca, neuropatía diabética grave o retinopatía diabética que requieren tratamiento. En una visita inicial, se registró una evaluación clínica completa, medición de peso y altura con ropa ligera y sin calzado, circunferencia de la cintura a nivel del ombligo y mediciones de la presión arterial.

#### Programa de cambio de estilo de vida (LSCP)

Los participantes fueron invitados a participar en un simple LSCP, que consistió en: 1) caminar 10,000 pasos por día (cada participante recibió un podómetro) y realizar una serie de ejercicios aeróbicos y de fuerza, sin supervisión en el hogar, durante aproximadamente 20 minutos, 3-5 veces / semana. 2) El consumo de 1 fruta antes de las 3 comidas principales y un plato saludable que consiste en la mitad del plato con vegetales, un cuarto del plato con proteínas y un cuarto con carbohidratos, sugerido según la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). 3) Uso de insulina basal y ajuste de insulina prandial según glucemia y conteo de hidratos de carbono.

Se programaron visitas mensuales para el ajuste de la dosis y para el control clínico.

#### Medida de la capacidad cardiorespiratoria ( $VO_2max$ )

La  $VO_2max$  expresa el consumo de  $O_2$  al máximo esfuerzo. En una visita inicial,  $VO_2$  se estimó mediante Prueba de Step Test del American College Sport Medicine (ACSM) según

Heydari et al<sup>23</sup>. Después de 6 meses, la estimación se realizó nuevamente.

### Determinaciones bioquímicas

Se tomaron muestras de sangre (~10 ml) de la vena antecubital del brazo utilizando una aguja desechable de calibre 20 con un soporte Vacutainer, de los participantes sentados, después de 12 horas de ayuno. Se utilizó una alícuota de sangre completa para determinar la hemoglobina glucosilada (HbA1c), el resto se centrifugó sin anticoagulante a 3000 g durante 15 minutos, y el sobrenadante (suero) se separó en los volúmenes requeridos para cada determinación y se almacenó a -70°C hasta la realización de las determinaciones bioquímicas.

El día 0 y después de 6 meses de participar en el programa, la HbA1c se determinó mediante DCA 2000, IL-6 y MCP-1se determinaron mediante citometría de flujo utilizando el kit bead-flex de BD-Bioscience y las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) se midieron espectrofotométricamente (530 nm) después de la adición de ácido tiobarbitúrico como se describió previamente<sup>24</sup>.

### Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron utilizando GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software, CA, EE. UU) y el paquete estadístico SPSS (Versión 20.0; SPSS, Chicago, IL). Se utilizó prueba t de Student para comparar grupos con variables continuas, y la prueba de rango con signo de Wilcoxon se usó como una prueba estadística no paramétrica, cuando se compararon dos muestras relacionadas, independientemente de si los rangos de la media poblacional eran diferentes o no. El valor de p menor que 0.05 se consideró significativo.

### Resultados

Las características de los pacientes antes y después de participar en este estudio se presentan en la Tabla 1. Después

de 6 meses de iniciación del programa LSPC, los participantes alcanzaron un número promedio de pasos por mes de 8,242 ± 1,834 y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso (P= 0.83), circunferencia de la cintura (P= 0.61) y HbA1c (7.9% ± 0.9, vs 7.6% ± 0.8). Es sabido que la actividad física regular aumenta el consumo máximo de oxígeno y posteriormente, aumenta la condición física. En este estudio la capacidad cardiorrespiratoria (VOmax) mostró una mejora significativa después de 6 meses de adherencia al LSCP en todos los participantes (Figura 1).

Dado que el ejercicio físico es un importante modulador de citoquinas y quimiocinas, se determinaron marcadores inflamatorios, antes y después de los 6 meses de adherencia al programa. Se encontró que, comparado con el estado basal, el nivel de proteína quimiotáctica de monocitos soluble (MCP-1) disminuía significativamente (P<0.05), mientras que no se observó una variación estadísticamente significativa en los niveles de IL-6 (Figura 2).

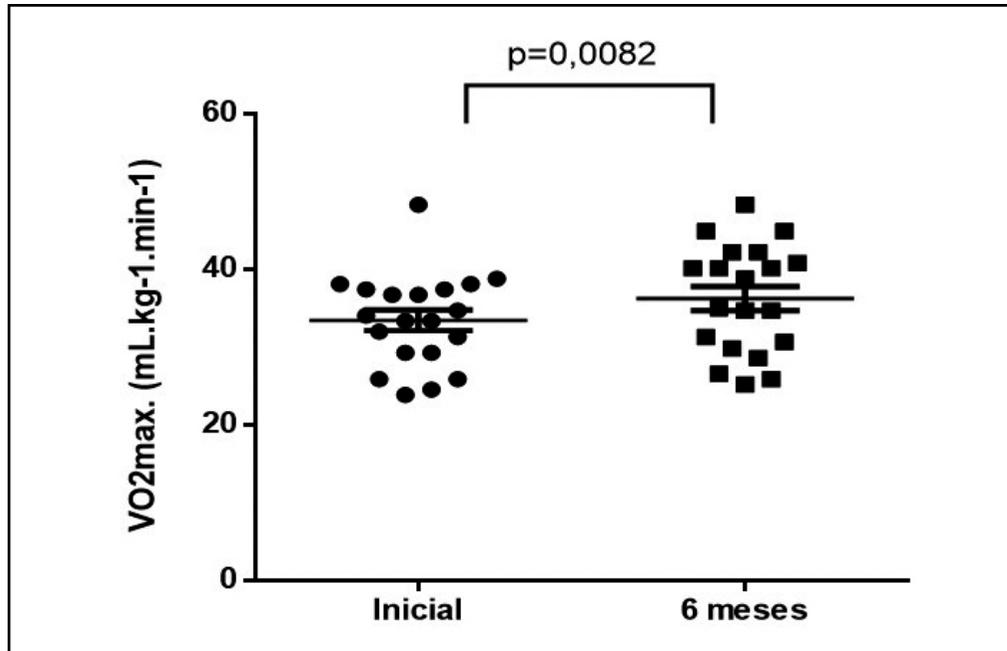
Con el fin de determinar el estrés oxidativo circulante en los participantes del estudio, se midieron los TBARS en suero, y se encontró que la peroxidación de lípidos disminuía significativamente después de 6 meses de adherencia al programa (P<0,01)(Figura 3).

El ejercicio mejora el rendimiento y los parámetros bioquímicos en promedio, sin embargo, este estudio mostró una variabilidad interindividual. Cuando se examinó el cambio de peso en la semana 24, los participantes pudieron clasificarse en dos grupos (respondedores y no respondedores) en función de su cambio de peso calculado, según lo descrito por King y col<sup>4</sup>. Los pacientes “no respondedores” (n= 9) disminuyeron ≤ 1 kg o aumentaron de peso en comparación con los participantes restantes (“respondedores”, n= 11) que disminuyeron ≥1 kg. Comparando ambos grupos, aparecieron respuestas similares, con la excepción del grupo de respondedores que muestra una mayor disminución tanto en MCP-1 como en TBARS y un mayor aumento en VO<sub>2</sub>max (Figura 4).

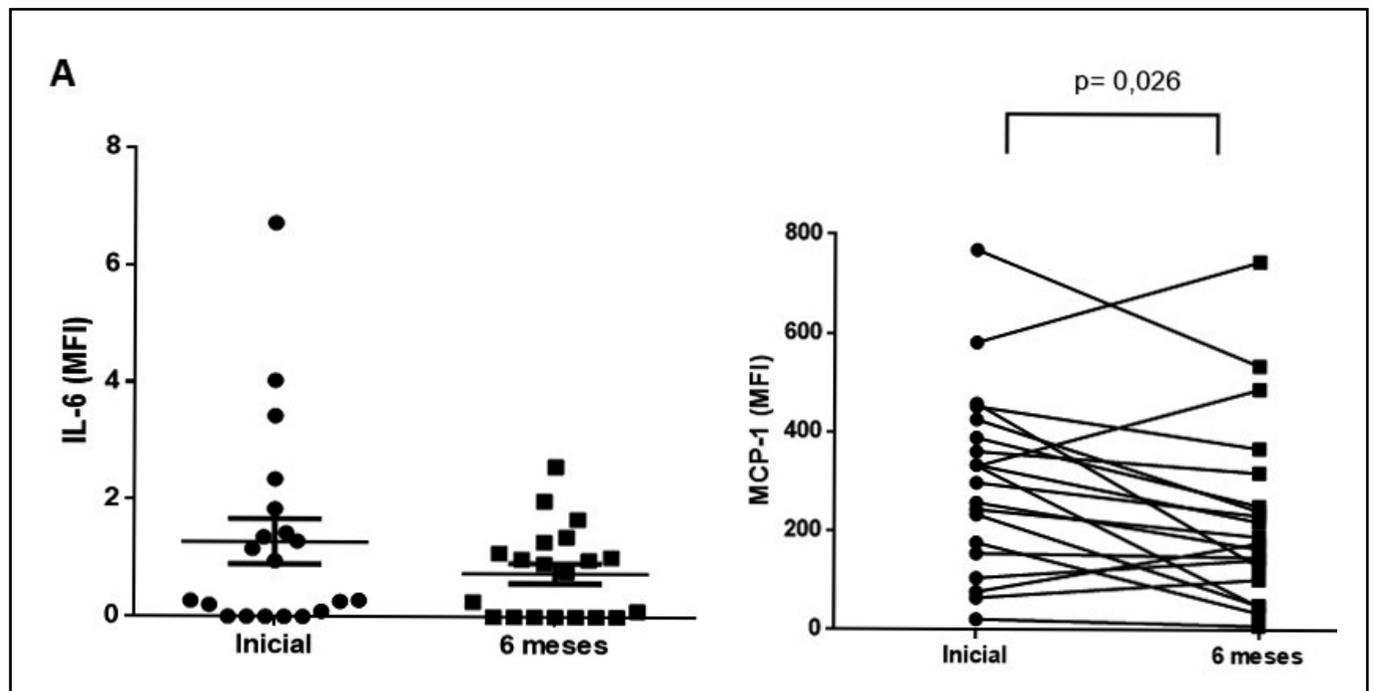
**Tabla 1:** Características clínicas, antropométricas y metabólicas de los participantes del estudio antes y después de los 6 meses de participar en el programa.

	Antes (n= 20)	Después (n= 20)	Pvalue
Años de edad	43.3 ± 13.8		
Duración de la enfermedad (años)	20.5 ± 11.5		
Género	11♂ / 9♀		
Peso (kg)	85.5 ± 2.7	84.6 ± 2.8	0.83
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29.6 ± 0.8	29.3 ± 0.8	0.77
Circunferencia de la cintura (cm)	100.4 ± 2.1	98.78 ± 2.3	0.62
Hba1c (%)	7.9 ± 0.9	7.6 ± 0.8	0.33
PA sistólica (mm HG)	127.0 ± 2.4	124.8 ± 2.67	0.54
PA diastólica (mm HG)	76.0 ± 1.9	78.1 ± 1.9	0.43
Hipertensión	3 / 20	3 / 20	
Medicación antihipertensiva	9 / 20	9 / 20	

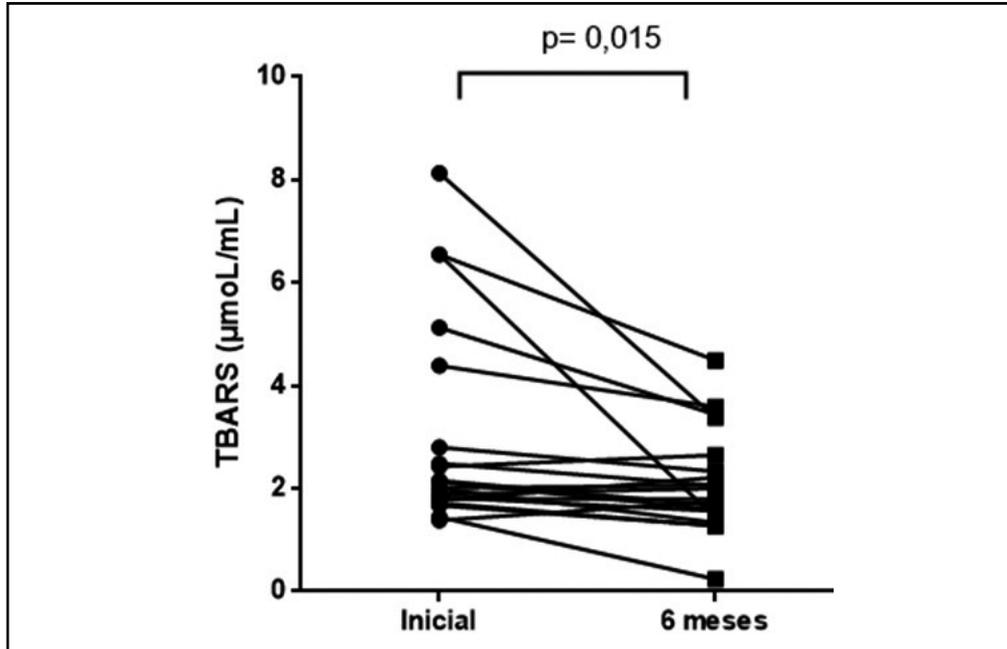
Artículo Original



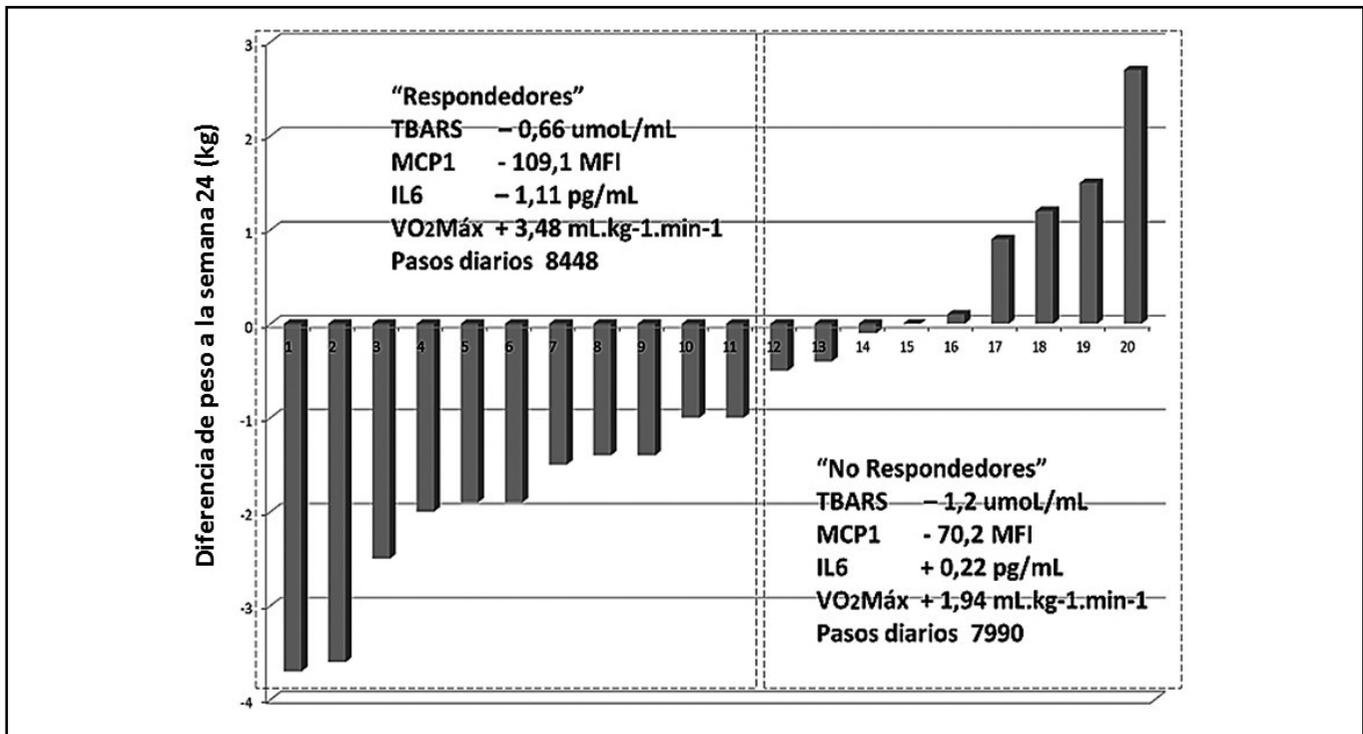
**Figura 1.** Evaluación del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>Máx) estimado por Step Test del American College of Sport Medicine. Los datos representan Promedio ± SEM. Las diferencias entre el día cero y después de 6 meses de adherencia al programa de cambios de estilo de vida se calcularon utilizando la prueba t de Student y Wilcoxon. P < 0.01 versus basal.



**Figura 2.** Determinación de los niveles séricos de A) Interleuquina-6 (IL-6); y B) proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP-1) en pacientes con DMT1 y sobrepeso. Los datos representan el promedio ± SEM de la intensidad de fluorescencia media (IMF). Las diferencias entre el día cero y después de 6 meses de adherencia al programa de cambios de estilo de vida se calcularon usando una prueba t de Student y Wilcoxon. P < 0.05 versus basal.



**Figura 3.** Determinación de los niveles plasmáticos de TBARS en pacientes con DMT1 y sobrepeso. La peroxidación lipídica se determinó mediante la cuantificación de productos reactivos con ácido tiobarbitúrico (TBARS). Los datos representan Promedio  $\pm$  SEM. Las diferencias entre el día cero y después de 6 meses de adherencia al programa de cambios de estilo de vida se calcularon usando una prueba t de Student y Wilcoxon.  $P < 0.02$  versus basal



**Figura 4.** Evaluación de la respuesta al Programa de Cambios en el Estilo de Vida de acuerdo con los cambios en el peso corporal (kg) después de 24 semanas. Los insertos muestran los cambios en la peroxidación de lípidos (TBARS); marcadores inflamatorios (MCP-1 e IL-6) y  $\text{VO}_2\text{max}$  después de 24 semanas de ejercicio supervisado en respondedores ( $n=11$ ) y no respondedores ( $n=9$ ).

## Artículo Original

### Discusión

El presente estudio evaluó los efectos de un plan de cambio de estilo de vida simple en pacientes con DMT1 y sobrepeso. Como la obesidad y la diabetes se asocian con un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo<sup>25</sup>, el estudio se centró en examinar los marcadores inflamatorios y la peroxidación lipídica sérica. El estudio EURODIAB mostró una asociación inversa en pacientes con DMT1 entre la mortalidad por todas las causas y la actividad física en ambos sexos<sup>26</sup>. Un estudio transversal con 18.028 adultos con DMT1 mostró una asociación inversa entre actividad física y HbA1c, microalbuminuria y retinopatía, y el grupo con mayor actividad física mostró un mejor perfil de factores de riesgo (presión arterial, lípidos, IMC)<sup>27</sup>. Los estudios epidemiológicos han demostrado que cada 3,5 ml/Kg<sup>-1</sup>/min-1 de aumento en el VO<sub>2</sub>max, expresado como el consumo de O<sub>2</sub> al máximo esfuerzo, se alcanza una reducción del 23% en la mortalidad por todas las causas en las poblaciones con DM<sup>28</sup>. En este estudio, después de 6 meses de adherencia al programa, la aptitud cardiorrespiratoria medida por la captación máxima de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) aumentó en todos los participantes.

En las enfermedades crónicas como la DM, las respuestas agudas y crónicas al ejercicio muestran diferentes respuestas inflamatorias, exageradas después del ejercicio agudo y una respuesta antiinflamatoria menos crónica<sup>29</sup>. Aunque la ADA considera la inflamación como uno de los principales determinantes de ECV en personas con DMT1, con igual magnitud al tabaquismo, menor magnitud con hipertensión, microalbuminuria y control glucémico, pero de mayor magnitud al colesterol LDL y al bajo HDL-colesterol<sup>30</sup>, la escasa información sobre el impacto del ejercicio regular sobre la inflamación es sorprendente.

Se ha informado que la IL-6 en plasma aumenta con el ejercicio moderado agudo y tiende a descender por debajo del valor inicial con ejercicio moderado regular, lo que indica que el ejercicio moderado regular tiene efectos beneficiosos<sup>(31)</sup>. Aquí, los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron levemente y la expresión circulante de MCP-1 se redujo significativamente después de 6 meses de ejercicio. MCP-1 participa en la patogénesis de varias enfermedades caracterizadas por el infiltrado de monocitos como la psoriasis, la artritis reumatoide y la aterosclerosis<sup>32</sup>. La MCP-1 disminuye significativamente las señales de captación de glucosa por parte del músculo, lo que le confiere un papel importante además de su participación en la inflamación<sup>33</sup>. Nuestros resultados pueden re- enfatizar el papel prominente de la quimiocina en el control de las complicaciones asociadas a la DMT1.

Existen cada vez más pruebas de que el exceso de generación de especies reactivas del oxígeno, en gran parte debido a la hiperglucemia, causa estrés oxidativo en diferentes tejidos<sup>34</sup>. El estrés oxidativo es el resultado de un aumento en la producción de radicales libres, una disminución de las defensas antioxidantes endógenas, o ambas, que conduce al daño oxidativo de las macromoléculas celulares, como los lípidos, las proteínas y el ADN<sup>35</sup>. Esta reportado que el aumento de la peroxidación lipídica en DMT1 disminuye como resultado del

tratamiento intensivo con insulina<sup>36</sup>. En este estudio, después de 6 meses de un programa de cambio de estilo de vida no complejo, los pacientes con DMT1 mostraron una disminución de los TBARS séricos en comparación con el valor inicial, lo que sugiere un efecto beneficioso de disminución de la peroxidación debido al cumplimiento del programa.

El ejercicio se promueve generalmente como un método de control de peso, pero se pueden lograr beneficios significativos para la salud incluso cuando la pérdida de peso inducida por el ejercicio es menor a la esperada. King y col. informaron que de 58 sujetos con DMT2 que participaron en un programa de ejercicios, 26 no perdieron peso o incluso aumentaron de peso. Estos 26 sujetos «no respondedores» también mostraron cambios favorables significativos en el VO<sub>2</sub>max, la circunferencia de la cintura y la presión arterial<sup>26</sup>.

Del mismo modo en nuestro estudio, los participantes que no perdieron peso también mostraron beneficios en VO<sub>2</sub>max, MCP1 y TBARS. Debería ser conveniente considerar los beneficios del ejercicio no solo por la pérdida de peso corporal sino también por la mejoría de otros marcadores.

En conclusión, los pacientes con DMT1 se benefician de un programa de ejercicios simple y acompañado que los ayuda a mejorar la capacidad cardiorrespiratoria (VO<sub>2</sub>max) y a reducir los marcadores de inflamación y la peroxidación lipídica. Además, estas mejoras pueden ocurrir independientemente de las mejoras en la glucemia, y por lo tanto, tener una glucemia bien controlada y ser sedentario no es suficiente para prevenir complicaciones/comorbilidades en pacientes con DMT1.

### Agradecimientos y fuentes de financiamiento

*Este trabajo ha sido financiado a través de los subsidios otorgados (2013-2015) por la Secretaria de Ciencia, Tecnología y Postgrado, de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.*

### Referencias

- Vaidya V, Gangan N, Sheehan J: Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2015; 15(3): 487-497.
- Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M: Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; 3(3): 198-206.
- Berezin A: Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes & metabolic syndrome* 2016; 10(2 Suppl 1): S176-183.
- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014; 130(13): 1110-1130.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010; 53(1): 10-20.
- Chillaron JJ, Benaiges D, Mane L, Pedro-Botet J, Flores Le-Roux JA. Obesity and type 1 diabetes mellitus management. *Minerva endocrinologica* 2015; 40(1): 53-60.
- Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(4): 398-404.
- Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus.

- Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity 2015; 22(4): 277-282.
9. Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, Boyko V, Tisch E, Mazor-Aronovitch K, Graf-Barel C, Landau Z, Lerner-Geva L, Frumkin Ben-David R. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2015; 31(1): 76-84.
  10. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102(18): 2180-2184.
  11. Hamad A, Qureshi HJ, Roohi N. Assessment of C-reactive proteins in recently diagnosed type-1 diabetic children as a risk marker of early atherosclerosis. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad. JAMC* 2014; 26(4): 434-436.
  12. Aravindhan V, Mohan V, Arunkumar N, Sandhya S, Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS one* 2015; 10(9): e0137618.
  13. Boizel R, Bruttman G, Benhamou PY, Halimi S, Stanke-Labesque F. Regulation of oxidative stress and inflammation by glycaemic control: evidence for reversible activation of the 5-lipoxygenase pathway in type 1, but not in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(9): 2068-2070.
  14. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, Esposito K, Giugliano D, Genovese S. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36(8): 2346-2350.
  15. Das P, Biswas S, Mukherjee S, Bandyopadhyay SK. Association of Oxidative Stress and Obesity with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Mymensingh Med J* 2016; 25(1): 148-152.
  16. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus. The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 2016; 30(4): 738-745.
  17. Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. *Experimental diabetes research* 2012; 2012: 683-680.
  18. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, Kriska AM, Schwenke DC, Tracy RP, Pi-Sunyer FX, Ballantyne CM, Look ARG. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: From the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes care* 2010; 33(11): 2297-2303.
  19. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(10): 1563-1569.
  20. Carpenter R, Gilleland D. Impact of an exercise program on adherence and fitness indicators. *Appl Nurs Res* 2016; 30: 184-186.
  21. Lee HH, Emerson JA, Williams DM. The Exercise-Affect-Adherence Pathway: An Evolutionary Perspective. *Front Psychol* 2016; 7: 1285.
  22. Morgan F, Battersby A, Weightman AL, Searchfield L, Turley R, Morgan H, Jagroo J, Ellis S. Adherence to exercise referral schemes by participants - what do providers and commissioners need to know? A systematic review of barriers and facilitators. *BMC Public Health* 2016; 16: 227.
  23. Heydari P, Varmazyar S, Nikpey A, Variani AS, Jafarvand M. Step Test: A method for evaluating maximum oxygen consumption to determine the ability kind of work among students of medical emergencies. *Electronic physician* 2017; 9(3): 4020-4026.
  24. Theodorou AA, Nikolaidis MG, Paschalis V, Sakellariou GK, Fatouros IG, Koutedakis Y, Jamurtas AZ. Comparison between glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and normal individuals after eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 2010; 42(6): 1113-1121.
  25. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports medicine* 2001; 31(2): 115-144.
  26. King NA, Hopkins M, Caudwell P, Stubbs RJ, Blundell JE. Beneficial effects of exercise: shifting the focus from body weight to other markers of health. *Br J Sports Med* 2009; 43(12): 924-927.
  27. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Stamatakis E. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013; 56(1): 82-91.
  28. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, Melmer A, Steinaecker JM, Holl RW, Initiative DPV. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes care* 2015; 38(8): 1536-1543.
  29. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132(8): 605-611.
  30. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: A systematic review. *Exerc Immunol Rev* 2009; 15: 6-41.
  31. Ambarish V, Chandrashekar S, Suresh KP. Moderate regular exercises reduce inflammatory response for physical stress. *Indian journal of physiology and pharmacology* 2012; 56(1): 7-14.
  32. Xia M, Sui Z. Recent developments in CCR2 antagonists. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(3): 295-303.
  33. Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology* 2006; 147(5): 2458-2467.
  34. Fiorentino TV, Prioleta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design* 2013; 19(32): 5695-5703.
  35. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et biophysica acta* 2014; 1840(9): 2709-2729.
  36. Wang X, Tao L, Hai CX. Redox-regulating role of insulin: The essence of insulin effect. *Molecular and cellular endocrinology* 2012; 349(2): 111-127.

## Artículo Original

# Actualización en el manejo del Síndrome de Turner en niñas y adolescentes. Revisión de la Literatura e Incorporación de Recomendaciones de las nuevas Guías Clínicas

Carola Goecke H.<sup>1</sup>, Hernán García B.<sup>1</sup>

## Update on the management of Turner Syndrome in girls and adolescents. Review of the Literature and Incorporation of Recommendations of the new Clinical Guidelines

**Abstract:** Turner syndrome (TS) is a common disorder (1/2.000 women) that affects multiple organs at different stages of life and needs a multidisciplinary approach. It can be present in women of all ethnicities and is caused by a monosomy of the X chromosome that causes a haploinsufficiency of certain genes. Its main features consist of specific but variable physical characteristics, congenital heart defects, renal anomalies, middle and inner ear diseases, skeletal alterations, and from the endocrinological point of view, short stature and ovarian insufficiency. Given the comorbidities associated with TS, it has been estimated that they have an increased risk of mortality (up to 3 times more) and a reduction in life expectancy of approximately 13 years. Depending on the genotype, the abnormalities can become very subtle, in these cases the diagnosis is late, when the adolescent consults, for example, for primary amenorrhea or an adult woman for infertility. Once the diagnosis is confirmed by a karyotype, these patients must remain in pediatric control in a continuous way to investigate associated pathologies in a timely manner, with periodic evaluations by specialists, such as otolaryngologists, cardiologists, neurologists and endocrinologists, among others. Numerous advances in the care of these patients gave rise to new guidelines published in 2017. In this article we will comment on the main conditions associated with TS and its specific etiology, we will mention what is relevant regarding the genotype-phenotype relationship in this syndrome and we will discuss the fundamental aspects of the control of the TS patient, with emphasis on the treatment of short stature and ovarian insufficiency, as well as the cardiovascular aspects and those related to fertility.

**Key words:** Turner Syndrome; Gonadal Dysgenesis; Sex Chromosome Disorders of Sex Development.

**Resumen:** El Síndrome de Turner (ST) es una patología frecuente (1/2.000 mujeres) que afecta múltiples órganos en distintas etapas de la vida y necesita un enfoque multidisciplinario. Se produce por una monosomía del cromosoma X que provoca una haploinsuficiencia de determinados genes. Sus características principales consisten en un fenotipo característico pero variable, con presencia de cardiopatías congénitas, anomalías renales, enfermedades del oído medio e interno, alteraciones esqueléticas, y del punto de vista endocrinológico, talla baja e insuficiencia ovárica. Dadas las comorbilidades asociadas al ST, principalmente cardiovasculares (CV), presentan mayor mortalidad con respecto a la población general (hasta 3 veces más). Dependiendo del genotipo, las anomalías pueden llegar a ser muy sutiles, realizándose en estos casos el diagnóstico en forma tardía, cuando la adolescente consulte, por ejemplo, por amenorrea primaria o una mujer adulta por infertilidad. Una vez confirmado el diagnóstico mediante un cariotipo, estas pacientes deben permanecer en control endocrinológico pediátrico en forma continua hasta la transición hacia adultos, con el fin de pesquisar patologías asociadas en forma oportuna. Por ello requieren evaluaciones periódicas por especialistas, tales como otorrinolaringólogos, cardiólogos, neuropsiquiatras,

1. Unidad de Endocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago-Chile.

### Correspondencia

Carola Goecke Hochberger  
Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina, División de Pediatría.  
Diagonal Paraguay #362, 8vo piso, Santiago. Código Postal: 8330074.  
Teléfono (56-2) 2354 3402.  
Fax: 56-226384307  
Correo: cmgoecke@uc.cl

Recibido: 07-05-2018  
Aceptado: 08-08-2018

Los autores afirman que no recibieron apoyo financiero alguno para la elaboración de este manuscrito.

entre otros. Numerosos avances en el cuidado de estas pacientes, dieron origen a nuevas guías publicadas el 2017. En este artículo comentaremos sobre las principales condiciones asociadas al ST y su etiología específica, mencionaremos lo relevante respecto a la relación genotipo-fenotipo en este síndrome y discutiremos los aspectos fundamentales del control de la paciente con ST, haciendo énfasis en el tratamiento de la talla baja y la insuficiencia ovárica, así como los aspectos CV y los relacionados a fertilidad.

**Palabras clave:** Síndrome de Turner; Disgenesia gonadal; Desorden del Desarrollo Sexual Cromosómico.

## Introducción

El síndrome de Turner (ST) es uno de los desórdenes genéticos más frecuentes, con una incidencia de 1/2.000 recién nacidos (RN) vivos de sexo femenino<sup>1</sup>. La primera descripción de una niña con estigmas físicos característicos de ST (Figura 1) fue realizada en 1930 por el pediatra alemán Otto Ullrich<sup>2</sup>; ocho años después el endocrinólogo estadounidense Henry Turner publicó un artículo sobre siete mujeres portadoras de talla baja, cuello alado e infantilismo sexual<sup>3</sup>. Es una patología multisistémica causada por una anomalía cromosómica determinada por la alteración numérica o estructural del cromosoma X<sup>4</sup>. Desde el punto de vista endocrinológico, representa una causa importante de talla baja e insuficiencia ovárica en mujeres<sup>5</sup>.

Dentro de los signos clínicos se encuentran el tórax ancho (“en escudo”), cúbito valgo y teletelia, entre otros (Tabla 1). Además de los elementos fenotípicos característicos del examen físico, las manifestaciones incluyen insuficiencia ovárica, pérdida auditiva precoz, defectos cardíacos (coartación aórtica y defectos ventriculares septales), alteraciones renales (agenesia unilateral, duplicación uretral, riñón en herradura), desarrollo neurocognitivo particular y mayor incidencia de enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo y enfermedad celíaca<sup>6</sup>.

El ST se caracteriza por una alta variabilidad fenotípica, fluctuando desde la forma clásica hasta pacientes que son prácticamente indistinguibles de la población general<sup>7</sup>.

Cabe destacar que las pacientes con ST tienen mayor riesgo de mortalidad que la población general, y su expectativa de vida se reduciría en aproximadamente 13 años, principalmente por enfermedad CV<sup>8</sup>.

Para la escritura del presente manuscrito han sido revisadas las bases de datos PubMed, UpToDate e ISI web of Knowledge, utilizando la palabra clave: Síndrome de Turner. Los criterios de inclusión fueron artículos relacionados con el tema y la selección se basó en títulos y/o abstracts, disponibilidad de artículos completos y publicaciones en español o inglés. Los



**Figura 1.** Paciente con ST, descrita originalmente por Otto Ullrich (extraído con autorización de Eur J Pediatr. 1930; 49: 271-276).

**Tabla 1.** Características clínicas del ST.

Características Clínicas	Frecuencia (%)
Talla Baja	98
Falla Gonadal	95
Micrognatia	60
Cúbito Valgo	47
Implantación baja del cabello	42
Cuello Corto	40
Paladar Ojival	38
4° Metacarpiano Corto	37
Nevos Múltiples	25
Cuello Alado	25
Linfedema de Manos y Pies	22
Displasia Ungueal	13
Escoliosis	11
Deformidad de Madelung	7

## Artículo Original

que no cumplieron los criterios mencionados fueron excluidos. Se encontraron 102 artículos. De éstos, 13 fueron seleccionados y 89 excluidos. Las referencias de los artículos incluidos también fueron evaluadas para identificar estudios relevantes no detectados por la búsqueda electrónica.

### Bases genéticas del fenotipo

El diagnóstico se confirma mediante el análisis del cariotipo, a través de la identificación de la constitución de los cromosomas. La etiología del ST fue dilucidada en 1959, cuando C.E. Ford describió su base genética<sup>9</sup>. La ausencia parcial o total del cromosoma X se produce por una incompleta disyunción en la gametogénesis<sup>10</sup>.

Un 50% de los casos de ST corresponde a una monosomía del cromosoma X (45X), que manifiesta el fenotipo más alterado<sup>11</sup>. Un 30% corresponde a mosaicos 45X/46XX, de fenotipo más leve. La presencia del cromosoma Y otorga un 10% de riesgo de desarrollar gonadoblastoma<sup>8</sup>, por lo que debe ser investigado usando métodos específicos, como PCR en tiempo real; si se confirma, se recomienda la gonadectomía profiláctica<sup>6</sup>. En un 20% de los casos se presentan ambos cromosomas X, pero uno de ellos está incompleto o alterado: bien en forma de isocromosomas, cromosoma X en anillo o deleciones<sup>11</sup>.

Se excluyen del diagnóstico de ST individuos 45X/46XY con fenotipo masculino y mujeres con deleciones distales del brazo corto del cromosoma X, donde reside el gen SHOX (Short Stature Homeobox-containing gene on the X chromosome), las cuales pueden presentar manifestaciones esqueléticas y talla baja, pero no alteraciones CV ni infertilidad. Tampoco deben considerarse como ST deleciones distales al Xq24, las cuales producen amenorrea secundaria sin talla baja ni fenotipo característico del ST<sup>6</sup>.

La monosomía X es la que presenta mayor riesgo de malformaciones cardíacas y renales. Hasta un 40% de los

mosaicos 46XX/45X pueden iniciar pubertad espontáneamente y permanecer con ovulaciones regulares durante un tiempo variable pero breve antes de desarrollar falla gonadal<sup>12</sup>. El isocromosoma Xq se asocia a enfermedades autoinmunes e hipoacusia<sup>13</sup>, mientras que las pacientes portadoras de cromosomas X en anillo son más propensas a presentar trastornos psicológicos y/o cognitivos<sup>8</sup> (Tabla 2).

La haploinsuficiencia del gen SHOX localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.3) es en gran parte responsable de la baja estatura de las pacientes con ST<sup>14</sup>. Entre los hallazgos fenotípicos de la deficiencia o alteración del gen SHOX se encuentran la deformidad de Madelung de la muñeca y el arqueamiento de los huesos del antebrazo y de la tibia<sup>15</sup>.

Se ha implicado tres genes que intervienen en la falla gonadal en estas pacientes: BMP15 (bone morphogenetic protein 15) ubicado en el brazo corto del cromosoma X, y los genes FMR1 y FMR2 (fragile X mental retardation), ubicados en el brazo largo<sup>5</sup>.

Respecto a los defectos cardíacos, estudios genéticos han ligado las malformaciones aórticas al Xp11.4 (y gen homólogo presente en el cromosoma Y)<sup>16</sup>.

Hoy se conoce que de los embriones 45X, un 99% se aborta y sólo un 1% sobrevive. De los abortos del primer trimestre, el ST es responsable del 10% de ellos<sup>17</sup>.

El diagnóstico se efectúa en 30% de los casos antes del primer año de vida, 48% durante la niñez (1-12 años), y 22% durante la adolescencia (>12 años)<sup>18</sup>. Se ha propuesto que los sujetos 45X que sobreviven deben poseer algunas líneas celulares normales en algunos tejidos<sup>6</sup>.

### Diagnóstico y screening prenatal

La ultrasonografía juega un importante rol en sospechar el ST *in utero*. La translucencia nucal aumentada (compartida con el Síndrome de Down y otras cromosomopatías), la presencia de higroma quístico, coartación aórtica o defectos cardíacos

Tabla 2. Correlación genotipo-fenotipo.

Cariotipo	Frecuencia (%)	Fenotipo
45, X	48	Fenotipo más severo. Alta incidencia de anomalías estructurales cardíacas y renales
46, XI (Xq)	18	Anomalías estructurales poco comunes. Riesgo aumentado de autoinmunidad, especialmente tiroiditis y enfermedad inflamatoria intestinal, e hipoacusia
45,X/46,XX	11	Fenotipo más leve. Mayor talla promedio. Pubertad espontánea hasta en un 40%
46,Xr(X)	10	Reglas espontáneas en 33%. Anomalías congénitas poco comunes. Discapacidad intelectual si cromosoma en anillo.
45,X/46,XY	6	Mayor riesgo de gonadoblastoma
45,X/46,X,idic(Y)		Mayor riesgo de gonadoblastoma
46,XXp-	1.5	Fenotipo similar a 45,X
46,XXq-	3	Fenotipo variable
OTRO	1.5	

izquierdos, polihidroamnios y retardo del crecimiento intrauterino son característicos de ST. Independientemente de los hallazgos, el diagnóstico debe confirmarse con un cariotipo al nacer<sup>6</sup>.

El tamizaje prenatal se recomienda dada la alta frecuencia del ST y a que los tratamientos de las variadas patologías de estas pacientes podrían anticiparse. El cariotipo (*gold standard* actual) ofrece limitaciones importantes, tales como su costo y la demora en obtener resultados. Recientemente, se ha publicado que la PCR en tiempo real es un examen rápido y ofrece una adecuada relación costo/beneficio<sup>6</sup>.

### Desarrollo cognitivo

Las pacientes con ST poseen en general inteligencia normal, aunque algunas niñas pueden presentar cierta discapacidad intelectual, especialmente las que poseen cromosoma X en anillo. En general, las pacientes con ST tienen mayor tendencia a presentar déficits en las áreas no verbales: visuo-espacial, aritmética, ejecutiva y social; y tienen mayor incidencia de trastorno por déficit atencional e hiperactividad<sup>19</sup>. En cambio, presentan un mejor desempeño promedio en lenguaje tanto expresivo como receptivo<sup>6</sup> lo que compensaría otras deficiencias. Las últimas guías recomiendan una evaluación neuropsicológica precoz con derivación al especialista respectivo.

Dentro de las hipótesis que explican estas diferencias, se postula que la haploinsuficiencia de uno o más genes del cromosoma X podría ser la responsable. Se ha reportado que el cromosoma X materno ejercería un rol protector sobre el coeficiente intelectual global, pero la evidencia actual no es concluyente<sup>6</sup>. Desde el punto de vista neuroanatómico, se ha encontrado que las pacientes con ST presentan un volumen aberrante de sustancia gris en la corteza parieto-occipital, orbito-frontal y temporal superior en comparación con mujeres controles<sup>20</sup>.

La terapia hormonal de reemplazo (THR) puede ejercer un efecto positivo sobre algunos de estos déficits. Se ha observado que el uso de estrógenos mejora la actividad motora fina, la memoria verbal y de trabajo, componentes considerados como estrógeno-dependientes; mientras que la terapia con andrógenos como oxandrolona, puede tener un efecto positivo sobre la capacidad de atención, visualización, autopercepción y memoria<sup>21</sup>.

### Defectos cardíacos

Como ya se mencionó anteriormente, las enfermedades CV son el problema de salud más serio que presentan las mujeres con ST. Su mayor morbimortalidad se debe a las malformaciones cardíacas, anomalías renales e hipertensión arterial –HTA presente en 30% y 50% de las adolescentes y adultas con ST, respectivamente–<sup>11</sup>, lo que aumenta la probabilidad de dilatación y disección aórtica<sup>5</sup>.

Dentro de las malformaciones cardíacas más comunes están la dilatación aórtica (40%), la válvula aórtica bicúspide (hasta un 30%), y la coartación aórtica (17%)<sup>22</sup>. El hallazgo de válvula aórtica bicúspide en una mujer es suficientemente específico como para derivarla para pesquisa de ST<sup>6</sup>. La disección aórtica es 6 veces más frecuente, con una incidencia

de 5/100.000 adolescentes y 50/100.000 mujeres mayores de 40 años; y es la principal causa de mortalidad en todas las edades, especialmente durante el embarazo<sup>(23)</sup>.

Se recomienda que todas las niñas y adolescentes con ST sean derivadas precozmente a cardiólogo para evaluación. Ésta debe incluir medición de presión arterial (PA) en manos y pies, un ECG en reposo y ecocardiograma, midiendo con este último el diámetro de la aorta ascendente (complementar en adolescentes -apenas puedan colaborar para su realización- con una resonancia magnética de la raíz de la aorta, para pesquisa e información adicional de anomalías del arco aórtico y la aorta ascendente)<sup>(24)</sup> (Figura 2). Existe un parámetro denominado “ascending aorta size index” (ASI) que se utiliza en mayores de 16 años (antes de los 16 se utiliza el “TS-specific Z-score of the aorta”). Con ASI normal, en pacientes ST sin coartación aórtica, aorta bicúspide o HTA (los que implican el mayor riesgo), debería repetirse su medición cada 5 años. Si sus valores fluctúan entre 2 y 2.3 mm, estaría permitida la práctica de deportes de intensidad baja y moderada. Entre 2.3 y 2.5 mm se considera de riesgo alto, por lo que se desaconseja cualquier deporte competitivo. Sobre 2.5 mm, debe considerarse cirugía<sup>(6)</sup>. Debe medirse la PA en cada control médico, ya que la HTA puede comenzar en la niñez, y a pesar de que hay evidencia limitada respecto a su uso, cada vez se está empleando más el monitoreo ambulatorio continuo de PA (Holter), que puede detectar casos de “HTA del delantal blanco” o pérdida del descenso fisiológico de PA durante la noche<sup>(23)</sup>. Las guías recientes recomiendan el inicio precoz y agresivo de tratamiento antihipertensivo, con betabloqueadores y/o antagonistas del receptor de angiotensina II<sup>(6)</sup>.

### Aspectos Otorrinolaringológicos

Las pacientes con ST presentan enfermedades del oído medio e hipoacusia con mayor frecuencia que la población general, y éstos comienzan en la primera década de la vida.

Entre un 50 y un 60% de las pacientes con ST tienen historia de otitis media aguda recurrente (OMR)<sup>(25)</sup>. Se ha reportado 10-47% de hipoacusia de conducción, y ya 11% presenta hipoacusia neurosensorial (HNS) entre los 11 y 20 años, aumentado esta última su prevalencia con la edad. Los casos de hipoacusia de conducción se relacionan con los episodios de OMR, mientras que la HNS se relacionaría posiblemente con escasos niveles circulantes de estrógenos y la presencia del cromosoma X paterno<sup>(26)</sup>.

Desde el punto de vista anatómico, estas pacientes presentan orejas de implantación baja, pabellones auriculares rotados, hipoplasia de los vasos linfáticos, ostium timpánico anormal, hipotonía del músculo tensor del velo del paladar y braquicefalia con paladar ojival, que provocan una horizontalización anormal de la trompa y posible disfunción palatina. En el oído interno, presentan una menor cantidad de células sensoriales cocleares al nacer, provocado una disfunción a este nivel<sup>(26)</sup>. Dentro de las alteraciones palatinas, se describen crestas palatinas laterales prominentes y fisura palatina en 2% de los casos<sup>(27)</sup>.

Tanto las deformidades del pabellón auricular como los episodios de OMR son más frecuentes en las pacientes

Artículo Original

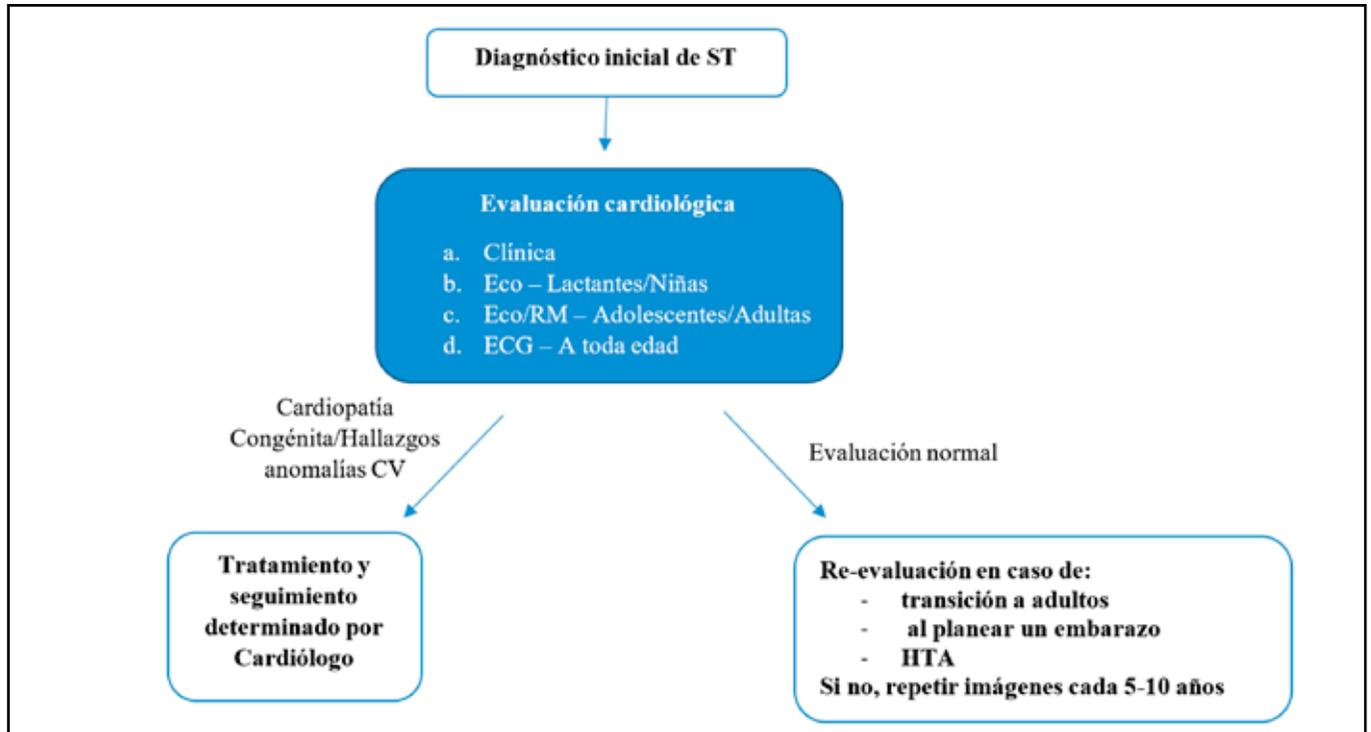


Figura 2. Evaluación cardiológica en ST. Adaptado de *Pediatr Rev.* 2008; 29(7): 219-227

portadoras de monosomía X que en pacientes con mosaicos o cromosomas X parciales con deleciones menores<sup>27</sup>.

Respecto al control y seguimiento de patologías del ámbito otorrinolaringológico, se recomienda iniciar el tamizaje con Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral al nacimiento, luego audiometrías a los 6, 12 y 36 meses. En cada control pediátrico debe realizarse otoscopia y preguntar dirigidamente por hipoacusia. Las guías actuales recomiendan realizar audiometrías cada 5 años por toda la vida<sup>6</sup>. Las otitis deben tratarse en forma precoz y agresiva. En caso de otitis media aguda recurrente u otitis con efusión persistentes (> 3 meses) debe derivarse a ORL<sup>28</sup>.

**Talla baja y tratamiento**

La talla baja es uno de los rasgos más constantes dentro del síndrome, afectando prácticamente al 100% de estas pacientes. Desde el nacimiento, estas pacientes ya presentan una longitud 2-3 cm inferior a la talla promedio de RN sanos. La velocidad de crecimiento (VC) se enlentece en los tres primeros años de vida y se mantiene lenta durante la niñez, sumado a la ausencia de estirón puberal provocado por la falta de hormonas sexuales<sup>5</sup>. Así, la talla final en pacientes sin terapia hormonal se estima en torno a 142 cm, aproximadamente 20 cm inferior a lo normal<sup>11</sup>. Un estudio chileno publicado el año 2002 que evaluó a 83 pacientes con ST sin tratamiento con hormona de crecimiento (HC), mostró que la longitud de

nacimiento era de 46.8 cm y la altura final, fue de 138 ± 7 cm<sup>29</sup>.

La secreción de HC es habitualmente normal en estas pacientes, y sólo debiera hacerse un test de estimulación de HC en caso de que el crecimiento sea claramente anormal en relación a lo esperado, evaluado mediante las curvas de crecimiento específicas para ST<sup>24</sup> (Figura 3). El uso de HC está aprobado tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU como por la European Medicines Agency (EMA), y la dosis recomendada a utilizar es de 53 ug/kg/d según las guías norteamericanas<sup>27</sup>, y 45 – 50 ug/kg/d según las guías europeas<sup>6</sup> (casi dos veces mayor que en casos de deficiencia de HC), con monitorización de niveles de IGF1 y del metabolismo glucídico<sup>30</sup>. No hay consenso respecto al momento exacto en el que debiera iniciarse el tratamiento con HC. Actualmente se recomienda que el tratamiento se inicie cuando se comprometa la VC y se confirme talla baja, entre los 4 y 6 años de edad según las guías<sup>6</sup>. Existen estudios que concluyen que iniciando el tratamiento entre los 2 y 4 años de edad se alcanzaría una talla adulta dentro de la talla objetivo familiar, sin embargo, estos estudios no llegan a talla final, sino sólo proyección de talla<sup>31</sup>. Sólo cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado la eficacia del tratamiento con HC, con incrementos de talla entre 5 a 8 cm luego de 5-7 años de tratamiento<sup>31,32</sup>; pero sólo uno presentó resultados de talla final, con ganancia de 7,2 cm iniciando la terapia a los 9.6 ± 2.6 años<sup>33</sup>. De acuerdo a esto, una ganancia de 1 cm/año

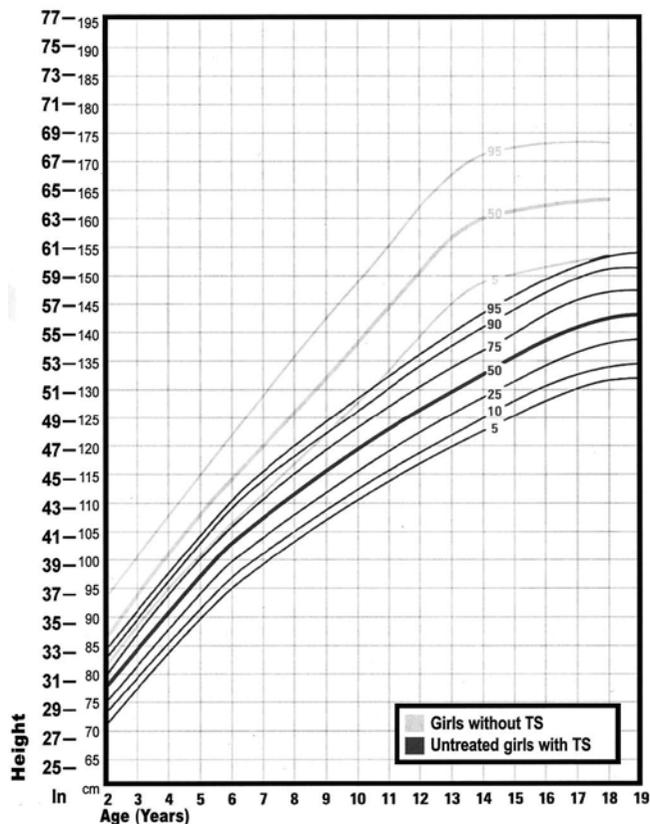


Figura 3. Curva de crecimiento para niñas con ST. (extraída con autorización de Turner Society Syndrome of the US, desde Pediatrics 2003; 111(3): 692-702.

puede estimarse como adecuada<sup>6</sup>. Los factores predictores de mayor talla final adulta incluyen: talla alta relativa a inicio de la terapia, mayor talla parental, menor edad al inicio de la terapia, mayor duración de la terapia y dosis de HC<sup>24</sup>.

En niñas cuyo diagnóstico ocurrió sobre los 9 años o en aquellas con talla baja extrema, se puede considerar el uso de dosis mayores de HC (hasta 68 ug/kg/día) y/o la adición de un esteroide anabólico no aromatizable como la oxandrolona. Éste debiera usarse a una dosis  $\leq 0.05$  mg/kg/d (dosis mayores pueden inducir virilización), monitorizando enzimas hepáticas. El tratamiento debiera continuarse hasta que no quede potencial de crecimiento (edad ósea  $\geq 14$  años y VC  $< 1$  cm/año)<sup>24</sup>.

Otro factor que influye en la talla final adulta, es la edad a la que se inicie la inducción puberal. Normalmente la terapia con estrógenos se inicia a los 12 años, pero recientemente se ha demostrado que la combinación de HC con dosis muy bajas de estrógenos en la niñez podría mejorar el crecimiento y otorgar otros beneficios potenciales<sup>34</sup> como se comentará a continuación.

### Introducción precoz estrógenos

Si bien aproximadamente el 25% de las niñas con ST

puede alcanzar cierto grado de desarrollo puberal<sup>24</sup>, el 90% requerirá en algún momento THR para el inicio, progresión y mantención de los signos puberales. Como en cualquier paciente con hipogonadismo, el momento, la dosis y la forma de administración de la THR debiese ser lo más parecido posible al proceso fisiológico.

El consenso internacional aún es iniciar la THR a los 11 - 12 años, si no hay pubertad espontánea y los niveles de FSH están elevados<sup>35</sup>. Como se mencionó anteriormente, algunos trabajos han demostrado que el uso de estrógenos antes de los 12 años puede tener efectos beneficiosos. En el ECA y doble ciego de Ross y cols. del año 2011, se demostró que la administración oral de etinilestradiol desde los 5 años de edad (25 ng/kg de los 5 a 8 años y 50 ng/kg de los 8 a los 12 años) asociado a HC provocaba un aumento en la talla final adulta de 0.32 DE (2.1 cm) en comparación con HC sola, además de beneficios en cognición, percepción personal, velocidad de procesamiento no verbal, desempeño motor y memoria<sup>34</sup>. Otro efecto beneficioso del uso de dosis muy bajas de estrógenos durante la niñez fue publicado por Quigley y cols. 3 años después, demostrando en forma significativa un inicio más precoz de la telarquía, mayor tamaño uterino y un tiempo de pubertad más prolongado –más similar al proceso fisiológico– en las niñas que iniciaron etinilestradiol a los 5 años, comparadas con el grupo control<sup>36</sup>. A pesar de ello, las guías 2017 sugieren no usar en forma rutinaria dosis bajas de E2 en niñas prepuberales dado la falta de evidencia respecto a la seguridad a largo plazo<sup>6</sup>.

La inducción de la pubertad se inicia mediante la administración de estrógenos –el fármaco recomendado en la guía del Grupo de Estudio sobre Síndrome de Turner<sup>24</sup> es el 17  $\beta$  estradiol– a dosis bajas (1/8 o 1/10 de la dosis de adulto) con aumentos progresivos por un periodo de 2 - 4 años hasta alcanzar la dosis de adulto. El año 2011 Menéndez y cols. publicaron un artículo con los esquemas más frecuentemente usados y los tipos de estrógenos disponibles en Chile<sup>37</sup>. El fármaco más usado en nuestro país es el 17 $\beta$  estradiol en presentación oral (Primaquin), sin embargo, cada vez más se está implementado el uso de parches transdérmicos, ya que ofrecen un método de administración más fisiológico que el oral al eliminar el primer paso hepático. Existe evidencia contradictoria respecto a los beneficios en densidad mineral ósea<sup>(35,38)</sup>, pero sí se ha observado que el uso de estrógenos transdérmicos (ETD) logra alcanzar un mayor tamaño uterino. Por otro lado, los estrógenos orales tienen un impacto más favorable en colesterol HDL y LDL, sin reportar diferencias en los niveles de triglicéridos o insulina<sup>39</sup>. En mujeres postmenopáusicas los estrógenos orales estarían asociados a un mayor riesgo tromboembólico<sup>35</sup>.

El problema radica en que en nuestro país no existen presentaciones de E2 para vía transdérmica (parches o gel) que permitan iniciar fácilmente las dosis recomendadas para inducción puberal. Habría que dividir los parches que entregan 50 ug diarios de E2 en 8 para obtener la dosis indicada, sin embargo, éstos no están confeccionados para ser cortados<sup>37</sup>. No obstante, existen publicaciones en las cuales se ha probado

## Artículo Original

la efectividad del corte de los parches, midiendo los niveles séricos de E2 alcanzados y el resultado clínico en estadíos de Tanner mamario<sup>40</sup>.

### Fertilidad y embarazo

Las guías 2017 recomiendan informar a las pacientes con ST que su probabilidad de concebir espontáneamente (si existiese), disminuye rápidamente con la edad y debería conversarse sobre las terapias de fertilidad a una edad temprana<sup>6</sup>. El embarazo en ST implica tanto riesgos fetales como maternos. Existe 3.5 veces mayor riesgo de aborto que la población general. De un estudio de 160 embarazos en ST, hubo un 58% de hijos vivos, y de éstos, 34% presentó cromosomopatías, principalmente ST o Síndrome de Down<sup>41</sup>. Otro estudio retrospectivo de 115 embarazos en pacientes con ST reportó mayor incidencia de preeclampsia (6.3 vs 3% en población general), de cesáreas (35% vs 11.8%) y menor edad gestacional y peso de nacimiento<sup>42</sup>.

Las guías actuales establecen que la opción más segura para el binomio madre-hijo (a) es la adopción, y mencionan un menor riesgo fetal con la ovodonación<sup>6</sup>.

Respecto a la criopreservación ovárica, es una opción en pacientes ST con función ovárica persistente (con o sin pubertad). Los elementos que otorgan el mejor pronóstico para obtener ovocitos son FSH < 11 mUI/ml y AMH > 2 pmol/L<sup>43</sup>. Se recomienda realizarla en adolescentes mayores de 12 años. Lamentablemente, hasta nuestro conocimiento, no se han descrito niños nacidos mediante esta técnica.

La transición de las adolescentes con ST hacia el cuidado adulto es trascendental y merece un capítulo aparte.

### Conclusiones

Este artículo da cuenta de avances en comprender y tratar los principales problemas que presentan niñas y adolescentes con ST. Hemos mejorado, pero aún queda mucho por hacer en beneficio de la salud integral de las pacientes con ST, tanto en aspectos de crecimiento físico, salud psicológica, anticipación de problemas CV y otorrinolaringológicos, y recomendaciones de fertilidad.

Considerando que en nuestro país hay en nuestro país, según entendimiento de los autores, sólo 11 centros, sólo 11 centros que cuentan con un equipo multidisciplinario capacitado para atender a pacientes con ST, sería recomendable iniciar un registro nacional único de ST, ya que en Chile no contamos con un registro de este tipo, y la experiencia adquirida, así como las posibilidades de investigación está limitada al pequeño número de casos en cada institución.

### Referencias

1. Castelo-Branco C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. *Maturitas* 2014; 79(4): 471-475.
2. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Eur J Pediatr* 1930; 49: 271-276.
3. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 279.
4. Levitsky L, O'Donnell A, Hayes F, Lin A. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol*

5. *Diabetes Obes* 2015, 22: 65-72.
6. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. En: *UpToDate*, Martin K, Hoppin A (Ed), *UpToDate*, 2016.
7. Gravholt C, Andersen N, Conway G, Dekkers O, Geffner M, Klein K, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(3): G1-G70.
8. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86: 121-125.
9. Elsheikh M, Dunger, Conway G, Wass H. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endoc Rev* 2002; 23(1): 120-140.
10. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; 4(1): 711-713.
11. Collin J. An Introduction to Turner Syndrome. *Paediatric Nursing* 2006; 18(10): 38-43.
12. Barreda AC, González I, Gracia R. Síndrome de Turner. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1: 218-227.
13. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-1813.
14. Stratakis CA, Rennert OM. Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine, and other clinical manifestations and their management. *Endocrinologist* 1994; 4: 442-453.
15. del Rey G. El gen SHOX y el crecimiento corporal: descripción, estructura y nuevas técnicas de diagnóstico. *BAG, J Basic Appl Genet* 2010; 21(2): 1-9.
16. Child C.J, Kalifa G, Jones C, Ross J, Rappold G, Quigley C, et al. Radiological Features in Patients with Short Stature Homeobox-Containing (SHOX) Gene Deficiency and Turner Syndrome before and after 2 Years of GH Treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 84 (1): 14-25.
17. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 662.
18. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 403-410.
19. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon J.P, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90: 267-268.
20. Loscalzo M. Turner Syndrome. *Pediatr Rev* 2008; 29(7): 219-227.
21. Hong D, Hoelt F, Marzelli M, Lepage J, Roeltgen D, Ross J, et al. Influence of the X-Chromosome on Neuroanatomy: Evidence from Turner and Klinefelter Syndromes. *J. Neurosci* 2014; 34(10): 3509-3516.
22. Nehama Zuckerman-Levin N, Flrova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen Replacement Therapy in Turner Syndrome: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4820-4827.
23. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012; 33(5): 677-714.
24. Turtle E.J, Sule A.A, Webb D.J, Bath L.E. Aortic dissection in children and adolescents with Turner syndrome: risk factors and management recommendations. *Arch Dis Child* 2015; 100: 662-666.
25. Bondy C.A. Turner syndrome study group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 10-25.
26. Chan K, Wang P, Lo F. Otologic and Audiologic Features of Ethnic Chinese Patients with Turner Syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012; 111(2): 94-100.
27. Alves C, Oliveira CS. Hearing loss among with Turner's syndrome: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80: 257-263.
28. Makishima T, King K, Brewer C, Zalewski C, Butman J, Bakalov V. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(11): 1564-1567.
29. Frías J, Davenport M. Health Supervision for Children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111(3): 692-702.
30. Román R, Vallejos ME, Muñoz M, Schneider R, Youlton R, Henriquez C, et al. Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. *Rev Méd Chile* 2002; 130(9): 977-984.

30. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin*

- Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487-1495.
31. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003887.
  32. Sánchez M, Muñoz A, Ferrer M, Labarta JI, Garagorri JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86(2): 81-86.
  33. Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360-3366.
  34. Ross J, Quigley C, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman J, et al. Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1230-1242.
  35. Gawlik A, Hankus M, Such K, Drosdzol-Cop A, Madej P, Borkowska M, et al. Hypogonadism and Sex Steroid Replacement Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29(6): 542-550.
  36. Quigley C, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler G, Ross J. Effects of Low-Dose Estrogen Replacement During Childhood on Pubertal Development and Gonadotropin Concentrations in Patients With Turner Syndrome: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1754-1764.
  37. Menéndez M, Rumie K, García H. Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner. *Rev Chil Pediatr* 2011; 82 (5): 433-439.
  38. Cintron D, Rodríguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin P, Murad M. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55(2): 366-375.
  39. Zaiem F, Alahdab F, Nofal A, Murad M, Javed A. Oral versus transdermal estrogen in turner syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2017 Jan 17. [Epub ahead of print]
  40. Ankarberg-Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 239-244.
  41. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecological Endocrinology.* 1998 Apr; 12(2): 83-87.
  42. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al. Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(5):409-416.
  43. Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikh M, Fried G, Keros V, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(1):74-80.

## Artículo Original

# Conocimiento sobre la diabetes mellitus tipo 2 en estudiantes universitarios: Un estudio transversal y observacional en la Universidad Anáhuac México Campus Norte en la Ciudad de México. Un estudio para evaluar el conocimiento en alumnos universitarios

Enrique Konstat-Korzenny<sup>1</sup>, Rodrigo Fonseca-Portilla<sup>1</sup>, Sore Majzner-Aronovich<sup>1</sup>, Pamela Lamas-Magallón<sup>1</sup>.

*Knowledge about type 2 Diabetes Mellitus in university students: A transversal and observational study in Anahuac University Mexico North Campus in Mexico City. A study to evaluate the knowledge of the disease in university students*

**Abstract:** *Objective: To assess the lack of knowledge about Type 2 Diabetes Mellitus in the student population of Anahuac University Mexico North Campus (UAMN). Materials and Methods: An observational, transversal study was conducted from February to April 2017. A 19-question survey based on the study by Al-Sararyra and colleagues in Jordan was applied to 300 students aged 18-25. Results: The lack of knowledge about the disease was made evident, especially its signs, symptoms and complications. The majority of students knew the risk factors of the disease. Information about the disease was obtained by the students mostly through family members or school education. Conclusion: The study shows a lack of knowledge in a high education institution about one of the most important diseases in the country. An educational intervention is necessary to increase their knowledge of the disease for students to take part in preventive measures.*

**Key words:** *Diabetes mellitus; Mexico; Public Health; University.*

**Resumen:** *Objetivo: Evaluar la falta de conocimiento sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 en una población estudiantil de alto nivel de la Universidad Anáhuac México Campus Norte (UAMN). Material y Métodos: Estudio transversal y observacional, realizado de febrero a abril de 2017. Se realizaron encuestas de 19 preguntas a 300 alumnos de 18 a 25 años, basada en el trabajo de Al-Sararyra y colaboradores en la Universidad Al-Balqa en Jordania. Resultados: Se evidenció la falta de conocimiento sobre la enfermedad, especialmente sobre signos, síntomas y complicaciones. Los mayoría de los alumnos conocía los factores predisponentes. La educación escolar y los familiares fueron las principales fuentes de información para la enfermedad. Conclusión: Se refleja la carencia de conocimiento, entre alumnos con educación básica completa y aspirando a licenciaturas, sobre una de las enfermedades más importantes a nivel internacional. Una intervención educativa es necesaria para que tengan más información sobre la enfermedad y así tomen las medidas preventivas necesarias.*

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus; México; Salud pública; Universidad.*

1. Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Campus Norte. Av. Universidad Anáhuac 46 Col. Lomas Anáhuac Huixquilucan, Estado de México 52786, México.

### Correspondencia:

Enrique Konstat-Korzenny.  
Av. Universidad Anáhuac 46, Lomas Anáhuac, 52786 Naucalpan de Juárez, Méx. México  
Teléfono: +52 56270210  
Correo: enriquekonstat@gmail.com

Fuente de apoyo económico: Los gastos del estudio y del trabajo corrieron completamente a cargo de los miembros del equipo de investigación, ninguna fuente externa contribuyó económicamente en la realización del estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Recibido: 05-052018  
Aceptado: 07-08-2018

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una compleja enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina, con la subsecuente falla compensadora por las células Beta pancreáticas,

resultando en el dato cardinal de hiperglucemia<sup>1,2</sup>.

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1980 la prevalencia mundial de la enfermedad se aproximaba a 108 millones de adultos,

mientras que en 2014, la cifra aumentó a 422 millones de adultos, estimando la prevalencia en 8.5% de la población total del mundo<sup>3</sup>. Como fue descrito en el reporte global sobre la diabetes por la OMS en 2016, la prevalencia de la enfermedad en México era del 10.4% de la población, lo que equivaldría a 13.208.000 personas<sup>4</sup>. La prevalencia de la DM2 en Chile, de acuerdo a los datos de la OMS de 2016, es del 11.4% de la población total, lo que equivaldría a 2.046.072 personas. Asimismo, se reporta en Chile una mejor disponibilidad de medicinas, tecnologías básicas y procedimientos relacionados a la DM2 en el sector público de atención médica<sup>5</sup>.

Con respecto a los costos que esta enfermedad representa, Rodríguez-Bolaños y colegas reportaron que los pacientes con DM2 representan un costo por \$452,064,988 usd (281.478.171.921,43 clp) al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la institución de salud pública más importante del país<sup>6</sup>.

### Prevención de la diabetes

El término prediabetes ha causado revuelo en el ámbito médico, puesto que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce la existencia de esta etapa, mientras que la OMS la rechaza<sup>7,8</sup>.

De acuerdo a la ADA, los criterios de prediabetes se cumplen con valores de glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL, niveles de glucosa entre 140-200 mg/dL posterior a una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT), y valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5.7% and 6.4%<sup>7</sup>. Esta es una etapa en la que la progresión hacia DM2 puede ser revertida.

Existen numerosos estudios y ensayos clínicos que han realizado intervenciones en esta etapa mediante educación sobre la enfermedad, cambios al estilo de vida, modificaciones dietéticas y regímenes de actividad física<sup>9,10,11</sup>.

En cuanto a la intervención educativa, Davies y colegas en 2017 recabaron la información de 3.449 pacientes, de los cuales 880 (25.5%) cumplían criterios de la ADA para prediabetes<sup>12</sup>. Su intervención se basó en sesiones grupales semanales de 6 horas sobre la enfermedad, y constantes llamadas telefónicas por 3 años. De los 880 pacientes prediabéticos iniciales, solamente 131 progresaron a DM2 con su intervención educativa. Lograron reducir en 26% la tasa de progresión de prediabetes a DM2.

Estudios con poblaciones universitarias han reportado resultados similares. Page y colegas en 2016, intervinieron con 983 estudiantes en la India, con un promedio de 19-20 años de edad<sup>13</sup>. El estudio reflejó la falta de conocimientos sobre la prevención de la DM2 e identificó tres principales temas, los factores de riesgo, la prevención y el tratamiento específico de la DM2. Publicaron que del 72.6% de los pacientes que tenían DM2, no sabían qué tipo específico de la enfermedad padecían, y el 11.5% no sabían que padecían la enfermedad.

La información presentada demuestra que hay evidencia estadísticamente significativa para realizar una intervención temprana, mediante educación o cambios en el estilo de vida, y que esta es beneficiosa para la prevención de la DM2. Sin embargo, estos aspectos son los únicos en los que se puede intervenir, puesto que la carga genética no es modificable.

### Materiales y métodos

#### Participantes del estudio

El estudio obtuvo sus participantes de una población total de 8.527 estudiantes de la Universidad Anáhuac México Campus Norte (UAMN). Se obtuvo una muestra de 300 alumnos, los cuales fueron elegidos aleatoriamente. Se seleccionaron estudiantes de 18-25 años de edad. Los alumnos fueron directamente reclutados por los miembros del equipo de investigación durante una entrevista directa. Se preguntó a los alumnos si estaban enrolados en la UAMN y su edad para poder determinar su elegibilidad. Alumnos de las licenciaturas pertenecientes a la Facultad de Ciencias de la Salud (Licenciatura en Médico Cirujano, Licenciatura en Nutrición y Licenciatura en Odontología) no fueron incluidos en la muestra.

#### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue mostrado al comité de ética de la Facultad con el veredicto de no requerir permiso adicional por tratarse exclusivamente de aplicación de encuestas. Los estudiantes recibieron información verbal y escrita sobre el estudio y su propósito. Todos los participantes voluntariamente aceptaron formar parte del estudio. Se hizo de su conocimiento que podían abstenerse de contestar las preguntas y abandonar la encuesta en cualquier momento. Fueron avisados que los resultados de la encuesta no serían revelados a ninguna persona fuera del equipo de investigación.

#### Encuesta

Se diseñó una encuesta digital, basada en el trabajo de Al-Sarayra y colegas en la Universidad de Al-Balqa en Jordania<sup>(14)</sup>. La encuesta fue creada en la plataforma digital de Google Docs®. Toda encuesta fue realizada bajo la supervisión directa de un miembro del equipo de investigación. La encuesta fue realizada en computadoras personales, tabletas o computadoras de escritorio.

La encuesta consistió en 19 preguntas, orientadas a identificar el conocimiento de los estudiantes sobre diferentes aspectos de la DM2. Las tres primeras preguntas sirvieron como un filtro de exclusión de la muestra. Se preguntó edad, carrera que estudian y universidad. La cuarta pregunta se utilizó para obtener la cantidad de hombres y mujeres en la muestra. Las siguientes catorce preguntas analizaron el conocimiento sobre la DM2 (factores de riesgo, presentación clínica y complicaciones). La última pregunta se diseñó para obtener información sobre cuál era el medio por el cual los encuestados obtuvieron la información que poseían acerca de la DM2.

Las posibles respuestas de las principales catorce preguntas eran «Sí», «No» y «No sé». Una respuesta de «Sí» significaba que el estudiante poseía la información sobre el dato presentado en la pregunta. Una respuesta de «No» significaba que el estudiante afirmaba que el dato presentado era incorrecto. Esta respuesta se interpretó como falta de conocimiento puesto que todos los datos preguntados eran, en efecto, correctos. Una respuesta de «No sé» significaba que el estudiante no poseía el conocimiento sobre el dato preguntado.

Los resultados fueron interpretados de acuerdo al método

## Artículo Original

propuesto por Al-Sarayra en su encuesta. Resultados por debajo del 50% de aciertos fueron interpretados como «pobres» (poor), resultados entre 51-80% de aciertos fueron interpretados como «razonables» (fair), y resultados entre 81-100% de aciertos fueron interpretados como «buenos» (good)<sup>14</sup>.

Si por cualquier razón, la encuesta se encontraba incompleta, o el encuestador se percató de que la encuesta fue respondida de manera imparcial, o con ayuda de alguien más, la encuesta era excluida del reporte.

### Resultados

Los 300 alumnos encuestados pertenecían a la UAMN, cumplían los criterios de edad, y no eran

estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud. 177 (59%) eran mujeres, 121 (40.3%) hombres, y 2 (0.7%) prefirieron no especificar su género.

Nueve encuestas fueron invalidadas por no cumplir con los criterios de inclusión, y otras seis fueron descartadas por carecer de una o más respuestas.

Del total de respuestas, 52.19% fueron «Si», 11.35% «No» y 36.39% «No sé». Debido al hecho de que «No» y «No sé» representaban la falta de conocimiento, la suma corregida fue de 52.19% «Si», y 47.74% «No sé/No».

Los resultados de la encuesta se presentan en la tabla 1 y Tabla 2.

**Tabla 1.** Resultados de la encuesta realizada a los 300 alumnos de la Universidad Anáhuac México Campus Norte. Los números representan porcentajes. DM2= Diabetes mellitus tipo 2.

Pregunta de la encuesta realizada	Si	No	No sé	Clasificación
DM2 es el incremento de los niveles de glucosa en sangre	53.3	11.7	35.0	Razonable
DM2 es una enfermedad crónica	52.7	3.7	13.7	Razonable
La obesidad y sobrepeso son factores de riesgo para la DM2	81.3	4.4	14.3	Bueno
Tener familiares con la enfermedad es un factor de riesgo para padecer DM2	79.0	5.3	15.7	Razonable
La ingesta excesiva de carbohidratos es un factor de riesgo para padecer DM2	75.7	7.6	16.7	Razonable
La sed excesiva es un síntoma de la DM2	46.7	5.3	48.0	Pobre
La pérdida de peso es un síntoma de la DM2	24.3	28.7	47.0	Pobre
Orinar excesivamente es un síntoma de la DM2	41.3	7.0	51.7	Pobre
Una complicación de la DM2 se presenta en los riñones	54.3	7.7	38.0	Razonable
Una complicación de la DM2 se presenta en los ojos	44.3	11.3	44.3	Pobre
Una complicación de la DM2 se presenta en los nervios	28.3	15.3	56.3	Pobre
Una complicación de la DM2 puede ser la amputación de miembros inferiores (piernas, pies, dedos)	67.3	6.4	26.3	Razonable
Tienes 40% de probabilidad de padecer DM2 si uno de tus padres la padece	44.2	6.3	49.5	Pobre
Tienes 70% de probabilidad de padecer DM2 si ambos padres la padecen	38.0	8.3	53.7	Pobre

**Tabla 2.** Última pregunta de la encuesta a los 300 alumnos, identificando la fuente de la información que los encuestados poseían sobre la Diabetes mellitus tipo 2. Todos los números representan porcentajes.

La información que poseo sobre la Diabetes mellitus tipo 2 la obtuve de...	
Miembros de la familia	38.3
No poseo información sobre la enfermedad	22.0
Escuela	20.3
Médicos	9.0
Redes Sociales	4.3
Televisión	4.3
Radio y periódicos informativos	1.3

## Discusión

Los resultados obtenidos de la encuesta revelan que de los 14 rubros principales preguntados, 7 de ellos resultaron con conocimiento pobre, 6 rubros con conocimiento razonable y solamente 1 rubro con conocimiento bueno. Se deduce entonces que el conocimiento básico de la enfermedad es deficiente por parte de los alumnos de la UAMN. Este es un hallazgo importante, pues para realizar una adecuada intervención y evitar el progreso de esta costosa y mortal enfermedad, la gente debe conocer primeramente qué es lo que deben prevenir. De hecho, el gobierno mexicano ha desarrollado estrategias frente a este padecimiento, mediante campañas en radio y televisión. Sin embargo, han fallado en una de las cosas más simples, como lo es la instrucción a las personas sobre qué es lo que están enfrentando, y por ende, se puede deducir el fracaso de dichas intervenciones<sup>15</sup>.

Los factores de riesgo fueron los datos más conocidos dentro de la población estudiada. De acuerdo con este hallazgo, las estrategias preventivas pueden ser modificadas para dirigir las estrategias en campos con deficiente conocimiento. La presentación clínica y sintomatología de la enfermedad, aunado a las posibles complicaciones clásicamente relacionadas con procesos crónicos de DM2 fueron los datos con menor conocimiento por los alumnos. Con esta información, podemos enfocar las estrategias futuras e intervenciones de la enfermedad. El conocimiento del cuadro clínico de la enfermedad podría generar más conciencia, y por ende, una detección de la enfermedad más temprana.

La última pregunta, relacionada con la fuente de la cual obtuvieron los alumnos la información sobre DM2 es importante, pues otorga información sobre cómo generar un verdadero impacto en la gente, conociendo las tendencias actuales de la comunicación masiva y medios digitales. La televisión y el radio ya no son los principales medios de comunicación e información, y el advenimiento de las redes sociales como el nuevo paradigma de la comunicación masiva deben ser tomados en cuenta para dichas estrategias educativas, sobre todo debido al hecho de la enorme atención y credibilidad que pueden recabar estos medios modernos.

En nuestro estudio, se reconoció al miembro de la familia como la fuente más importante de información sobre la patología, sin embargo, para propósitos de intervención, la educación universitaria representaría el área en el cual concentrarse. Un mayor énfasis en patologías prevalentes como la DM2, desde niveles escolares básicos, medios y bachillerato podrían servir como una potencial medida preventiva.

En relación con estudios similares, Al-Sarayra encontró en su trabajo que la población estudiantil universitaria de Al-Balqa tenía conocimientos básicos sobre la DM2. De una muestra estudiantil de 240 alumnos, el 79.2% de ellos reconocía la poliuria como un síntoma de la enfermedad, comparado con un 41.3% en nuestro estudio. El 27.5% de los estudiantes encuestados, sabían del rango bioquímico de glucosa de 126 mg/dL en ayuno para el diagnóstico de DM2. Aunque con diferentes preguntas y tamaño de muestra que nuestra encuesta, concluyeron que había una pobre conciencia sobre

la enfermedad en su población estudiantil, y que era necesario una intervención educativa<sup>14</sup>.

Tawalbeh y colegas reportaron sus hallazgos en un estudio similar que estudiaba el conocimiento sobre la DM2 en 134 estudiantes de enfermería. Concluyeron que el conocimiento sobre esta enfermedad por parte de dichos estudiantes era pobre, en base a resultados bajos que obtuvieron en una encuesta<sup>16</sup>.

Trepp y colegas en 2010 llevaron a cabo un estudio para evaluar el conocimiento sobre la DM2 en personal médico y de enfermería. De 232 personas que incluyeron en la muestra analizada, concluyeron que el conocimiento en general sobre la DM2 era deficiente. También encontraron que especialistas en medicina interna sabían más sobre la enfermedad que especialistas en ginecología o cirujanos<sup>17</sup>.

Contrario a los hallazgos constantes encontrados en los estudios previamente mencionados Luchetti Rodrigues y colegas reportaron sus hallazgos en un estudio que evaluó el conocimiento sobre DM2 en 82 adultos que padecían la enfermedad. Concluyeron que la muestra poseía un buen conocimiento sobre la patología, así como buen conocimiento sobre el cuidado personal y los cambios en estilo de vida para controlar la enfermedad<sup>18</sup>. Cabe resaltar que los 82 pacientes recibían clases de educación de la enfermedad y su manejo. Los resultados que evidenciaron son consistentes con otros dos estudios en los que también se realizó una intervención educativa para impartir el adecuado conocimiento a las personas y de este modo se pueda prevenir o tratar<sup>19,20</sup>. Aunque los 82 pacientes ya padecían la enfermedad, comprenderla les ayudó a adherirse correctamente a la terapia

Este es un claro ejemplo de una intervención educativa bien diseñada y efectiva. Demuestra cómo educando a las personas sobre la enfermedad les puede otorgar las herramientas para prevenirla.

## Conclusión

Después de analizar la información obtenida mediante la encuesta, se concluye que hay una falta de conocimiento básico sobre la DM2 en la población estudiantil de la Universidad Anáhuac México Campus Norte. El dato más alarmante es que los estudiantes de la Universidad, que poseen un perfil de educación básica completa, y aspiran a un título profesional de licenciatura, carecen de la información básica de la enfermedad más prevalente, y una de las principales causas de mortalidad del país. Es por eso que se puede decir que en México, un país donde la pobreza y la pobreza extrema representan una cantidad importante de la población total, y la educación superior no es prevalente, la información sobre esta enfermedad será mínima o inexistente. Por ende, se deben desarrollar estrategias para la prevención de la DM2, puesto que es un padecimiento crónico, donde se deben destinar una gran cantidad de recursos para el tratamiento farmacológico o quirúrgico de la enfermedad, los cuales representan costos millonarios para el gobierno y las instituciones de salud.

Existe la evidencia científica que la prevención o una intervención temprana pueden influir en el riesgo de progresión

## Artículo Original

de prediabetes a la enfermedad irreversible, sugiriendo que una intervención urgente debe suceder para empezar a reducir la incidencia de la enfermedad. Especialmente en México, donde gran parte de la alta prevalencia de la enfermedad es debido a estilos de vida poco saludables. Debido a este hecho, las poblaciones estudiantiles son un posible objetivo para realizar una intervención, puesto que la mayoría aún no presenta la enfermedad pero que pueden tener los factores de riesgo para ella, y debido a que se pueden implementar en ellos estrategias para evitar la aparición de la enfermedad.

Este estudio sirvió para recabar información relevante sobre posibles estrategias a implementar en la población de la Universidad. La UAMN cuenta con prominentes plataformas en redes sociales y una estación de radio en AM como medios para hacer llegar la información a los estudiantes. De igual forma, hay médicos en formación en su sexto año de la carrera, en el denominado año de "Servicio Social", los cuales pueden impartir clases a los estudiantes de otras licenciaturas para informarles y educarles en la prevención de la DM2.

Parece ser que la mejor forma de hacer llegar la información es mediante los recursos tecnológicos, y actualmente esta noción representa una gran oportunidad para difundir la información.

Por último, recomendaríamos implementar una intervención planeada exhaustivamente, y repetir la misma evaluación para evaluar el impacto de la intervención educativa de la enfermedad.

### Agradecimientos

Queremos agradecer puntualmente a la Dra. Ximena F. De Robles Wong, por su incansable apoyo durante la realización del trabajo, por sus útiles consejos y por ser nuestra guía, y al Dr. José Padilla Ochoa por su incansable apoyo en nuestro protocolo.

### Referencias

1. Yegnanarayana R, Suryavanshi M, Singh M, Desai S. A comparative study of the glycemic control of various antidiabetic agents and the role of homocysteine in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008 03; 22(2): 104-111.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S5-20.
3. Diabetes. World Health Organization 2017 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Accesado el 24 de junio, 2017
4. Mexico. World Health Organization. 2017 Disponible en: [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex_en.pdf?ua=1) Accesado el 24 de junio, 2017
5. Chile. World Health Organization. 2017. Disponible en: [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/chl\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/chl_en.pdf?ua=1) Accesado el 14 de septiembre, 2017
6. Rodríguez Bolaños RA, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 28(6): 412-420.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 28(1): S37-S42. doi: 10.2337/diacare.28.suppl\_1.s37.
8. World Health Organization (WHO) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2006, Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=1) Accesado el 27 de enero, 2017
9. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16; (3): CD003054. doi: 10.1002/14651858.CD003054.pub3.
10. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014 Aug; 16(8): 719-727. doi: 10.1111/dom.12270. Epub 2014 Feb 27.
11. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014 Apr; 37(4): 922-933. doi: 10.2337/dc13-2195.
12. Davies MJ, Gray LJ, Ahrabian D et al. A community-based primary prevention programme for type 2 diabetes mellitus integrating identification and lifestyle intervention for prevention: a cluster randomised controlled trial. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2017 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409282/> doi: 10.3310/pgfar05020
13. Page RM, Stones E, Taylor O, Braudt K Awareness and Perceptions of Type 2 Diabetes Risk Factors, Preventability, and Complications Among College Students in Visakhapatnam, India. *Int Q Community Health Educ*. 2016 Jan 1; 272684X16685250. doi: 10.1177/0272684X16685250
14. Al-Sararyra, L, Khalidi, RS. Awareness and Knowledge About Diabetes Mellitus Among Students at Al-Balqa' Applied University. *Pakistan Journal of Nutrition* 2012; 11(11): 1023-1028.
15. Estrategia Nacional para Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Presidencia de la República. 2015 Disponible en: <https://www.gob.mx/presidencia/acciones-y-programas/estrategia-nacional-para-prevencion-y-el-control-del-sobrepeso-la-obesidad-y-la-diabetes>. Accesado el 11 de julio, 2017.
16. Tawalbeh L, Gharaibeh B. Diabetes Knowledge among University Nursing Students in the North of Jordan. *Pakistan Journal of Nutrition* 2014; 13(12): 728-734.
17. Trepp R, Wille T, Wieland T, Reinhart WH. Diabetes-Related Knowledge Among Medical and Nursing House Staff. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(25-26): 370-375.
18. Luchetti Rodrigues FF, Zanetti ML, dos Santos MA et al. Conocimiento y actitudes: componentes para la educación en diabetes. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]*. 2009 Aug; 17(4): 468-473. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692009000400006&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692009000400006&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692009000400006>.
19. Mickus S, Quaille B. Client management and knowledge outcomes of diabetes education program. *Can J Diabetes Care* 1997; 21(3): 14-18.
20. Otero LM, Zanetti ML, Ogrizio MD. Knowledge of diabetic patients about their disease before and after implementing a diabetes education program. *Rev Latino-am Enfermagem* 2008 março-abril; 16(2): 231-237.

## Efecto del ejercicio sobre la inflamación y ferritina sérica en pacientes con obesidad y diabetes mellitus 2

Pablo Orellano C<sup>1</sup>, Christopher Rivera H<sup>2</sup>, Jenifer Silva M<sup>3</sup>, Raúl Pisabarro G<sup>4</sup>, Mauricio Gutiérrez A<sup>5</sup>, Germán Botto N<sup>6</sup>.

### *Effect of exercise on inflammation and serum ferritin in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus*

**Abstract:** Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is considered a chronic inflammatory and systemic disease of low degree of intensity that promotes other pathologies such as cardiovascular disease, cancer and cognitive impairment. The relationship between inflammatory markers and insulin resistance in obese patients is known. Low-grade inflammation is an independent predictor of chronic diseases and mortality from all causes. Ferritin may be increased in DM2, but it is not clear if its cause is hyperglycemia or chronic inflammation. Objective: To evaluate the impact of a twenty-week program of exercise and diet on the markers of inflammation, metabolic control and the value of ferritin in a sample of obese patients with DM2, assisted in our National Health System. Materials and Methods: Open, controlled and randomized clinical trial in primary care patients. Of 161 patients with DM2 evaluated 35 fulfilled the inclusion criteria. They were divided into two homogeneous groups (control and intervention). Blood was taken from both groups to measure Ferritin along with other inflammatory and metabolic markers, before and after the exercise and diet program. These variables and the changes in serum Ferritin were analyzed. Results: At the beginning of the study Ferritin was elevated in 72.2% and 52.9% of the control and intervention group respectively. In the end, there was a significant difference between the groups, with benefit of the intervention group in the decrease of Interleukin-6, glycosylated hemoglobin, waist and body mass index. There was a non-significant decrease in C-reactive protein and Ferritin. This last one was not related to the other variables. The control group showed no significant decrease of any variable. Conclusions: To apply a program of controlled exercise and diet, in the usual treatment of patients with DM2, improves inflammation and glucose homeostasis, discernible by the decrease in inflammatory parameters and by the improvement in the glycemic control. Serum ferritin was not useful to predict the metabolic control of these patients and assess the response to treatment.

**Keywords:** Ferritin; Type 2 Diabetes Mellitus; Obesity; Inflammation.

**Resumen:** Introducción: La diabetes mellitus 2 (DM2) es considerada una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de bajo grado de intensidad que promueve otras patologías. Es conocida la relación entre inflamación e insulino resistencia en pacientes obesos, siendo un predictor independiente de morbimortalidad por todas las causas. Ferritina puede estar aumentada en la DM2, no es claro si su causa es la hiperglucemia o la inflamación crónica. Objetivo: Evaluar el impacto de un programa de veinte semanas de ejercicio y dieta sobre los marcadores de inflamación, control metabólico y el valor de ferritina en una muestra de pacientes con DM2 obesos. Materiales y Métodos: Ensayo clínico abierto, controlado y randomizado en pacientes del nivel primario de atención. Se evaluaron 35 pacientes

1. Profesor Adjunto del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Uruguay.
2. Postgrado del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Uruguay.
3. Residente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Uruguay.
4. Colaborador Calificado del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Uruguay.
5. Profesor de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Uruguay.
6. Asistente del Departamento de Métodos Cuantitativos. PhD Student | Fulbright Scholar Montana State University.

#### Correspondencia:

Pablo Orellano.  
Correo: porellanoc@gmail.com  
Ciudad de la Costa. Canelones.  
Uruguay. CD 15005  
Cátedra de Endocrinología y Metabolismo Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Av. Italia S/N, 11600 Montevideo-Uruguay. Numero Fax: 0059824809267

Recibido: 27-05-2018  
Aceptado: 03-08-2018

## Artículo Original

con DM2 que se dividieron en dos grupos homogéneos (control e intervención). Se extrajo sangre para medir Ferritina, marcadores inflamatorios y metabólicos, antes y luego del programa de ejercicio y dieta. Analizamos los cambios de esas variables. Resultados: Ferritina estaba elevada en el 72.2% y 52.9% del grupo control e intervención respectivamente. Al final hubo una diferencia significativa entre los grupos, con beneficio del grupo intervención en el descenso de Interleucina-6, hemoglobina glicosilada, cintura e índice de masa corporal. Hubo un descenso no significativo de Ferritina y Proteína C reactiva. Ferritina no presentó relación con las demás variables. En el grupo control no hubo descenso significativo de ninguna variable. Conclusiones: Aplicar un programa de ejercicio controlado y dieta, en el tratamiento de pacientes con DM2, mejora la inflamación y la homeostasis de la glucosa, discernible por el descenso de parámetros inflamatorios y por la mejora en el control glucémico. Ferritina sérica no fue útil para predecir el control metabólico y valorar la respuesta al tratamiento.

Palabras claves: Ferritina; Diabetes mellitus tipo 2; Obesidad; Inflamación.

### Introducción

La DM2 considerada como una pandemia metabólica del siglo XXI aumenta dramáticamente en el mundo occidental al igual que la obesidad. Es responsable del 7% de la mortalidad global y se estima que para el año 2035 habrá 600 millones de casos nuevos<sup>1</sup>. Se la considera una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de bajo grado de intensidad (EICSBI) que promueve otras patologías como enfermedad cardiovascular y cáncer<sup>2,3,4</sup>. Similar connotación tiene la obesidad centro abdominal de riesgo cardiometabólico<sup>5,6</sup>. Es conocida la relación entre los marcadores de EICSBI con la insulino resistencia (IR) en pacientes DM2 obesos<sup>7,8</sup>.

La proteína Ferritina tiene un rol primordial en el almacenamiento del hierro libre y por su acción ferro oxidasa protege a los tejidos del daño oxidativo<sup>9</sup>. En ausencia de hemocromatosis el exceso de ferritina en DM2 se produce sin una sobrecarga real de hierro<sup>10</sup>. El hierro puede ser liberado de la molécula de ferritina en presencia de especies reactivas del oxígeno generadas por fenómenos inflamatorios a través de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-6 (IL-6) Interleucina-1 (IL-1)<sup>11</sup>. Se describe una alta prevalencia de ferritina elevada en enfermos con DM2<sup>9,12</sup>. Numerosos estudios la relacionan a IR y a un aumento en el riesgo de desarrollar DM2<sup>13,14</sup>. También se ha encontrado una correlación entre el nivel sérico de ferritina y el control glucémico en pacientes con DM2 establecida<sup>15,16,17</sup>.

El ejercicio regular es un pilar terapéutico en el tratamiento de la DM2<sup>18,19</sup>. Los marcadores de inflamación disminuyen con la pérdida de peso a través de la dieta y ejercicio<sup>20,21</sup>. El descubrimiento de citoquinas y mioquinas anti-inflamatorias que produce la contracción muscular contribuye al conocimiento del efecto beneficioso del ejercicio en la salud general, confirmando su eficacia como terapia no farmacológica en el EICSBI<sup>22,23</sup>.

La influencia de la dieta es capital en la terapéutica de la DM2. Una revisión importante, analizó la relación entre la dieta occidental (pro inflamatoria) con enfermedad cardiovascular y metabólica con resultados relevantes<sup>24</sup>. A nivel molecular el receptor TLR4 se activa con los ácidos grasos saturados

de la dieta provocando señales pro-inflamatorias y activación del factor nuclear kB (NF-kB)<sup>25,26</sup> determinando enfermedades inflamatorias como DM2, obesidad, dislipemia y enfermedad cardiovascular<sup>27</sup>.

En este contexto de inflamación e hiperglucemia crónica la ferritina sérica elevada parece ser la consecuencia de sus eventos moleculares. Su fácil acceso como valoración de laboratorio puede hacerla útil como marcador de respuesta al tratamiento en DM2.

### Objetivos del estudio

- Determinar el impacto de un programa de veinte semanas de ejercicio controlado (PVSEC) y dieta, en el valor de ferritina sérica, los marcadores de inflamación y de control metabólico en una muestra de DM2 asistidos en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).
- Evaluar la asociación entre ferritina, otros marcadores de inflamación y de control metabólico

### Métodos

#### Población de estudio

Ensayo clínico abierto, randomizado, controlado acorde a los protocolos CONSORT con un programa de ejercicio y dieta de 20 semanas de duración en pacientes asistidos en el primer nivel de atención de las instituciones de salud de la ciudad de Mercedes, Soriano, Uruguay. Participan; Hospital Zoilo A. Chelle (público), CAMS IAMPP (privado). Un total de 161 paciente fueron evaluados, 39 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales 4 pacientes rechazaron su participación en el ensayo clínico. Fueron aleatorizados 35 pacientes.

Los participantes fueron asignados al grupo de intervención o grupo control por técnica de muestreo simple. La aleatorización fue realizada por el Coordinador del proyecto que no tuvo contacto con los pacientes o sus datos, utilizando la función "RANDOM" del software Microsoft Excel. El grupo intervención le fue comunicado por el coordinador del proyecto al investigador que trataba al paciente.

Se dividió en un grupo intervención con 17 pacientes y grupo control con 18 pacientes.

Un paciente asignado al grupo intervención no pudo participar del programa de ejercicio por problema geográfico. Fue analizado en su grupo original. Del grupo control se excluyeron dos pacientes que no concurrieron a la segunda evaluación bioquímica.

Los participantes aceptaron voluntariamente y firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Hospital Universitario del Uruguay.

En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo de la selección de participantes basada en los criterios de inclusión y exclusión.

**Criterios de inclusión**

- 1) DM2 entre 55 - 70 años, con >5 años en tratamiento con antidiabéticos orales.
- 2) Obesos IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

- 3) Sedentarios (Menos de 150 min. de actividad física/semana).

**Criterios de exclusión**

- 1) Hábito tabáquico.
- 2) Alcoholismo.
- 3) Psicofármacos.
- 4) Patología psiquiátrica mayor-
- 5) Tratamiento con insulina.
- 6) Tratamiento con betabloqueantes.
- 7) Retinopatía diabética severa.
- 8) Neuropatía diabética severa.
- 9) Pie diabético u otra lesión que impida el buen deambular.
- 10) Patología cardiovascular que contraindique el ejercicio, evento cardíaco en los últimos 6 meses o arteriopatía de miembros inferiores.
- 11) Enfermedad renal severa.
- 12) Cualquier enfermedad que contraindique el programa de ejercicio.

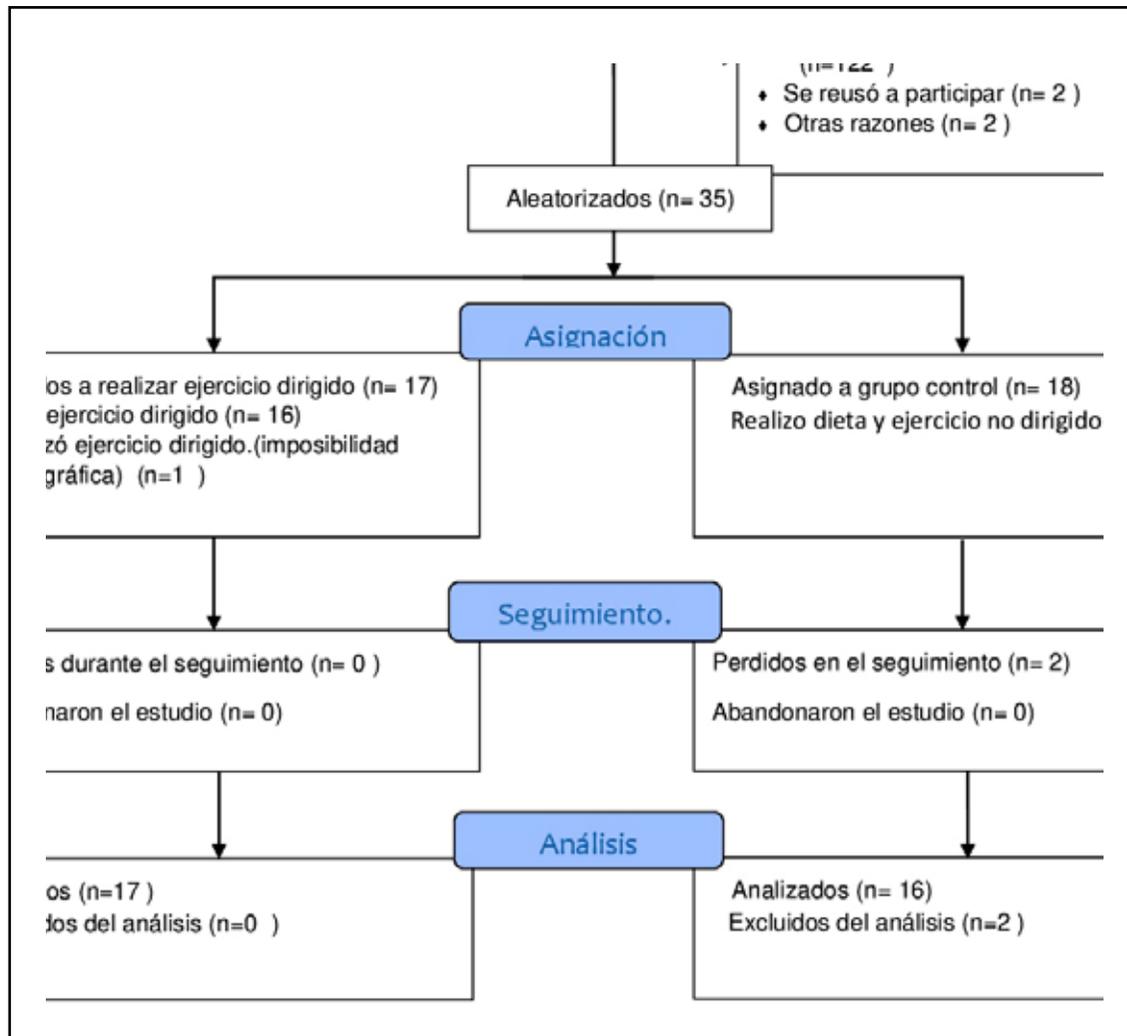


Figura 1. Diagrama de selección de pacientes.

## Artículo Original

### Evaluación

Los pacientes seleccionados eran sedentarios, según las recomendaciones de la CDC y el Colegio Americano de Medicina del Deporte<sup>28</sup>.

Se realizaron medidas antropométricas, peso altura, índice de masa corporal (IMC) y cintura abdominal. Para evaluar las variables antropométricas se usó la balanza Seca 700, báscula con pesas deslizantes, con división mínima de 50g y capacidad máxima de 220 kg. Equipada con tallímetro Seca 220, con divisiones mínimas de 1 mm y rango de medición entre: 60 a 220 cm. El IMC fue calculado a partir de la fórmula: peso (kg)/talla<sup>2</sup> (m). Obesidad abdominal; circunferencia  $\geq 102$  cm masculino,  $\geq 88$  cm femenino (Americanos).

Todos los individuos fueron evaluados por un cardiólogo del SNS.

Para las variables bioquímicas se obtuvieron muestras de sangre en ayunas (8 horas) al inicio y al final del estudio.

Evaluación metabólica: HbA1c total medida por Inhibición de Aglutinación de látex Equipamiento DCA 2000 Bayer-Siemens.

El colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos fueron realizados por métodos convencionales.

Marcadores inflamatorios medidos: IL-6 mediante Electroquimioluminiscencia (ECLIA). Equipo Cobas E 411, Roche. Proteína C-reactiva (PCR), por inmunoturbimetría equipo Cobas C 311. Fibrinógeno, por Clauss equipo ACL 200 IZAZA

Ferritina se evaluó por Electroquimioluminiscencia (ECLIA). Equipo Cobas E 411, Roche Los valores de referencia de ferritina fueron para mujeres mayores de 17 años: 13-150ng/mL y para hombres mayores de 17 años: 30-400ng/mL.

### Programa de veinte semanas de ejercicio controlado (PVSEC)

Antes y después del PVSEC fue evaluada la capacidad aeróbica de los sujetos por un médico deportólogo mediante la prueba de Rockport<sup>29</sup>.

El grupo intervención cumplió con un programa de veinte semanas de ejercicio. Se siguieron las recomendaciones del CDC y del Colegio Americano de Medicina del Deporte<sup>28</sup>. En el primer mes caminaron 45 minutos seis días por semana, con una intensidad moderada, y los 2 minutos finales con intensidad enérgica. El segundo mes se incrementó a 4 minutos de intensidad enérgica, el tercer mes a 6 minutos, el cuarto a 8 minutos, y el quinto mes (veinte semanas) a 10 minutos. Una enfermera caminó con los pacientes y controló la presión arterial, el pulso y los valores de glicemia con tirilla reactiva, al principio y al final del ejercicio diario. Al grupo control se le aconsejó caminar.

Una vez al mes, un médico deportólogo evaluó a ambos grupos de pacientes. Se obtuvo las muestras para bioquímica antes y después del PVSE.

Ambos grupos recibieron consejo nutricional sobre una dieta hipocalórica a cargo de nutricionista del SNS, de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes 2014.

El grupo control recibió recomendaciones generales del cuidado del paciente diabético y dieta pero no se controló el

ejercicio realizado. Todos continuaron con sus tratamientos farmacológicos habituales. Se controlaron mensualmente. Cuando el estudio hubo finalizado se alentó a los pacientes a continuar con hábitos saludables.

El personal involucrado en la recolección y análisis de datos estadísticos fue cegado a la asignación del tratamiento de los participantes.

### Métodos estadísticos

Para la comparación de proporciones entre grupos se utilizaron el test de Chi cuadrado (para la distribución de sexos) y el test exacto de Fisher (para la proporción de pacientes con valores de Ferritina por encima del umbral normal). Para comparar las distribuciones de variables continuas entre ambos grupos al comienzo del estudio, se utilizó el test de t de student para muestras independientes, con corrección de Welch para desigualdad de varianzas. En el caso de la Ferritina, se utilizó una alternativa no paramétrica: prueba de rangos de Wilcoxon, debido a la distribución marcadamente asimétrica de la variable. Para comparar la diferencia entre ambos grupos en el cambio observado en cada variable, se construyó para cada grupo una variable de diferencias individuales (final - inicial) y se compararon estas diferencias entre ambos grupos utilizando una prueba de rangos de Wilcoxon (ya que al utilizar las diferencias en cada grupo, los datos son independientes). En las variables que resultaron significativas en la comparación anterior, se evaluó el cambio dentro de cada grupo utilizando una prueba de signos de Wilcoxon para datos apareados. Para evaluar la asociación entre variables continuas se utilizaron gráficos de dispersión bivariados como herramienta exploratoria, y el coeficiente de correlación de spearman (ya que no había comportamiento lineal). Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el lenguaje de programación R (versión 3.4.1) en RStudio (versión 1.0.153) (R Core Team, 2017<sup>30</sup>; RStudioTeam, 2012<sup>31</sup>).

### Resultados

Al inicio del estudio, ambos grupos fueron homogéneos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguna de las variables analizadas (Tabla 1). La edad media era de 62 y 63 años para el grupo control e intervención respectivamente. Ferritina se encontraba elevada en ambos grupos según el sexo en 22 de los 35 pacientes.

No se encontró diferencia significativa (Test exacto de Fisher, valor-p= 0.3053) entre la proporción de pacientes con Ferritina por encima de los valores normal en ambos grupos (72.2% y 52.9% grupos control e intervención respectivamente), para cada paciente se consideró el límite en relación a su sexo (400 ng/ml en hombres y 150ng/ml en mujeres).

Las variables (IMC, HbA1c, Triglicéridos, Colesterol HDL, IL-6, PCR) al inicio del estudio no mostraron ninguna relación evidente con la Ferritina (Figura 2). Ninguna de estas relaciones resultó significativa en un análisis de correlación no paramétrica (coeficiente de correlación de Spearman,  $p > 0.1$  para todas las comparaciones, en ambos grupos).

Luego de PVSEC el grupo intervención mostro un aumento

**Tabla 1.** Comparación de las variables demográficas, glucémico-metabólicas e inflamatorias medidas al inicio del estudio, entre ambos grupos. Variables: IMC: Índice de masa corporal, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, PCR: Proteína C Reactiva, IL-6: Interleucina 6. Para el caso de la distribución de sexos, se presenta la razón Hombres:Mujeres. Para el resto de las variables se presenta la media  $\pm$  desvío estándar. Los valores-p corresponden, en el caso del sexo, a un test de Chi cuadrado con 1 grado de libertad, para la Ferritina, un test de Wilcoxon para muestras independientes, y para las demás variables a un test de t para muestras independientes con corrección de Welch para diferencia de varianzas. Para cada variable se indica la unidad de medida, y en los casos que corresponde los valores normales.

Variable (unidades)	Grupo Control	Grupo Intervención	Valor-p
Sexo (Mas : Fem)	7:11	5:12	0.8149
Edad (años)	62.83 $\pm$ 6.95	63.71 $\pm$ 5.47	0.6817
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32.89 $\pm$ 3.16	32.73 $\pm$ 1.91	0.8548
Cintura (cm)	110.33 $\pm$ 9.06	107.65 $\pm$ 8.11	0.3614
Cintura Hombres (cm)	116.43 $\pm$ 7.28	111.00 $\pm$ 3.67	
Cintura Mujeres (cm)	106.45 $\pm$ 8.07	106.25 $\pm$ 9.14	
HbA1c (%)	7.03 $\pm$ 1.14	7.15 $\pm$ 1.29	0.7748
Colesterol Total (<200mg/dl)	192.83 $\pm$ 37.28	185.29 $\pm$ 46.16	0.6001
HDL (mg/dl)	44 $\pm$ 11.23	49.24 $\pm$ 10.62	0.1657
Triglicéridos (<150mg/dl)	173.11 $\pm$ 73.3	162.76 $\pm$ 49.94	0.6275
Ferritina	357.11 $\pm$ 239.29	319.41 $\pm$ 329.23	0.2188
PCR (0-5mg/L)	3.84 $\pm$ 3.28	2.92 $\pm$ 2.72	0.3714
IL-6 (1-7pg/ml)	3.3 $\pm$ 1.63	4.51 $\pm$ 3.2	0.1762
Fibrinógeno (220-496mg/dl)	299.28 $\pm$ 80.57	345.59 $\pm$ 46.82	0.0457

en su capacidad aeróbica en los diferentes grupos, con mayor incremento en aquellos que pasaron a una categoría de alta capacidad aeróbica, en 36.4% (Figura 3).

Cuando comparamos los cambios pre y post intervención entre ambos grupos vemos que: IMC, Cintura, HbA1c e IL-6 mostraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 2). Dentro de estas variables las diferencias pueden explicarse por un aumento en un grupo junto a una disminución en el otro (IMC, HbA1c), o sólo por el comportamiento (aumento o disminución) en uno de los grupos, mientras que en el otro no se observan diferencias significativas (Cintura, IL-6).

En el caso del IMC se vio un aumento significativo en el grupo control (media= 0.20, valor-p= 0.0025), mientras que hubo una disminución también significativa en el grupo intervención (media= -0.78, valor-p= 0.0034). La Cintura, mostró un aumento no significativo en el grupo control (media= 0.06, valor-p=1) y se constató una reducción significativa en el grupo intervención (media= -1.59, valor-p= 0.0020). La HbA1c mostró un aumento significativo en el grupo control (media= 0.83, valor-p= 0.0244), y una disminución también significativa en el grupo intervención (media= -0.50, valor-p= 0.0417). La IL-6 mostró un aumento significativo en el grupo control (media= 1.80, valor-p= 0.0001), con una disminución no significativa en el grupo intervención (media= -0.78, valor-p= 0.4586). Ferritina mostro un descenso en ambos grupos al final del estudio sin una diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Las variables (IMC, HbA1c, Triglicéridos, Colesterol HDL, IL-6, PCR) tras el periodo de intervención, tampoco mostraron relación evidente con Ferritina, ni se encontró una correlación significativa de cada una con Ferritina (coeficiente de correlación de Spearman,  $p > 0.1$  para todas las comparaciones, en ambos grupos) (Figura 4).

No se registraron eventos adversos.

## Discusión

Trabajamos con una muestra de pacientes con DM2 con más de 5 años de diagnóstico que a pesar de estar tratados y controlados, presentaban obesidad y eran sedentarios por lo cual no se encontraban en equilibrio metabólico en la etapa basal. Se recomienda un mínimo de actividad física moderada semanal de 150 minutos o 75 minutos de actividad física vigorosa, estimándose que un 30% de los adultos no cumplen con este requisito. Un reciente meta análisis apoya la noción generalmente aceptada de la asociación graduada que existe entre actividad física y mantenimiento de la salud<sup>19</sup>.

Nuestro propósito fue examinar si un PVSEC y dieta promueve un efecto beneficioso sobre los marcadores de inflamación y metabólicos como se ha demostrado en este tipo de intervenciones que promueven una pérdida de peso<sup>32,33</sup>.

La DM2 y la obesidad están asociadas con inflamación sistémica y varios estudios han demostrado que la pérdida de peso inducida por la dieta y el ejercicio reduce significativamente

Artículo Original

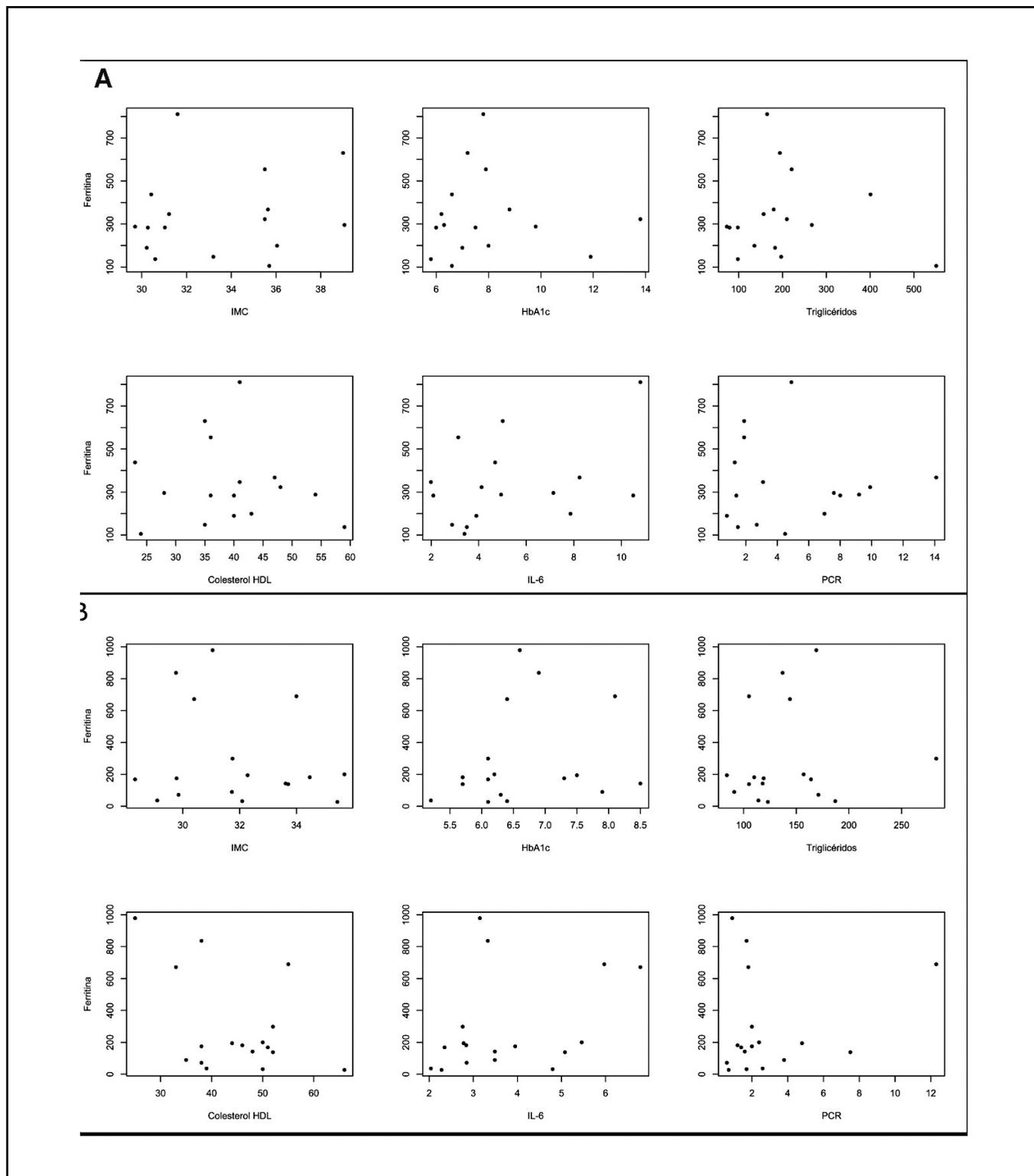


Figura 2. Distribución al inicio del estudio de Ferritina en función del Índice de masa corporal (IMC), Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Triglicéridos, Colesterol HDL, Interleucina 6 (IL-6) y Proteína Reactiva C (PCR); en el grupo control (A) y grupo intervención (B).



Figura 3. Capacidad aeróbica. Test de Rockport. Grupo intervención antes y después del Programa de veinte semanas de ejercicio controlado.

Tabla 2. Comparación de la distribución de las variables glucémico-metabólicas e inflamatorias medidas al inicio y final del estudio, entre ambos grupos; se presenta media ± desvío estándar en cada caso. Variables: **IMC**: Índice de masa corporal, **HbA1c**: Hemoglobina glicosilada, **HDL**: Lipoproteínas de alta densidad, **PCR**: Proteína C Reactiva, **IL-6**: Interleucina 6. Se comparó el cambio observado en cada variable (final-inicio) entre ambos grupos. Los valores-p corresponden a una prueba de rangos de Wilcoxon entre las diferencias entre el grupo control e intervención. Se indican con un asterisco y en negrita las variables en las que hubo una diferencia significativa (valor-p < 0.05) entre el cambio en ambos grupos.

Variable (unidades)	Grupo Control		Grupo Intervención		Valor-p
	Inicio	Final	Inicio	Final	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32.89 ± 3.16	33.42 ± 3.2	32.73 ± 1.91	31.94 ± 2.25	<0.0001
Cintura (cm)	110.33 ± 9.06	110.5 ± 9.84	107.65 ± 8.11	106.06 ± 8.1	* 0.0002
HbA1c (%)	7.03 ± 1.14	7.95 ± 2.21	7.15 ± 1.29	6.65 ± 0.92	* 0.0035
Colesterol Total (<200mg/dl)	192.83 ± 37.28	199.69 ± 40.28	185.29 ± 46.16	185.06 ± 45.46	0.8288
HDL (mg/dl)	44 ± 11.23	39.38 ± 9.82	49.24 ± 10.62	44.71 ± 9.88	0.8850
Triglicéridos (<150mg/dl)	173.11 ± 73.3	200.62 ± 123.32	162.76 ± 49.94	140.06 ± 47.52	0.0938
Ferritina	357.11 ± 239.29	337.35 ± 191.26	319.41 ± 329.23	290.22 ± 302.91	0.7356
PCR (0-5mg/L)	3.84 ± 3.28	4.99 ± 3.91	2.92 ± 2.72	2.88 ± 2.97	0.1347
IL-6 (1-7pg/ml)	3.3 ± 1.63	5.26 ± 2.81	4.51 ± 3.2	3.73 ± 1.4	* 0.0042
Fibrinógeno (220-496mg/dl)	299.28 ± 80.57	349.75 ± 63.58	345.59 ± 46.82	383.65 ± 64.18	~1.0000

Artículo Original

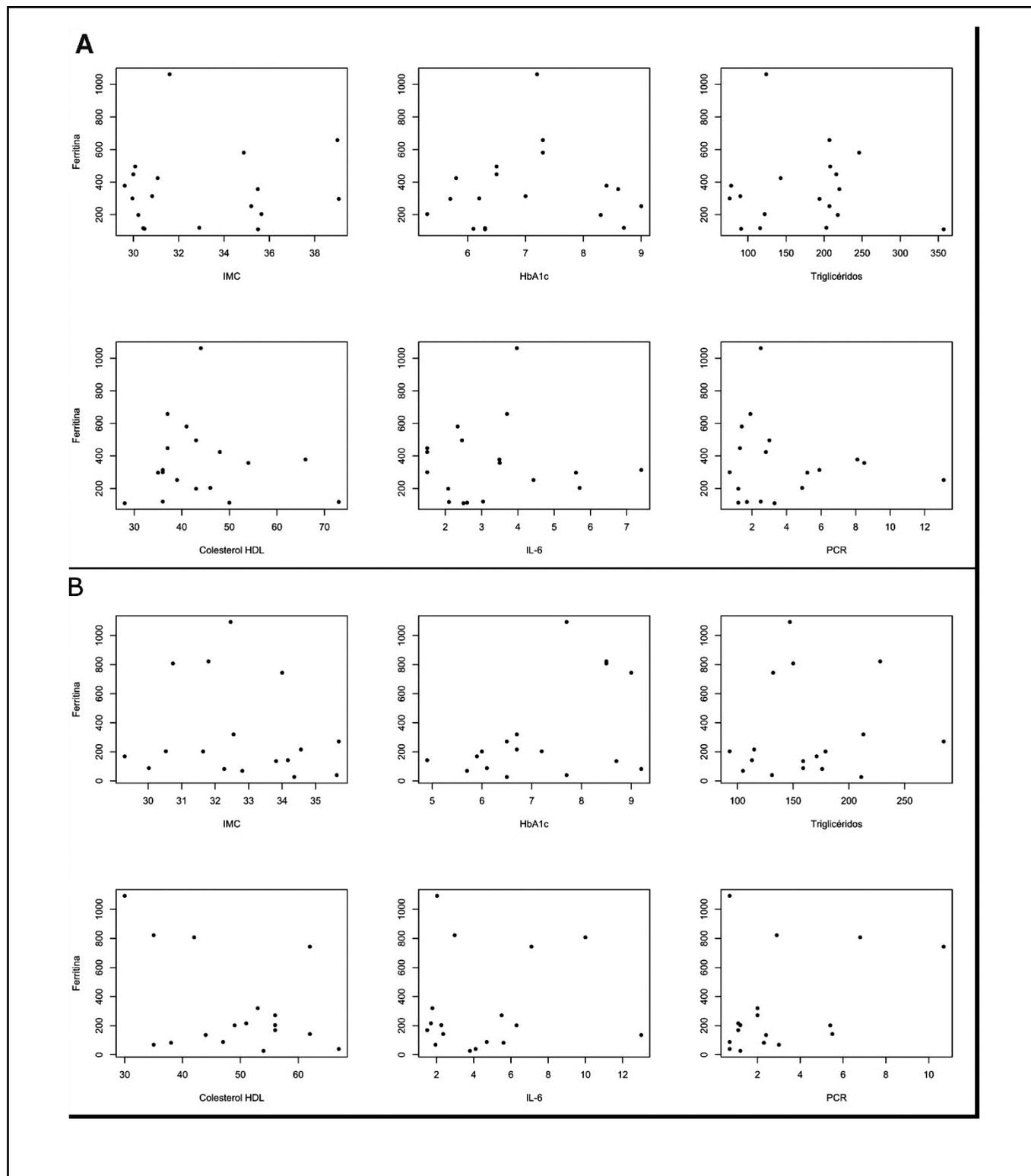


Figura 4. Distribución, luego de 20 semanas de tratamiento, de Ferritina en función del Índice de masa corporal (IMC), Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Triglicéridos, Colesterol HDL, Interleucina 6 (IL-6) y Proteína Reactiva C (PCR); en los grupos control (A) y grupo intervención (B).

los marcadores de inflamación<sup>34,35</sup>. Los procesos inflamatorios desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la aterosclerosis e insulino resistencia y los niveles plasmáticos elevados de estos marcadores pueden proporcionar información sobre el estado inflamatorio en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>36</sup>.

Sin embargo, al final del PVSEC el grupo intervención alcanza una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control, en el descenso del IMC, circunferencia de la cintura, en el marcador inflamatorio IL-6 y el marcador metabólico HA1c.

Es clara la contribución del ejercicio controlado y la dieta, en el descenso del peso evidenciado por la diferencia significativa entre grupos en el descenso del IMC y la circunferencia de la cintura. En cambio en el grupo que no realizó ejercicio estas dos variables presentaron un aumento mostrando perjuicio en el control metabólico.

Se ha visto que el tejido adiposo puede contribuir con un 10% a 30% del nivel circulante de IL-6 basal. Esta citoquina contribuye en la IR relacionada con la obesidad. Nuestro estudio muestra como su concentración plasmática desciende o aumenta en el mismo sentido al IMC, circunferencia de cintura, así como con los cambios en el control glucémico a través de HA1c. Sugiriendo el vínculo de esta citoquina con la obesidad, y la IR en consonancia con otros estudios<sup>33,37</sup>.

En ausencia de depleción de hierro o hemocromatosis la ferritina ha demostrado ser un buen marcador de inflamación aguda y de inflamación crónica de bajo grado<sup>38</sup>. Varios estudios relacionaron la ferritina con el síndrome metabólico, la diabetes y otras enfermedades inflamatorias. En el estudio prospectivo de EPIC-Norfolk los niveles elevados de ferritina sérica predicen la DM2 de nueva aparición<sup>39</sup>.

En nuestro estudio observamos que ferritina se encontraba elevada en dos tercios de los pacientes evaluados y si bien presento un descenso en ambos grupos al final del seguimiento, este descenso no mostro diferencia estadísticamente significativa a favor de la intervención. Ferritina no se relacionó a ninguna variable al inicio ni al final del estudio.

PCR; proteína reactante de fase aguda sensible a la inflamación aguda y crónica, aumentó en el grupo control junto al aumento significativo de IL-6 (media= 1.80, valor-p= 0.0001) y disminuyo en el grupo intervención de acuerdo con la regulación positiva que interleucina ejerce sobre PCR. Sin embargo no hubo diferencia significativa entre los grupos.

No pudimos explicar el aumento de fibrinógeno (no significativo) en ambos grupos.

## Conclusiones

Según nuestro conocimiento este estudio demuestra que un programa corto de ejercicio y dieta, u otro programa similar en el tratamiento de pacientes con DM2, mejora la inflamación y la homeostasis de la glucosa, discernible por los descensos de los parámetros inflamatorios y por la mejora en el control glucémico con un descenso significativo de HA1c.

Aunque el nivel de ferritina sérica se encontró elevado en ambos grupos, no hubo una diferencia estadísticamente

significativa en su descenso. No se relacionó con el resto de las variables analizadas en especial con IL-6 que la regula positivamente. Ferritina sérica en nuestro estudio no fue útil para predecir la mejoría clínica. Los hallazgos deben considerarse en el contexto de las limitaciones de diseño de nuestro estudio. Pensamos que se podrían esperar mayores asociaciones si hubiéramos contado con número mayor de participantes, posicionándolo como un estudio preliminar. Estudios futuros con mayor número de pacientes son necesarios.

## Referencias

1. *International Diabetes Federation. IDF.2013 Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels.*
2. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes May 2002; 51(5): 1596-1600.*
3. Marioni RE, Strachan MWJ, Reynolds RM, et al. Association Between Raised Inflammatory Markers and Cognitive Decline in Elderly People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes 2010; 59(3): 710-713.*
4. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. Diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia 2018; 61: 839.* <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>
5. Zulet M.A, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez J.A. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr. Hosp. [online]. 2007; 22(5) [citado 2018-06-02]; 511-527.* Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000700001&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000700001&lng=es&nrm=iso)
6. Herrera D, Coria G, Fernández C, Aranda G, Manzo J, Hernández M. La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, [S.l.], p. 766-776, dic. 2015. ISSN 1726-4642.* Disponible en: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1771>
7. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature 2006; 444(7121): 860-867.*
8. Lumeng CN, Sattiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation. 2011; 121(6): 2111-2117.* doi: 10.1172/JCI57132
9. Fernández J, Ricart W. Resistencia a la insulina relacionada con el hierro. *Endocrinología y Nutrición 2002; 49(6): 185-193.*
10. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World Journal of Gastroenterology : WJG. 2006; 12(36): 5866-5869.*
11. Forrellat M, Fernández N, Hernández P. Regulación de la hepcidina y homeostasia del hierro: Avances y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia Disponible [revista en Internet]. 2012. 8(4). Disponible en: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/3*
12. Sharifi F, Sazandeh SH. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica, Acta Medica Iranica 2004; 42(2): 142-145.* Disponible en: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/2706>.
13. Cho MR, Park JK, Choi WJ, Cho AR, Lee YJ. Serum ferritin level is positively associated with insulin resistance and metabolic syndrome in postmenopausal women: A nationwide population-based study. *Maturitas. 2017; 103: 3-7.*
14. Chen L., Li Y., Zhang F., Zhang S., Zhou X., Ji L Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *Journal of Diabetes and its Complications 2017; 31(2): 364-368.*
15. Raj S, Rajan. GV. Correlation between elevated serum ferritin and HbA1c in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences. January-March 2013; 1(1): 12-14.*
16. Virji M, Bhoi BK, Sadariya. BF, Javia. HN, Gusani. JK, Sharma. H. Correlation between serum ferritin and glycaemic control in patients of type 2 diabetes mellitus: a case control study. *International Journal of Research in Medical Sciences, [S.l.] jan. 2017; 3(9): 2327-2330. ISSN 2320-6012.* Available at: <http://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1717>
17. Momeni A, Behradmanesh MS, Kheiri S, Abasi F. Serum ferritin has correlation with HbA1c in type 2 diabetic patients. *Advanced Biomedical Research 2015; 4: 74.*

## Artículo Original

18. Zisser H, Gon P, Kelley CM, Seidman JS, and Riddell MC. Exercise and diabetes. *The International Journal of Clinical Practice* 2011; 65(s170): 71-75.
19. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016; 59: 2527-2545. doi: 10.1007/s00125-016-4079-0.
20. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048-1054. doi: 10.1038/oby.2003.144.
21. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 112(12): 1821-1830. doi: 10.1172/JCI200319451.
22. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology* 2011; 214: 337-346.
23. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, et al. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2012; 18(28): 4326-4349.
24. Esposito K, and Giugliano D. European Heart Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases *European Heart Journal* 2006; 27: 15-20.
25. Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 379-385. doi: 10.1097/MOL.0b013e32832fa5c4.
26. Velloso L, Folli F, Saad M. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocrine Reviews*. 1 June 2015; 36(3): 245-271. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1100>.
27. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 741-747.
28. Pale RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.
29. Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R, et al. Estimation of VO2 max from a one mile track walk, gender, age and body weight. *Med Sci Sports Exerc*. 1987, 19, 253-259. Rockport Fitness Walking Test available on <https://www.brianmac.co.uk/rockport.htm>. Last access on 2016 November.
30. R Core Team R. (2017). A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
31. RStudio Team (2012). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston. URL <https://www.rstudio.com/>
32. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809.
33. Nicklas B, Ambrosius W, Messier S, Miller D, Penninx B, Loeser R, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 544-551.
34. Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I. Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1207-1211.
35. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000; 21: 21-24.
36. Lawler H, Underkoffler Ch, Kern P, Erickson C, Bredbeck B, Rasouli N. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese Insulin-Sensitive and Obese Insulin-Resistant Subjects, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 April 2016; 101(4): 1422-1428.
37. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25 Abr. 2011; 85(9); 1 September 2000, Pages 3338-3342. Web.
38. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014; (4): 748-73.
39. Forouhi N.G., Harding A.H., Allison M., Sandhu M.S., Welch A., Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: Results from the epic-norfolk prospective study. *Diabetologia*. 2007; 50: 949-956. doi: 10.1007/s00125-007-0604-5.

## He escuchado al pederasta

José Carlos Bermejo

### *I listened to the pedophile*

José Carlos Bermejo  
Sector Escultores 39, 28760 Tres Cantos,  
Madrid (España)  
Correspondencia: info@josecarlosbermejo.es

*Si la escucha realmente tiene poder, he aquí un fragmento de mi escucha... a un pederasta. Si hablamos de la escucha en las relaciones de ayuda, solemos pensar en la víctima. ¡Claro, no faltaba más! Esta vez comparto un fragmento de mi escucha grabada, con su permiso, a un abusador. Abusó de 4 niñas. Por su valor en primera persona, la dejó intacta, aunque es solo un fragmento, con su permiso. Él tiene 56 años, está en la cárcel, en tercer grado, y eso le permite venir a mi despacho.*

#### Desde muy pronto

Todo esto viene desde la niñez. En mi caso particular tuve una infancia muy desafortunada. Cuando tenía dos años mi padre abandonó a mi madre. Nos quedamos a vivir con nuestros abuelos paternos. Mi padre se marchó con otra mujer.

Recibí castigos físicos y psíquicos en mi infancia. Cada vez que teníamos una fiesta, ya fuera de Navidad, Noche Vieja, etc., mi abuelo se aprovechaba...

Con doce o trece años... yo era muy pequeño para decir: "voy a convertirme en un violador", pero ya tuve algunos avisos. Caí una vez en una casa en la que había una niña pequeña. La madre necesitaba salir a hacer sus cosas y me dejaba a mí con la niña. Y yo empecé a toquetearla y a besarla. Pero yo no podía medir esa distorsión, no me daba cuenta de que eso estaba mal hecho.

La desnudaba y le hacía tocamientos. Pero yo era listo y me daba cuenta de que eso estaba mal y lo hacía rápido para que no me pillara su madre. ¿Por qué, qué necesidad tenía yo de hacer eso? La niña era pequeña y no ponía ninguna resistencia. Era como manipular a una muñeca. Una impunidad absoluta.

Conocí el odio desde muy niño. Conocí el rechazo y luego me convertí en un violador. No era algo erótico. De alguna manera yo sabía que estaba haciendo mal porque yo tenía cuidado para que no me cogiera su madre. Era una especie de rebeldía.... Ese fue mi primer caso.

Después no tuve ya ningún caso hasta los dieciséis años. Cuando conocí a unos amigos los días de fiesta en que nos juntábamos con las mujeres y los niños. Yo llevaba a mi hija. Tenía una novia yo también. Una vez, un amigo llevó a una hija que tendría por entonces unos trece años y me pidió que llevara a la niña a su casa. Según la llevaba empecé a fantasear... La niña era muy abierta, pero yo creo que era mi fantasía la que me hacía ver aumentadas las cosas... Ese fue el segundo episodio...

Tuve un tercero a los veintiocho. Conocí a una chica y quedaba algún fin de semana con ella. Esta chica tenía tres hijas pero que no vivían con ella, vivían con el padre. Según me contó, ella se fue de la casa porque el marido le pegaba. Un día en que íbamos a comer fuera de casa me preguntó que si no me importaba que llevara a su hija. Yo no la conocía. Y allí, sentados los tres, empecé fantasear otra vez... Ella tenía unos trece años.... Aquella vez sí que empecé a notar que tenía un problema... Pero como tampoco traspasé la barrera no le di importancia, pero sí me empezó a preocupar...

#### De la fantasía al abuso

Más tarde conocí a otra chica que también tenía tres niñas. Maldita sea, porque mi hija, como se había criado solita, en cuanto veía niñas me decía: "anda papá, yo quiero jugar con las niñas". Tenía mi hija unos seis años. Ella vivía en un piso que era pequeño. La habitación de mi hija en mi casa era más grande que su casa. Un día en pleno invierno la invité a venirse a mi casa. Hacía mucho frío y se vino a mi casa con las niñas...

Empezamos a dormir juntos y ella siempre traía a una de las niñas y las ponía entre ella y yo... y entonces empecé a fantasear con la mayor, que tenía nueve años más o menos. Y entonces la agredí.

Era una niña buenecita pero luego se convirtió en rebelde. Pero claro, fue por mi culpa. Yo la destruí en cierto sentido. A medida que pasaba el tiempo fui avanzando

## Ética, Humanismo y Sociedad

hasta que la violé varias veces.

Ella tenía miedo. Si le decía algo... tardó mucho en rebelarse. Te sientes que eres una "mierda" y un "monstruo". Muchas veces lloraba al pensar en lo que estaba haciendo. Eran episodios frecuentes. No cada día, pero a lo mejor si dos veces a la semana. Durante unos ochos años. Hasta los diecisiete.

Nunca ves la salida. Yo lo sopesaba cuando me quedaba en esa soledad absoluta en una tiniebla que era algo triste y feo. Muchas veces lloré cuando hacía esto, pero no era capaz de buscar ayuda. He sido cobarde. Esto es algo tan íntimo y personal que yo creo que no lo podía hablar ni con mi misma conciencia. Al final todo termina cuando hay una denuncia.

### La denuncia y la rehabilitación

Llevo quince años en la cárcel. Me cayeron veinte, o sea que me quedan cinco. Me concedieron el tercer grado.

El violador lo que siente es el "dominio". Con un niño vulnerable absolutamente yo puedo ejercer todo mi dominio. Yo me sentía un "dominador absoluto" en una situación que yo con mi mujer no había podido ejercer. Era obvio. Con mi mujer yo no podía hacer todo lo que quería hacer. Hay unos cánones que hay que respetar.

Excluí a mi hija. A ella nunca la toqué. El abuso es una relación de dominio, de poder. A la niña le dices: "hazlo", y lo hace. La satisfacción es la de ver cómo dominas la situación totalmente y sin resistencia. Esa es la cobardía: no había ninguna resistencia. El problema venía al final, porque al final todo se convertía en una mierda absoluta. Quedaba hecho polvo durante dos o tres días. Aunque no sé si de verdad me daba cuenta de la realidad: podría haberme matado,

marcharme... ¡Yo qué sé!

Hay un detalle que no te he comentado: cuando tenía ocho años, yo también fui violado. Un día, un chico empezó a quedarse a dormir en casa de mi abuelo. Este chico era mayor que yo, tendría unos trece o catorce años. Jugábamos por las noches y un día me ató las manos atrás, y pensé que era un juego más. Pero me desnudó y me violó. Fue solo una vez. La frustración de una violación es increíble.

La terapia duró tres años. Todo este tiempo lo empleé en evaluar todo lo que me había sucedido en aras de poderme encontrar conmigo mismo, ser yo mismo. A pesar de todo, me considero sinceramente una buena persona. Ahora sé que en cuanto salte la alarma tengo que ir a toda velocidad a buscar ayuda. No creo que hoy tenga ningún riesgo.

Una vez tuve la idea de que si las víctimas lo hubieran querido, podría pedirles perdón. En mi caso, al menos me quedaría satisfecho si las hubiera podido mirar a los ojos y pedirles perdón. Esto es una enfermedad mental. Después de diez años, soy otra persona. La terapia ha aportado a mi vida un cambio.

Veo mi futuro con optimismo, pero con reservas que nunca las voy a abandonar. Es el semáforo al que hay que estar atento siempre. Estoy convencido de que ya no tengo posibilidad de volverlo a hacer. Es muy importante para mí estar atento cada día allí donde vaya, para, si veo algún aviso extraño, salir corriendo a buscar ayuda...

*El drama de los abusos a menores es tan inmenso y genera tanto daño, que urge una intervención preventiva de carácter educativo no solo en el ámbito sexual, sino en el de la sanación de los propios traumas y el ejercicio del poder y control. Hablar del tema solo en clave de denuncia es solo una parte.*

## Relación entre ceramidas plasmáticas, adiposidad visceral, insulino-resistencia y desarrollo de diabetes tipo 2: The Dallas Heart Study

Francisco Pérez B<sup>1</sup>, Gabriel Cavada Ch<sup>2</sup>.

### *Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: The Dallas Heart Study*

El artículo analiza el papel que juega el tejido adiposo visceral en la inflamación, estimulación de los procesos lipolíticos y manejo de sustratos a nivel hepático en la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 a través de la exposición crónica a NEFA y la biosíntesis de ceramidas.

Las ceramidas son constituyentes lipídicos (esfingolípidos) abundantes en membranas celulares que tienen un papel clave en la regulación de las vías de transducción de señales. Se ha descrito que la acumulación anormal de ceramidas puede contribuir a la resistencia insulínica en el músculo esquelético y se les ha propuesto como un posible mediador de estos fenómenos.

Sin embargo, la evidencia existente sobre el papel de las ceramidas proviene sólo de estudios con modelos in vitro o enfoques con modelo animal. No existen estudios epidemiológicos de cohorte a gran escala que evalúen esta relación.

Este estudio es pionero en este aspecto. Su principal resultado ha sido mostrar que las ceramidas plasmáticas tienen una relación biológica compleja con el metabolismo y con los indicadores de adiposidad disfuncional. El papel de las ceramidas es una vía compartida de disfunción metabólica que vincula la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina.

El estudio mostró que la asociación entre la adiposidad y las concentraciones plasmáticas de ceramidas tienen una importante variación multiétnica, efecto que debe ser considerado en los distintos estudios poblacionales. El perfil metabólico disfuncional estuvo asociado a ceramidas de cadena corta, mientras que el perfil metabólico más saludable se relacionó mejor con ceramidas de cadena larga.

Los niveles de colesterol se asociaron con todas las ceramidas. Los triglicéridos altos, el colesterol HDL y la adiponectina baja se asoció con ceramidas de ácidos grasos saturados ( $p < 0,0003$ ). Luego del ajuste por variables confundentes, la adiposidad se mantuvo asociada a esta condición (por SD,  $\beta = 0.16$  a  $0.18$ ). Las ceramidas provenientes de ácidos grasos poliinsaturados se asociaron en forma inversa ( $\beta = -0.14$  a  $-0.16$ ,  $p < 0.001$  para todos).

Desde el punto de vista estadístico, el objetivo del estudio se satisface mediante un análisis de regresión múltiple, donde la variable de respuesta son los indicadores metabólicos como glucosa, insulina y HOMA, como principal variable de explicación las ceramidas y variables de ajuste: edad, sexo y auto reporte de raza o etnia. Se hace un análisis distribucional de las ceramidas concluyendo que no siguen una distribución gaussiana y por ello se propone escalar la variable mediante su valor recíproco, esta técnica es usada cuando la variable respuesta no sigue una distribución normal, pero dado que se usan las ceramidas como principal variable de explicación, no queda claro cuál es el sentido de hacer ese escalamiento. Ahora bien, dado que las variables respuesta son glucosa, insulina y HOMA, a ellas debió

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile. Avda. El Libano 5524, Macul. Santiago, Chile.

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

Correspondencia: fperez@inta.uchile.cl

## Comentario Literatura Destacada

hacérseles un test distribucional para no rechazar la normalidad de ellas y ajustar sin mayores aprehensiones estadísticas el análisis de regresión múltiple, en el artículo no se explicita si esto se realizó. Luego al dicotomizar estas variables con el fin de expresarlas como alteradas o no y usar un análisis de

regresión logística binaria, no hay mayores comentarios dado que es una práctica común y ayuda a entender el estado de “no normalidad” clínica.

Diabetologia, agosto 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4720-1>

### Alcance y política editorial

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

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

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

### Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

Tablas y Figuras.

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2.

Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: [fperez@inta.uchile.cl](mailto:fperez@inta.uchile.cl) y [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl) en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los "Artículos de Investigación" deben estar constituidos por las secciones tituladas "Introducción", "Sujetos y Métodos" o "Material y Métodos", según corresponda, "Resultados" y "Discusión". Otros tipos de artículos, como los "Casos Clínicos" y "Artículos de Revisión", "Artículos Especiales", "Comentarios", "Cartas al Editor", pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor. Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index

## Instrucciones a los autores

Medicus u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.

- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

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

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

### 3.2 Resumen

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

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará

dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en [www.nlm.nih.gov/mesh/](http://www.nlm.nih.gov/mesh/). Las cartas al editor no requieren resumen.

### 3.3 Introducción

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

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo. Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración.

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números

de sus fichas clínicas.

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

### 3.5 Resultados

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

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

### 3.6 Discusión

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

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

### 3.7 Agradecimientos

Expresé su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones

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

### 3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el Index Medicus, National Library of Medicine, USA. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas Tablas o Figuras sean citadas en el texto. Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separan por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

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

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

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

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del

## Instrucciones a los autores

nombre y apellido materno.

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

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

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

en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

### 3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

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

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en

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

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

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

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

### 3.11 Unidades de medida

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

### 4. Separatas

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

### 5. Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría (Descargar aquí).

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

### 6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

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

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO. AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

---

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

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

## Declaración de la responsabilidad de autoría

## Instrucciones a los autores

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_

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

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona 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 Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

## Abreviaturas

## Instrucciones a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasa 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
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		
<b>Abreviaturas de Instituciones</b>			
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.