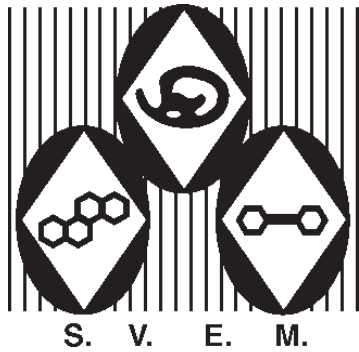


# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 6 Número 1: Junio 2008 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2006-2008

*Presidente:*

Dr. Franklin Ablan

*Secretario:*

Dr. Luis Figueroa Villagrán

*Tesorera:*

Dra. Anabel Mejías Heredia

*Vocales:*

Dra. Imperia Brajkovich

Dra. Gestne Aure

e-mail: [svem50@cantv.net](mailto:svem50@cantv.net)  
[www.svem.org](http://www.svem.org)

*Dirección:*

Colegio Médico del Edo.  
Miranda, Av. El Golf,  
Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela  
Telf.: (0212) 731.50.02

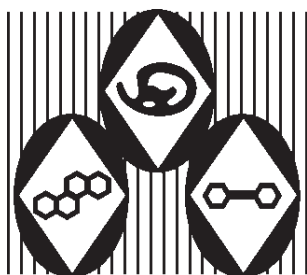
## **Propósito**

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y pública: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), instantáneas, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

**Registro:** ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:** pp.200202ME1390

La **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED y LATINDEIX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.



# COMITÉ EDITOR

REVISTA VENEZOLANA DE  
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO  
2006 - 2008

*Editora-Directora*

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

*Editora de Producción*

Dra. Mariela Paoli de Valeri

*Editores Asociados*

Dra. Lilia Uzcátegui de S.

Dra. Elsy Velázquez M.

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

*Comité Consultivo*

Dr. Juan G. Álvarez (USA)

Dr. Manuel Camejo (Vzla.)

Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)

Dr. Roberto Lanes (Vzla.)

Dr. Javier Regadera (Esp.)

Dr. Francisco Rojas (USA)

Dra. Sonia Tucci (UK)

*Arte Digital*

MID548 r.l. 0414-748.90.35

*Impresión*

Editorial Venezolana C.A.

*Editor Emérito*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Comité de Apoyo*

Dra. Rita Zambrano (Táchira)

Dr. Arnaldo Acosta (Falcón)

Dra. Maryvonne Guzmán (Lara)

Dra. Isabel Benítez (Trujillo)

Dra. Belinda Hómez de Delgado (Zulia)

Dr. Víctor Cedeño (Isla de Margarita)

Dra. Estrella Simoza (Maracay)

Dr. Enrico Sabatino (Valencia)

Dr. Fredy Frontado (Barcelona)

Dr. Benito Valverde (Maturín)

Dr. Tomás Toledo (Cumaná)

Dr. Schwarzenberg Amílcar (Barinas)

*Dirección*

RVEM, Apartado Postal 522

Fax: (58 274) 271.0436.

e-mail: rvdeme@gmail.com

*Suscripción*

La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs. 15.000 para los miembros de la SVEM y de Bs. 21.000 para los no miembros. El precio para los demás países es de US \$ 70; no está incluido el gasto del envío.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 6 - Número: 1 - Febrero 2008

---

## Contenido

### Editorial

EL PROFESIONALISMO EN MEDICINA O LA BUENA PRÁCTICA MÉDICA

Ximena Páez 1

### Revisiones

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA TALLA BAJA

Francisco Álvarez-Nava 2

### Trabajos Originales

MADURACIÓN ÓSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD

Nolis Camacho-Camargo, Janett Velásquez-Guillén, Mariela Paoli-Valeri, Rosanna Cicchetti-Uzcátegui, Jorge Alvarado-Colmenares, Justo Santiago-Peña 7

### Casos Clínicos

DIABETES MELLITUS NEONATAL

Marlene Roa, Zaira Quijada, Mariela Paoli, Lilia Uzcátegui, Yajaira Zerpa, Magaly Barrios 13

**Resúmenes - Conferencias, XIII seminario de endocrinología pediátrica y diabetes. Noviembre 2007**

- PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1  
Mark A. Sperling, M.D. 17

- TRASTORNO DEL CRECIMIENTO EN EL NIÑO DIABÉTICO. PAPEL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO  
Dr. Peter Gunczler 19

- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD. EXPERIENCIA EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE VENEZOLANO  
Dra. Mariela Paoli de Valeri 22

- ALGUNOS PENSAMIENTOS SOBRE LA ELEVACIÓN DEL COLESTEROL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
Mark A. Sperling 25

## Contents

### Editorial

PROFESSIONALISM IN MEDICINE ON THE GOOD MEDICAL PRACTICE

Ximena Páez 1

### Review

GENETIC ASPECTS OF THE SHORT STATURE

Francisco Álvarez-Nava 2

### Original Works

BONE MATURATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY

Nolis Camacho-Camargo, Janett Velásquez-Guillén, Mariela Paoli-Valeri, Rosanna Cicchetti-Uzcátegui, Jorge Alvarado-Colmenares, Justo Santiago-Peña 7

### Clinical Cases

NEONATAL DIABETES MELLITUS

Marlene Roa, Zaira Quijada, Mariela Paoli, Lilia Uzcátegui, Yajaira Zerpa, Magaly Barrios 13

**Summaries - Conferences, the XIIIth Seminar of paediatric endocrinology and diabetes. November, 2007**

- PREDICTION AND PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS  
Mark A. Sperling, M.D. 17

- GROWING DISORDER IN DIABETIC CHILDREN. ROLE OF GROWTH HORMONE  
Dr. Peter Gunczler 19

- CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OBESITY. EXPERIENCE IN VENEZUELAN CHILDREN AND ADOLESCENTS  
Dra. Mariela Paoli de Valeri 22

- SOME THOUGHTS ABOUT HIGH CHOLESTEROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS  
Mark A. Sperling 25

- TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (HC) DE LA TALLA BAJA SIN DEFICIENCIA DE HC PR Paul Czernichow	27	- GH TREATMENT OF NON GROWTH HOR- MONE DEFICIENT SHORT STATURE PR Paul Czernichow	27
- DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA DEFICIEN- CIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA Dr. Roberto Lanes	30	- ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE GROWTH HORMONE DEFICIENCY: CHANGES DETECTED WITH SUBSTITUTIVE THERAPY Dr. Roberto Lanes	30
- AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATA- MIENTO DEL HIRSUTISMO EN LA ADOLES- CENTE Y ADULTA JOVEN Dr. Anselmo Palacios	35	- ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREAT- MENT OF HIRSUTISM IN ADOLESCENT AND YOUNG ADULT Dr. Anselmo Palacios	35
- ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL HIPOTI- ROIDISMO CONGÉNITO PR Paul Czernichow	39	- AETIOLOGY AND TREATMENT OF CONGENI- TAL HYPOTHYROIDISM PR Paul Czernichow	39
<b>Instrucciones a los autores</b>	41	<b>Instructions to authors</b>	41

# EL PROFESIONALISMO EN MEDICINA O LA BUENA PRÁCTICA MÉDICA. Editorial

Ximena Páez

Los pacientes aspiran a ser atendidos por buenos médicos: aquellos que los escuchan, tratan de aliviar sus problemas, les informan sobre su estado de salud y demuestran preocupación por su bienestar.

Los buenos médicos son los profesionales de la medicina que cumplen con los compromisos éticos establecidos hace 25 siglos, atribuidos a Hipócrates y que aún son válidos en el siglo XXI. Estos principios se pueden resumir en uno: "el beneficio o interés del paciente está primero, incluso por sobre el interés propio". En otras palabras, servir al paciente por encima de todo. Una actualización de esos principios y los compromisos que se derivan de ello están sintetizados en *Medical Professionalism in the new millenium: A Physician Charter*(1), documento que todo estudiante y médico debería conocer y discutir.

El profesionalismo se considera actualmente como un conjunto de valores, conductas y relaciones que fundamentan la confianza que el público deposita en los médicos. En gran medida la calidad de la atención médica depende de las actitudes y conductas del personal de salud.

Disponer de conocimientos actualizados y habilidades clínicas es indispensable, pero no suficiente para ser un verdadero profesional. Para esto se requiere tener vocación de servicio, compasión, honestidad y dedicación a los pacientes y rescatar así el lugar de la medicina como una profesión humanística. Nunca se podrá dar un buen servicio si se carece del sentido de

colocarse en el lugar de los otros, en particular de los otros que necesitan de nosotros, como es la situación de los pacientes en general.

Por tanto, habrá mejor atención y mayor satisfacción de los pacientes en la medida que el personal de salud se comporte profesionalmente. Para lograr esto, se necesita tanto de la acción decidida de escuelas de medicina que seleccionen estudiantes no sólo con aptitudes en ciencias sino con atributos humanistas y que los eduquen incentivando y desarrollando su formación científica y humana; así como, de la acción de los estados que supervisen y propicien una educación y práctica apropiadas. Todo esto, a fin de cumplir con los clamores de la sociedad, demandas expresadas en declaraciones universales de organizaciones como OMS, UNESCO, AMM y en legislaciones de muchas naciones: el gozar de los derechos a la salud y el acceso de todos, sin distinción, a una atención médica de calidad, es decir, la que es servida por verdaderos profesionales. Nuestra responsabilidad como médicos es la de contribuir a dar esa verdadera formación a los futuros servidores de los pacientes, al enseñar y fomentar valores y conductas profesionales, señalar su importancia en la atención médica resultante y finalmente ser buenos modelos a imitar durante todo el tiempo de nuestro desempeño como maestros, médicos practicantes e investigadores, triple e indivisible papel que debe cumplir todo profesional de la medicina.

---

(1) *Ann Intern Med* 2002; 136(3): 243-246

# ASPECTOS GENÉTICOS DE LA TALLA BAJA. Revisión

Francisco Álvarez-Nava

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

## RESUMEN

La talla baja es una condición que afecta el crecimiento lineal en el proceso de desarrollo del individuo es ocasionada por múltiples factores pero con un fuerte componente genético. En los últimos años, se ha incrementado el conocimiento de las causas genéticamente determinadas de talla baja debido a reporte de pacientes con características especiales, quienes han ofrecido una excelente oportunidad para estudiar genes que juegan un papel crucial en el crecimiento. En esta revisión se delinea, desde la perspectiva de un médico genetista, un flujograma diagnóstico a ser considerado en todo paciente con talla baja.

**Palabras Claves:** Talla baja, crecimiento, deficiencia de Hormona de Crecimiento, defectos genéticos, genes, gen *SHOX*.

## ABSTRACT

Short stature is a condition affecting the body growth in the development process of an individual which is caused by multiples factors, but with a strong component genetic. In the last few years, our knowledge of genetically determined causes of short stature has greatly increased by reports of challenging patients, who offered the opportunity to study genes that play a role in growth. In this review, a diagnostic flow chart is delineated to consider in all patients with short stature from the perspective of a medical geneticist.

**Key words:** Deficiency of Growth Hormone, genes, genetic defect, growth, short stature, *SHOX* gene.

El análisis genético es una herramienta esencial en el plan diagnóstico de un paciente con talla baja, ya que el crecimiento lineal no solamente está determinado por factores ambientales y hormonales, sino también, y principalmente por factores genéticos. Así, podemos definir a la talla baja como una condición que afecta el crecimiento lineal en el proceso de desarrollo del individuo ocasionado por múltiples factores pero con un fuerte componente genético.

Otra consideración importante que ha de ser tomada en cuenta, es que la falla del crecimiento a menudo se confunde con talla baja. Por definición, la falla en el crecimiento es un estado patológico, mientras que la talla baja, a menudo es una variante normal. Sin embargo, la talla baja puede ser un signo de una gran variedad de condiciones patológicas o trastornos heredados, que unida a otros signos, constituiría un síndrome. Así mismo, la talla baja, puede ser un hallazgo único o aislado. Muchos síndromes incluyen la talla baja como un hallazgo característico, con un inicio pre o postnatal.

Como se dijo anteriormente, el crecimiento corporal está regulado por muchos genes, pero en pocos se ha identificado su mecanismo de acción<sup>1</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se han identificado muchas de las causas genéticamente determinadas de talla baja, y el análisis genético, más allá de la indicación del cariotipo, debe ser tomado en cuenta en el diagnóstico de talla baja.

En este artículo, más que enumerar y describir los diferentes síndromes conocidos que cursan con talla baja, los cuales pueden encontrarse en la Tabla I, se enfocará el mismo a la selección cuidadosa de pacientes que deben ser estudiados para una evaluación genética específica, ya que éstas implican por separado un pequeño porcentaje de las causas de talla baja, pero en su conjunto pueden explicar un alto porcentaje de talla baja de origen desconocido.

Por tal motivo, en este artículo se hará una breve revisión de los aspectos clínicos y los parámetros bioquímicos para los defectos genéticos de la talla baja y se presentará un flujograma para el enfoque diagnóstico de estos trastornos.

## CAUSAS GENÉTICAS DE TALLA BAJA

Desde el punto de vista didáctico, se podrían resumir las causas de talla baja de origen genético en cuatro grandes categorías:

1. Condiciones que alteran la producción, secreción y acción de factores hormonales que afectan el crecimiento lineal (p. ej., deficiencia aislada de hormona de crecimiento por mutaciones en el gen del receptor de la Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento (*GHRHR*), deficiencia combinada de Hormona de Crecimiento (*GH*), prolactina (*PRL*) y Hormona Tirotrófica (*TSH*) por mutaciones en *POUF-1*, etc.).
2. Condiciones Genéticas que no alteran la producción,

Artículo recibido en: Septiembre 2007. Aceptado para publicación en: Noviembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dr. Francisco Álvarez-Nava. falvareznava@yahoo.com.



**Tabla I.** Causas Genéticas de Talla Baja

Síndrome de Turner
Síndrome de Down (Trisomía 21)
Síndrome de Silver-Russell
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Noonan
Acondroplasia
Hipocondroplasia
Osteogénesis Imperfecta
Mutaciones en el gen <i>SHOX</i>
Síndrome o Discondrosteosis de Leri-Weill
Síndrome de Laron (Mutaciones en el gen del receptor de la Hormona de Crecimiento)
Mutaciones en el gen <i>IGF-1</i>
Mutaciones en el gen del receptor de IGF-I
Mutaciones en el gen <i>PRO1</i>
Mutaciones en el gen <i>Pit1</i>
Mutaciones en el gen <i>GHRH</i>
Mutaciones en el gen <i>GH1</i>
Disfunción Neurosecretoria de GH (Polimorfismos en el promotor del gen <i>GH1</i> )
Mutaciones en el gen del receptor de la Insulina (Leprechaunismo)
Síndrome de Shwachman-Diamond.
Fibrosis Quística
Hipotiroidismo
Mutaciones en el gen <i>DAX-1</i> (Hipoparatiroidismo)
Hiperplasia suprarrenal Congénita (pobremente controlada)
Deleciones en la región cromosómica 22q11
Síndrome de Seckel
Displasia Espondilo-epifisaria

secreción y acción de factores hormonales que afectan el crecimiento lineal (Síndrome de Down, mutaciones en el gen *SHOX*, etc).

### 3. Talla baja Familiar

### 4. Retardo Constitucional del Crecimiento y Desarrollo.

### 5. Talla Baja Idiopática

Con relación a las causas endocrinas de talla baja hay que mencionar que constituyen una causa rara de talla baja y que el déficit o la falta de acción de las hormonas que promueven el crecimiento lineal pueden ser debidas a factores ambientales o a factores genéticos<sup>2</sup>. El eje hipotálamo-hipófisis-núcleo epifisario de crecimiento reflejado en el eje hormonal GHRH-GH-IGFI juega un papel clave en la regulación del crecimiento somático. Defectos genéticos en uno de los componentes (secreción hipotalámica de GHRH, secreción hipofisaria de GH, el receptor de la GH (GHR), las señalizaciones post-receptor e IGF-I) de este eje usualmente conducen a una talla baja proporcionada<sup>3-4</sup>.

La deficiencia de la síntesis y secreción de GH se clasifica en dos grandes grupos: la deficiencia aislada, cuya etiología genética es exhibida y clasificada en la Tabla II, y la deficiencia combinada.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias denota una disminución en la producción de GH y en

una o más hormonas derivadas de la hipófisis anterior: TSH, prolactina, ACTH, LH y FSH. Esto se debe a trastornos genéticos en los factores de activación transcripcional que dirigen el desarrollo embrionario

**Tabla II.** Deficiencia aislada de GH determinada genéticamente

Tipo	Modo de Herencia	Características	Etiología
IGHD-IA	Autosómica Recesiva	Deficiencia Total Anticuerpos Anti-GH	Deleciones <i>GH1</i> Mutaciones sin sentido
IGHD-IB	Autosómica Recesiva	Déficit Parcial	Mutaciones en el empalme
IGHD-II	Autosómica Dominante	Déficit Parcial	Dominancia Negativa
IGHD-III	Ligada al X	Déficit Parcial + Agammaglobulinemia	Se desconoce

de la hipófisis anterior. La formación y posterior diferenciación de la bolsa de Rathke en la adenohipófisis están reguladas por la acción combinada de factores específicos de activación transcripcional incluyendo *PIT-1*, *PROP-1*, *HESX1*, *LHX3* y *LHX4*. En la Tabla III se describen algunas características de estos genes<sup>4</sup>.

**Tabla III.** Genes de los Factores de Activación Transcripcional Involucrados en la Adenohipófisis

Gen	Localización Cromosómica	Activación de Genes Blancos	Características
<i>PIT-1</i> ( <i>POU1F1</i> )	3p11	<i>GH</i> , <i>PRL</i> y $\beta$ - <i>TSH</i>	Talla baja severa en <2 años. Hipoplasia de adenohipófisis
<i>PROP-1</i>	5q	<i>PIT-1</i> y <i>FSH/LH</i>	Talla baja + Pubertad retardada. Adenohipófisis normal, hipo o hiperplasia
<i>HESX-1</i>	3p21.1-21.2	Nervio óptico, epitelio olfatorio, hipófisis, displasia septo-óptica, <i>GH+FSH/LH</i>	Ectopia
<i>LHX3</i>	9q34	<i>FSH/LH</i> , <i>PRL</i> , $\beta$ - <i>TSH</i> , <i>GH</i> ,	¿Ectopia?
<i>LHX4</i>	1q25	<i>GH</i> , <i>TSH</i> , <i>ACTH</i>	Hipoplasia de hipófisis y cerebelo. Malformación de Arnold-Chiari

## ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA TALLA BAJA: LA PERSPECTIVA DE UN MÉDICO GENETISTA

Como se dijo al principio del artículo, éste se enfocará por una parte en niños cuyas tallas están 2,5 SDS por debajo del promedio de la población en referencia, y por otra parte en el delineamiento de un plan diagnóstico. La primera etapa discriminante en este enfoque diagnóstico es la presencia o ausencia de características dismórficas o talla desproporcionada. En caso de encontrar una característica dismórfica en un



paciente se debe sospechar una anomalía cromosómica (numérica, estructural, mosaico o disomía uniparental) y por lo tanto, está indicada la realización del cariotipo (Figura 1). Las dismorfias pueden ser leves como el caso del síndrome de Silver-Russell, quienes tienen, en el 10% de los casos disomía uniparental del cromosoma 7. También, las dismorfias leves se pueden ver en los síndromes de Prader-Willi, de Noonan y de la delección 22q11. Aunque en un paciente con talla baja que no tengan dismorfias faciales sigue siendo imprescindible realizar cariotipo, no solamente en niñas

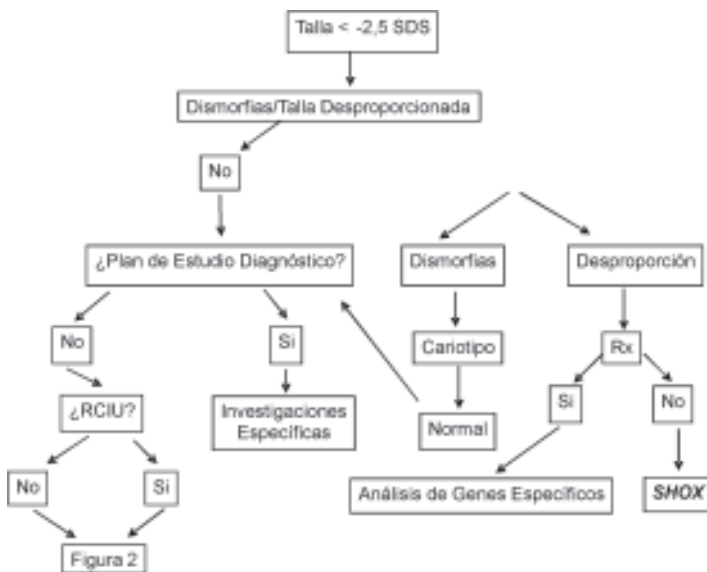


Fig. 1. Enfoque Diagnóstico de las Causas Genéticas de Baja Talla

para descartar síndrome de Turner sino también en niños para diagnosticar pacientes con un cariotipo mosaico 45,X/46,XY.

La talla baja desproporcionada es el resultado de una displasia esquelética, un grupo de trastornos que afectan la epífisis, metáfisis o diáfisis de los huesos largos, con características radiológicas específicas. Se han identificado varios genes que producen displasias esqueléticas como el *COL2A1* o *FGFR3* (Figura 1).

En el niño con talla baja proporcionada se deben descartar causas orgánicas, sistémicas y endocrinas. Así mismo, la presencia de talla baja y sobrepeso en un paciente, tiene una causa orgánica hasta que no se demuestre lo contrario. A los niños pequeños para su edad gestacional con microcefalia se les debe descartar TORCHS y trastornos cromosómicos. Después de excluir las enfermedades orgánicas y sistémicas, las mediciones de IGF-I e IGFBP3 sirven para enfocarnos en el eje GH-IGF-I<sup>3</sup>.

De esta manera, el siguiente criterio clínico en un niño con talla baja es la presencia o ausencia de Retardo de

Crecimiento Intrauterino (RCIU) (Figura 1). Aquí como se dijo anteriormente, en presencia de RCIU y microcefalia, se debe descartar la presencia de teratógenos, TORCHS y anomalías cromosómicas.

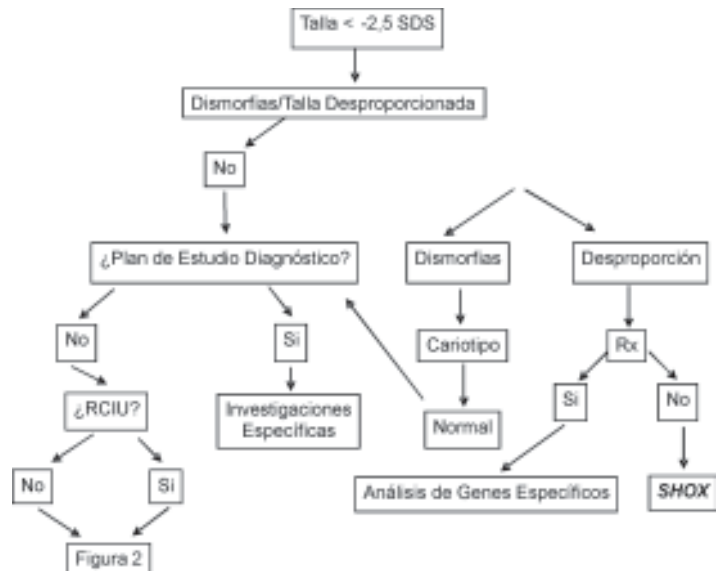


Fig. 2. Enfoque Diagnóstico de las Causas Genéticas de Baja Talla

Descartados estos trastornos, se debe enfocar a un defecto genético en la producción o sensibilidad de IGF-I (Figura 2). Niños con deficiencia de GH no sufren de RCIU, ya que quien modula el crecimiento intrauterino y el desarrollo cerebral es el IGF-I, acción que realiza independiente de la GH. Por lo tanto, en un niño con talla baja, RCIU y microcefalia, se debe considerar la presencia de deficiencia o insensibilidad a la IGF-I<sup>5-6</sup>. De esta manera, los niveles séricos de IGF-I determinarán el diagnóstico diferencial (Figura 2). Niveles indetectables de IGF-I indicarán delecciones homocigotas o mutaciones sin sentido del gen *IGF1*. En caso que estén elevados los niveles de IGF-I se puede sospechar mutaciones en el gen de la IGF-I, pero se debe tener en cuenta que los niveles de IGF-I pueden estar normales o aún bajos en pacientes desnutridos con mutaciones en el gen *IGF1R*<sup>7-8</sup>. En todos los casos los niveles de IGFBP3 estarán dentro del rango normal.

En un niño con talla baja y RCIU con una circunferencia cefálica normal estos trastornos genéticos son poco probables. De esta manera, si tenemos un niño con talla baja sin dismorfias faciales, microcefalia o displasia esquelética, el siguiente paso en el plan de estudio diagnóstico es la determinación de IGF-I e IGFBP3. Si los niveles de IGF-I están disminuidos, la próxima etapa es la determinación de los niveles de GH con pruebas de estimulación (Figura 3). Posteriormente, se debe pedir una imagen de resonancia magnética de la región

hipotalámica-hipofisaria para demostrar o excluir defectos anatómicos.

Si se diagnóstica deficiencia de GH se debe descartar la presencia de otras deficiencias de hormonas hipofisarias y dependiendo de cual o cuáles hormonas estén afectadas se analizarán molecularmente los factores de transcripción *HESX-1*, *PROP-1* y *PIT-1*. Si

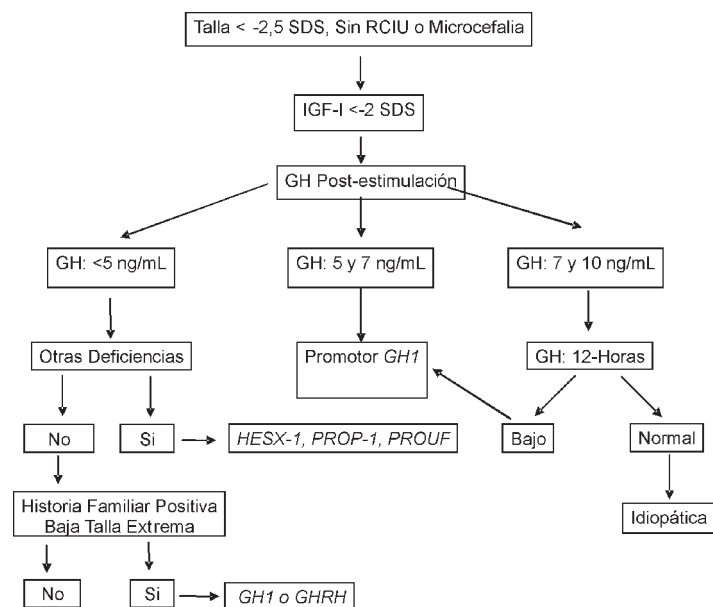


Fig. 3. Enfoque Diagnóstico de las Causas Genéticas de Baja Talla

es una deficiencia aislada de GH, el análisis molecular de los genes *GH* y *GHRH-R* solo se recomienda en niños extremadamente pequeños o con una historia familiar positiva. Puede haber mutaciones en el promotor del gen *GH* que curse con niveles muy bajos de IGF-I y picos en el borderline de GH post-pruebas de estimulación. Esto es lo que se conoce como disfunción neurosecretoria (Figura 3).

Las condiciones genéticas que no afectan la producción hormonal se enumeraron previamente en el Tabla I. En este grupo, se debe hacer mención especial con la talla baja asociada a mutaciones en el gen *SHOX* conocido por ser el acrónimo en inglés de Short stature Homeobox-containing gene, el cual está localizado en la región pseudoautosómica tanto del cromosoma X como del cromosoma Y, y se ha asociado su haploinsuficiencia con talla baja idiopática, talla baja del síndrome de Turner, mutaciones homocigotas en la displasia mesomélica de Langer, mutaciones heterocigotas asociadas a la discondrosteosis de Leri-Weill<sup>9</sup>.

Se cree que el gen *SHOX* es un regulador crítico del crecimiento debido a varios hallazgos: 1) se expresa en el esqueleto en desarrollo específicamente en

fibroblastos de la médula ósea y en los condrocitos proliferantes e hipertróficos; 2) mutaciones en el gen *SHOX* siempre se han asociado con talla baja; y 3) el exceso de copias (47,XXY y 47,XYY) se asocia con talla alta<sup>9-13</sup>.

La talla baja idiopática se caracteriza una talla baja significativa (<-2SDS), una velocidad de crecimiento persistentemente lenta para su edad y ningún parámetro bioquímico u otra evidencia específica de una condición que haga retardar el crecimiento. De esta manera, después de excluir una larga lista de talla baja, incluyendo trastornos sistémicos crónicos, esqueléticos, endocrinos y cromosómicos, uno se queda con el diagnóstico de talla baja idiopática.

Menos del 1% de los niños que tienen su talla por debajo del percentil 3 serán deficientes de GH o tendrán mutaciones en los genes de *GH*, *GHRH*, *IGF1* o sus respectivos receptores<sup>14</sup>. Se ha encontrado que el 3% de los niños con talla baja idiopática tienen mutaciones en el *SHOX*, lo que implica una prevalencia aproximada de 1 en 1500 a 2000 nacidos vivos, siendo mayor que la prevalencia del síndrome de Turner que es de 1 en 5000 nacidos vivos o que la deficiencia de GH (aislada + combinada) que es de 1 en 3500 nacidos vivos<sup>14-15</sup>.

Cabe preguntarse, ¿Porqué si se pide una valoración hormonal y citogenética no aunamos esfuerzos para descartar mutaciones en el gen *SHOX* en pacientes venezolanos con talla baja?

¿Quiénes son los pacientes candidatos a ser estudiados para mutaciones en el gen *SHOX*?

1. Niños con talla baja que presenten bajo peso al nacer (pero dentro de los límites normales bajos)
2. Pacientes con talla durante la infancia en los límites inferiores (-2,2 y -2,1 SDS en las niñas y niños, respectivamente)
3. Pacientes con predicción de talla final por debajo de los límites normales (-2,84 y -2,36 SDS en niñas y niños, respectivamente)
4. Niños con talla baja e historia familiar de talla baja en al menos uno de los progenitores<sup>16</sup>.

Más recientemente se ha postulado un enfoque cuantitativo para determinar los pacientes candidatos para analizar molecularmente el gen *SHOX*. Este enfoque combina tres variables antropométricas con cinco variables clínicas (Tabla IV), teniendo cada una al menos 2 puntos de valor. A todo paciente que tenga 4 o 7 de un total de 24 puntos, se le deben analizar en él mutaciones del gen *SHOX*<sup>9</sup>.

### ¿POR QUÉ Y PARA QUÉ ESTUDIAR AL GEN SHOX?

Es particularmente llamativo que pacientes con mutaciones en el gen *SHOX* tratados con rhGH tienen

**Tabla IV.** Sistema para la Identificación de Pacientes a ser Estudiados Molecularmente en el gen SHOX

Item	Criterio	Puntos
Relación Brazada/Talla	< 96,5%	2
Relación Seg Sup/Talla	> 55,5%	2
Índice de Masa Corporal	> Percentil 50	4
Cubitus valgus	Sí	2
Antebrazo pequeño	Sí	3
Encurvamiento del antebrazo	Sí	3
Hipertrofia Muscular	Sí	3
Dislocación del Radio	Sí	5
<b>Total</b>		<b>24</b>

Tomado de Rappold et al. J Med Genet 2007; 44:306-313

una respuesta similar a los pacientes con síndrome de Turner tratadas con rhGH<sup>17-18</sup>. Debido, a esto sería recomendable identificar pacientes candidatos a recibir terapia con rhGH con talla baja idiopática con mutaciones en el gen *SHOX*. El esfuerzo vendría dado por la integración de pediatras, endocrinólogos, endocrinólogos pediatras, genetistas clínicos y biólogos moleculares para llevar a cabo un programa multidisciplinario que tenga como objetivo final la identificación de mutaciones en el gen *SHOX* en pacientes venezolanos con talla baja idiopática.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rosenfeld RG. The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: S3-S5.
- Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: S3-S9.
- Walenkamp MJE, Witt JM. Genetic Disorders in the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor-I Axis. *Horm Research* 2006; 66:221-230.
- Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic Analysis of Short Stature. *Horm Res* 2003; 60:157-165
- Datan M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977-1987.
- Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 2003; 40: 913-917.
- Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, Van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2855-2864.
- Walenkamp MJ, Van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M, Wit J. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family

- with a missense mutation in the IGF-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3062-3070.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306-313.
- Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 3083-91.
- Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, Hacker B, Rao E, Karperien M, Wit JM, Richter W, Tommasino M, Rappold GA. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004; 279: 37103-14.
- Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, Glass IA, Batch JA. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4130-5.
- Munns CF, Glass IA, LaBrom R, Hayes M, Flanagan S, Berry M, Hyland VJ, Batch JA, Philips GE, Vickers D. Histopathological analysis of Leri-Weill dyschondrosteosis: disordered growth plate. *Hand Surg* 2001; 6: 13-23.
- Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, Abboudi J, Osterman L, Kushner H, Carter P, Ezaki M, Elder F, Wei F, Chen H, Zinn AR. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5674-5680.
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1402-1406.
- Munns CF, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, Vickers D, O'Rourke P, Rao E, Rappold GA, Hyland VJ, Batch JA. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 987-996.
- Binder G, Schwarze C, Ranke M. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 245-249.
- Munns CF, Berry M, Vickers D, Rappold GA, Hyland VJ, Glass IA, Batch JA. of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 997-1004.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo contó con el apoyo financiero del proyecto CONDES-LUZ No. 1038-06.



# MADURACIÓN ÓSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD

*Nolis Camacho-Camargo<sup>1</sup>, Janett Velásquez-Guillén<sup>1</sup>, Mariela Paoli-Valeri<sup>2</sup>, Rosanna Cicchetti-Uzcátegui<sup>1</sup>, Jorge Alvarado-Colmenares<sup>3</sup>, Justo Santiago-Peña<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Servicio de Nutrición y Crecimiento, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>3</sup>Fundación del Niño-Seccional Mérida. <sup>4</sup>Sección de Cardiología Pediátrica del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la maduración ósea en niños obesos y comparar los hallazgos entre el atlas venezolano de maduración ósea y el atlas internacional de Greulich-Pyle.

**Métodos:** Se recolectaron los datos de 30 niños obesos con edades comprendidas entre 1 y 12 años, incluyendo las variables peso, talla, sexo, edad cronológica, edad ósea y nivel socioeconómico, en un estudio de corte transversal. La maduración ósea fue evaluada con el atlas de Greulich-Pyle como patrón internacional (PI) y con el atlas de maduración ósea del venezolano como patrón nacional (PN). Para el análisis inferencial se empleó la prueba t de Student y el análisis de regresión lineal.

**Resultados:** En los niños estudiados hubo mayor prevalencia del sexo masculino 56,7% (n=17) y del estrato social IV 63,3% (n=19). Se demostró que la mayoría de los niños presentaban adelanto de la maduración ósea. Al evaluarlos por el PN, el 60% (n=18) de los niños presentaban adelanto de la maduración ósea, y con el PI, solo el 23,3% (n=7) tenían adelanto, siendo una diferencia estadísticamente significativa (p=0,0001). No se encontró relación con la edad, sexo y nivel socioeconómico.

**Conclusiones:** Se ratifica un adelanto de la maduración ósea en niños obesos. El patrón de referencia para la evaluación de la edad ósea debería ser el PN, dadas las características particulares de crecimiento y maduración ósea del niño venezolano.

**Palabras Claves:** Obesidad, maduración ósea, atlas de maduración ósea.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate bone maturation in obese children and to compare the findings from the Venezuelan atlas of bone maturation and the international atlas of Greulich-Pyle.

**Methods:** The data of 30 obese children aged between 1 and 12 years, including weight, height, sex, chronological age, bone age and socioeconomic level were collected, in a cross-sectional study. To evaluate the bone age were used the Atlas of Greulich-Pyle method as an international pattern (IP) and the Venezuelan bone maturation atlas as the national pattern (NP). The student t test and linear regression analysis were the statistical analysis applied.

**Results:** There was higher prevalence of male 56,7% (n=17) and the social strata IV, 63,3% (n=19). The most of the children had advancement in their bone maturation. With the NP, the 60% (n=18) of the children showed advanced bone age, and with the IP, only the 23,3% (n=7), being a statistically significant difference (p=0.0001). No relationship was found with age, sex and socioeconomic status.

**Conclusions:** It ratifies an advancement of bone maturation in obese children. The reference for assessing bone age should be the NP, given the particular characteristics of bone growth and maturation of the Venezuelan child.

**Key words:** Obesity, bone maturation, Atlas of bone maturation

## INTRODUCCIÓN

La valoración del grado de madurez ósea es importante para determinar de manera aproximada la "edad biológica", la cual se relaciona mejor que la edad cronológica con determinadas funciones, y además, permite conocer el ritmo de crecimiento. La maduración ósea es el mejor indicador de la maduración física, presenta como ventaja sobre la evaluación de la maduración sexual y dental, que puede realizarse durante todo el ciclo evolutivo del niño. El proceso de maduración ósea puede definirse como la

transformación de las estructuras fibrosas y cartilaginosas del esqueleto en tejido calcificado, se inicia a la sexta semana de gestación y termina al final de la adolescencia<sup>1-3</sup>.

La velocidad y tipo de maduración esquelética se encuentra condicionada por la interacción de factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos determinan el ritmo y orden de maduración en cada uno de los huesos, con la influencia genética del sexo, factores de origen autosómico y la especificidad de la raza. Los adultos y los niños mayores de raza negra tienen mayor masa ósea que los adultos de raza blanca,

Trabajo recibido en: Julio 2007. Aceptado para publicación en: Noviembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dr. Nolis Camacho. nolispediatra@hotmail.com

pero no se ha podido determinar a que edad se producen estas diferencias ni su causa<sup>4,5</sup>.

Por otra parte, el ritmo y orden de maduración ósea predeterminada genéticamente, puede modificarse por factores ambientales como la nutrición y las enfermedades<sup>6</sup>. En condiciones de vida inadecuadas, como las que acompañan a la desnutrición y a las enfermedades crónicas, se producen adaptaciones biológicas para asegurar la supervivencia del organismo que pueden llegar a afectar la proporcionalidad de los segmentos y la talla adulta del sujeto<sup>7,8</sup>. La obesidad exógena se asocia con aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Esto se debe tener en cuenta para evitar la sobreestimación en la talla final de los niños obesos<sup>9</sup>. La edad ósea está más avanzada en niños afroamericanos que en los caucásicos y se relaciona significativamente con la masa corporal<sup>10</sup>. En niños obesos se ha reportado un aumento de la talla en relación con el aumento de la edad ósea. El aumento de la maduración ósea y de la talla, está en relación directa con los índices de masa corporal<sup>10</sup>. El avance en la maduración ósea prepuberal y en la pubertad temprana se ha relacionado con el aumento de los niveles de leptina, lo cual podría iniciar la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina y la cascada de eventos puberales<sup>11,12</sup>.

Para la determinación de la edad ósea se dispone de diversos métodos; el más conocido y más usado, es el método del Atlas de Greulich y Pyle<sup>13</sup>, debido a la sencillez y bajo costo. Consiste en la realización de una radiografía de la muñeca y mano izquierda, la cual se compara con una serie de estándares de referencia. Basados en el estudio de una radiografía de mano y muñeca izquierda, la Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA) realizó un estudio integral, para establecer el valor de referencia para maduración ósea de los niños venezolanos<sup>14</sup>. Este estudio determinó que los venezolanos, especialmente durante la etapa de pubertad, muestran grandes diferencias en su maduración cuando se les compara con patrones de referencia utilizados internacionalmente ya que se comportan como maduradores tempranos<sup>14-16</sup>. Las diferencias observadas en el ritmo de crecimiento y de maduración que caracteriza a los venezolanos limitan el uso de las referencias internacionales para evaluarlos, y fue esto lo que motivó la elaboración del Atlas de Maduración Ósea del Venezolano<sup>14,17,18</sup>.

El propósito de este trabajo fue determinar la edad cronológica y la edad ósea en niños y adolescentes obesos, utilizando dos patrones de referencia: el

internacional, de Greulich y Pyle (PI) y el nacional, el Atlas de Maduración del Venezolano (PN). También se determinó el efecto del estrato social, el sexo y la ingesta calórica sobre la edad ósea.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 niños y adolescentes con diagnóstico de obesidad, 17 (57%) varones y 13 (43%) hembras, cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 3 años 11 meses y los 12 años 6 meses, con promedio de 8 años 8 meses. Fueron captados en el Servicio de Nutrición y Crecimiento del Departamento de Pediatría y la Unidad de Endocrinología, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), en el período comprendido entre Enero - Julio 2006. Se incluyeron solo aquellos cuyos padres autorizaron el ingreso al estudio. Se excluyeron los niños con: enfermedades crónicas como asma, síndrome nefrótico; síndromes genéticos como el Síndrome de Down, de Turner y de Prader Willi; enfermedades del sistema nervioso central; uso de medicamentos esteroideos, antialérgicos o antineoplásicos; estigmas de maduración sexual y otras enfermedades agudas o crónicas que afecten el estado nutricional.

Se les realizó una evaluación dietética a través del recordatorio de 24 horas y la frecuencia de consumo de alimentos<sup>19</sup>. Se evaluó la condición socioeconómica con el método de Graffar modificado para Venezuela<sup>20</sup>. Se les realizó una evaluación antropométrica: peso, talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC: Peso/Talla<sup>2</sup>). Las medidas somatométricas se realizaron con los niños en ropa interior ligera. Las técnicas e instrumentos de medición empleados son los recomendados por el Programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas<sup>21</sup>.

La evaluación del estado nutricional se realizó por la combinación de indicadores (peso-talla, peso-edad, talla-edad) a través de las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS-NCHS) adoptado por el Taller de Evaluación Antropométrica del Estado Nutricional y utilizado por el Sistema de Vigilancia Nutricional (SISVAN) del Instituto Nacional de Nutrición (INN), el cual establece los puntos de corte para normalidad entre los percentiles P10 y P90<sup>22,23</sup>. Se consideraron obesos aquellos niños que presentaban P/E ó P/T en ó por encima del P97, y aquellos con un IMC en ó por encima del P97.

Para la determinación de la maduración ósea se les realizó una radiografía de mano y muñeca izquierda. Los resultados se compararon con el patrón internacional (PI)<sup>13</sup> y con el nacional (PN)<sup>24</sup>. Todas las interpretaciones radiográficas fueron realizadas por un solo evaluador para evitar el error interobservador, sin

que éste conociera la identidad de los pacientes. Las variables cuantitativas se presentan como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La inferencia estadística se calculó utilizando la t-student en las variables continuas. Para establecer asociaciones entre variables categóricas se aplicó el  $\chi^2$ . Para determinar el efecto que ejercen las variables IMC, consumo real de calorías totales (CT) y diferencia entre el consumo real y el consumo ideal (DC) sobre la predicción de la edad ósea, se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple.

**RESULTADOS**

El peso promedio fue de  $43,6 \pm 12,5$  kg., y el rango de 24,2 a 74,7 kg. La talla promedio fue de  $1,33 \pm 0,12$  m y el rango de 1,03 m a 1,53 m. El IMC fue  $24,01 \pm 3,34$ . La edad cronológica promedio fue de 8 años 8 meses  $\pm$  2 años 3 meses y expresado en meses fue de  $104,2 \pm 28,0$ , rango de 47-51 meses. La edad ósea determinada por el PI fue de 8 años 9 meses ( $105,8 \pm 31,1$ m), y según el PN fue de 9 años 10 meses ( $118,2 \pm 30,4$ m). (Tabla I).

**Tabla I.** Peso, talla, edad cronológica y ósea en niños y adolescentes obesos.

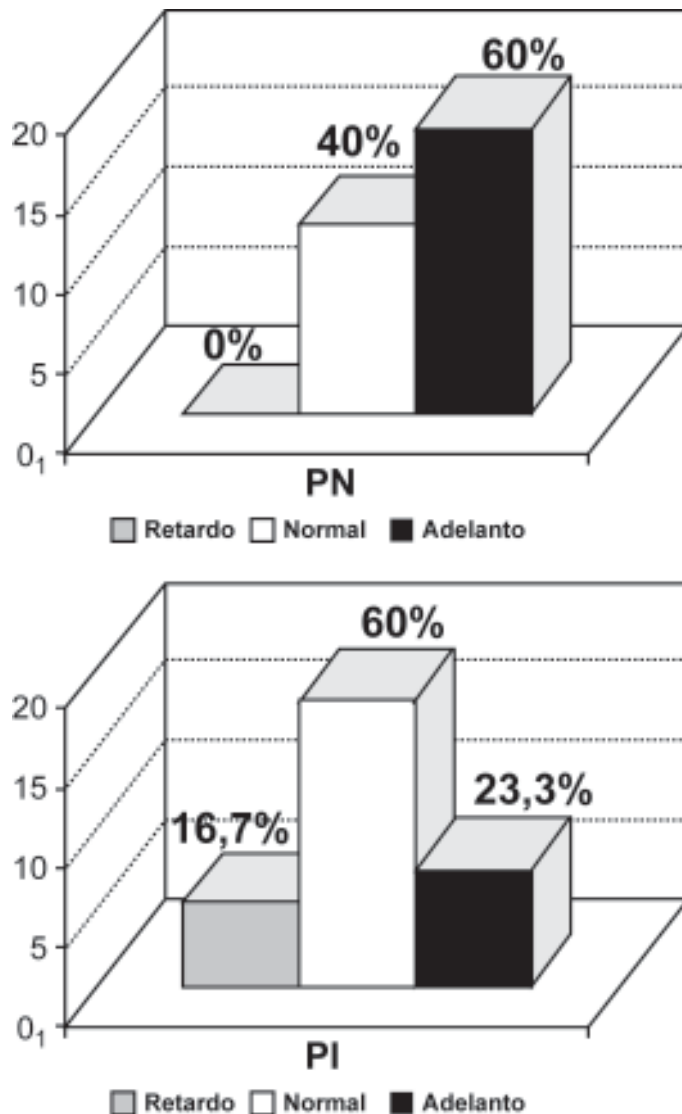
Variables	Promedio $\pm$ DS
Peso (Kg)	$43,60 \pm 12,50$
Talla (m)	$1,33 \pm 0,12$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$24,01 \pm 3,34$
Edad cronológica (meses)	$104,20 \pm 28,00$
Edad ósea (PN) (meses)	$118,17 \pm 30,36^*$
Edad ósea (PI) (meses)	$105,77 \pm 31,11$

PN: Patrón Nacional. PI: Patrón Internacional

\*  $p=0,0001$  vs Edad Cronológica y PI

Al comparar la edad cronológica con la edad ósea, calculada según el PN, se obtuvo que la edad ósea en los niños obesos es significativamente mayor que la edad cronológica ( $p<0.0001$ ). La edad ósea calculada según el PI no fue estadísticamente diferente de la edad cronológica. Al comparar los dos métodos utilizados para el cálculo de la edad ósea se observó que el PN arrojó un resultado significativamente mayor ( $p<0,0001$ ) que el obtenido con el PI.

El estado de maduración determinado a partir del PN, indicó que el 60% (n=18) de los niños se encontraban adelantados y un 40% (n=12) normales. Según el PI el 23.3% (n=7) se encontraban adelantados, el 60% (n=18) normales y un 16.7% (n=5) fueron catalogados como retardado (Fig 1). Vale la pena resaltar que los métodos señalados no coincidieron al clasificar los niños, ya que con el PI se detectó un 16.7% como retardado en su maduración, en tanto que con el PN ninguno de los niños estudiados estuvo en esta categoría.



**Fig. 1.** Estado de maduración calculado con el patrón nacional (PN) y con el patrón internacional (PI).

En relación al estado de maduración ósea según el PN y el sexo de los niños obesos, en la tabla II se puede apreciar que un porcentaje mayor de los varones tuvo una maduración adelantada, sin llegar a ser estadísticamente significativo, de manera que el sexo no se encontró asociado con el estado de maduración. Resultados similares se obtuvieron al buscar la asociación con la maduración ósea según el PI.

**Tabla II.** Sexo y estado de maduración ósea según PN. N(%).

Sexo	Masculino n=17	Femenino n=13	Valor de p
Normal	6 (35)	6 (46)	0,41
Adelantada	11 (64)	7 (54)	



El Consumo total de calorías reales osciló entre 1053 y 4034 calorías, con un consumo promedio de  $2014 \pm 677$  calorías. Al compararlo con el consumo ideal de cada niño, se obtuvo una diferencia promedio de  $+954 \pm 660$  calorías, lo que evidencia un exceso en el consumo de calorías.

Según el nivel socioeconómico, el 16.7% (n=5) pertenecieron al estrato V, el 63.3% (n=19) de los sujetos se ubicaron en el nivel socioeconómico IV, el 16.7% (n=5) en el estrato III, el 3.3% (n=1) al estrato II y ninguno en el estrato I. Entre el nivel socioeconómico y el estado de maduración ósea, según ambos métodos, no se obtuvo asociación estadística.

Con el fin de conocer si las variables IMC, consumo total de calorías reales y diferencia entre calorías totales y calorías ideales (DC) pueden ser predictoras o explicativas de la edad ósea (calculada con el PN), se aplicó el análisis de regresión lineal múltiple. En la tabla III se presentan los valores de los coeficientes beta estandarizados y no estandarizados, el estadístico t y su correspondiente valor de probabilidad asociado. Bajo la columna de los coeficientes estandarizados se puede observar el peso relativo que cada una de las variables independientes ejerce sobre la predicción de la edad ósea. Las variables que ejercen mayor peso son el consumo total de calorías reales y la diferencia entre calorías totales reales e ideales. No se evidencia influencia del IMC.

**Tabla III.** Análisis de Regresión Lineal Múltiple para predecir Edad Ósea de niños obesos incluyendo las variables: IMC, consumo de calorías totales (CT) y diferencia entre calorías totales y calorías ideales (DC).

Variables	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Significación Estadística
	B	Error Típico			
Constante	-9,897	2,004		-4,939	<0,00**
VCT real	0,16	0,002	4,343	8,192	<0,00**
Dif VCT	0,16	0,002	4,297	7,971	<0,00**
IMC	0,115	0,77	0,152	1,501	0,145

\* Significativo  $\pm = 0.05$  \*\* Significativo  $\pm = 0.01$

## DISCUSIÓN

La obesidad infantil es una enfermedad preocupante, no solo por sus consecuencias a largo plazo, sino porque se relaciona de modo significativo con el desarrollo posterior de enfermedades cardiovasculares y potencialmente con un mayor riesgo de mortalidad en edades tempranas del promedio estimado según la expectativa de vida de la población en general<sup>25</sup>.

Numerosas investigaciones se han enfocado al estudio de los factores modificables que intervienen en el desarrollo de la obesidad en la infancia y adolescencia

y en los cambios metabólicos que ocasiona, llegando al consenso de que la causa fundamental radica en un desequilibrio en el gasto energético y el gasto calórico<sup>26,27</sup>; pero por otro lado también se señala que los factores como historia familiar de obesidad, sexo y nivel socio-económico desempeñan un papel importante en el desarrollo de la obesidad en la infancia<sup>28,29</sup>. En el grupo de estudio, la ingesta calórica fue superior a los valores de referencia de la población venezolana<sup>30</sup> lo cual reafirma que el exceso en la ingesta es uno de los factores implicados en la etiología de la obesidad<sup>31</sup>, excesos relativamente pequeños en la ingesta energética, pero mantenidos durante largo tiempo, producen aumentos significativos en la grasa corporal. Sin embargo, no se puede determinar si la obesidad está causada por una ingesta excesiva o un gasto reducido<sup>25,26</sup>.

Se ha descrito que la obesidad infantil es más frecuente en niveles socioeconómicos bajos<sup>28,32</sup>. Nuestro estudio evidencia una mayor frecuencia de pacientes en el nivel socio-económico IV o pobreza crítica, ya que son niños que acudieron a la consulta del Servicio de Nutrición y Crecimiento o de Endocrinología de nuestro hospital. Uno de los aspectos más estudiados en la niñez, es la influencia que la obesidad ejerce en el crecimiento y desarrollo, planteando que el niño obeso parece crecer más rápido que el niño normal, pero no está claro si su maduración sexual u ósea se encuentran aceleradas<sup>33</sup>. Es indudable que para señalar diferencias en el crecimiento y en la maduración debemos considerar que existe una variación individual normal, y dentro de esa variabilidad debe considerarse el ritmo de maduración o tiempo<sup>34</sup>. Estudios sobre crecimiento y maduración en nuestro país han determinado que el niño o adolescente venezolano presenta gran variabilidad en su ritmo o tiempo de crecimiento<sup>35,36</sup>. El ritmo o tiempo de maduración está determinado genéticamente, pero los factores ambientales tienen una gran influencia, especialmente la nutrición y las condiciones socioeconómicas.

En este estudio, la edad ósea obtenida con el patrón de referencia internacional no fue diferente de la edad cronológica, mientras que al utilizar el patrón de referencia nacional esta fue mayor. Es importante señalar que esta diferencia puede ser atribuible al origen del patrón internacional, el cual proviene de poblaciones con características y estilos de vida muy distintos al nuestro. La utilización del patrón de referencia nacional, es importante para la evaluación del estado nutricional y de la maduración ósea ya que se basa en el perfil genético-ambiental de nuestra población. Las diferencias importantes en el ritmo o tiempo de crecimiento y maduración que caracterizan

a los venezolanos limitan el uso de referencias internacionales.

Es evidente el adelanto en la maduración ósea en estos niños obesos, lo cual coincide con las observaciones realizadas por otros autores<sup>37-38</sup>, sin embargo difiere de otros quienes no obtienen variaciones en la maduración ósea<sup>39-40</sup>.

Por otro lado, Frisancho<sup>41</sup>, señala que el exceso de peso se asocia a un aumento del ritmo del crecimiento y a un inicio temprano de la maduración. Estudios realizados por Gran y Haskell<sup>42</sup> en los que mide la grasa por métodos radiográficos hallaron que los sujetos con más grasa son más altos y tienen una maduración ósea más acelerada. El adelanto en la maduración ósea observada en niños y adolescentes obesos podría ser atribuible al aumento en la secreción de andrógenos adrenales<sup>38,43</sup>, sin embargo, otros autores en investigaciones similares no han encontrado niveles elevados de andrógenos adrenales ni tal aceleración de la edad ósea<sup>44-46</sup>. Cabe destacar que la edad ósea acelerada, podría condicionar a una maduración sexual adelantada y llevar a una menor talla final adulta.

Al estudiar las variables que ejercen influencia en la predicción de la edad ósea, el consumo de calorías reales y la diferencia entre las calorías reales e ideales en exceso, son factores fuertemente predictores para la aceleración o adelanto de la edad ósea, tal y como lo han señalado otros estudios<sup>26,42,43</sup>.

Se puede concluir que en niños y adolescentes obesos, la maduración ósea está adelantada o acelerada cuando se utiliza para su cálculo el patrón de referencia nacional. Debido a la diferencia obtenida con el patrón de crecimiento internacional, es evidente que el patrón de referencia a utilizar, para la evaluación de la edad ósea, debe ser el Atlas de Maduración Ósea del Venezolano. No hubo asociación de la edad ósea con el sexo y el nivel socio-económico. El consumo total de calorías y la diferencia entre las calorías reales e ideales son variables predictoras para la edad ósea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Albiach V. Regulación del crecimiento postnatal. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3<sup>era</sup> edición. España: McGraw -Hill-Interamericana; 2002. p. 233-42.
- Calzada R, Crecimiento del Niño. 1<sup>era</sup> edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1998.
- Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3<sup>era</sup> edición. España: McGraw -Hill-Interamericana; 2002. p. 265-72.
- Argemi J. Diagnóstico de los retrasos del crecimiento. 1<sup>era</sup> edición. Barcelona: Editorial Espaxs . 1978.
- Specker B. Factores que afectan la masa ósea en preescolares. Seminar Nestlé Nutrition Workshop Series. 1996; 37:19-30
- Garn S, Rohmann C. Interaction of nutrition and genetics the timing of growth and development . Clin Pediatr North Am 1966; 13: 353-379.
- Núñez C, Gómez A. Hipoprecimiento de origen nutricional y por enfermedades crónicas. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3<sup>era</sup> edición. España: McGraw -Hill-Interamericana; 2002; p. 295-303.
- Hite R, Jordan C, Fischer K, Dorst J, Nagy J, Garn S. Delayed skeletal growth and maturation in adolescent congenital heart disease. Invest Radiol 1971; 6: 326-332.
- Awadalla S, Florez C, Ardila M. Relación entre la obesidad exógena en los niños y la velocidad de crecimiento. Actualización pediátrica 2002; 12; (2). Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/actualiza-pediat12202relacion.htm>.
- Russell DL, Keil MF, Bonat SH, Uwaifo GI, Nicholson JC, McDuffie JR. The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. J Pediatr 2001; 139:844-848. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11743511&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743511&dopt=Citation).
- Awadalla S, Carrizo F, Beltrán H. La obesidad exógena, una causa de la pubertad temprana en los niños. Actualizaciones pediátricas 2002; 12: (2). Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/actualiza-pediat12202relacion.htm>.
- Palmaert M, Radovick S, Boegge P. Leptin leves in children with central precociuos puberty. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83; 2260-2265.
- Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of skeletal development the hand and wrists. 2<sup>nd</sup> Ed Stanford University Press, 1959.
- Macias-Tomei C, López-Blanco M, Espinoza I, Vásquez-Ramirez M. Pubertad development in Caracas upper middle class boys and girls in a longitudinal context. Am J Hum Biol 2000; 12: 88 - 96.
- Macias-Tomei C, López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I. Maduración sexual y ósea según ritmo en niños y jóvenes del estudio longitudinal de Caracas. An Venez Nutr 2000; 13: 188-195.
- López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macias-Tomei C. Estudios de crecimiento y desarrollo en Venezuela: comparación con las normas de referencias británicas. Arch Ven Puer Ped 1986; 49: 172-185.
- Izaguirre-Espinoza I, Macias-Tomei C, Sileo E. Evaluación de la Maduración. En: López-Blanco M y Landaeta-Jiménez M. (Edo). Manual de crecimiento y desarrollo. SVPP. Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Laboratorios Serono. FUNDACREDESA. Caracas 1991, pp 975.
- López-Blanco M, Macias-Tomei C, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Méndez-Castellano H. Patrones de crecimiento de los venezolanos, dimorfismo sexual y

- ritmo de maduración. Arch Ven Puer Ped 1996; 58: 163-170.
19. Zarzalejo Z, García M, Alvarez M, Millán A. La evaluación dietética como instrumento diagnóstico en la población pediátrica. An Venez Nutr 1999; 12: 33-44.
  20. Méndez H. Estratificación socioeconómica: Método de Graffar. Arch Venez Puer Ped 1986; 46: 93-104.
  21. Weiner J, Lourie J. Human Biology. A guide to field method International Biological Programme. Handbook N9. Oxford. Blackwell Scientific Publications. pp 3-16.
  22. Instituto Nacional de Nutrición. Sistema de Vigilancia alimentario y Nutricional (SISVAN). Boletín Informativo, Caracas. Venezuela. 2003
  23. WHO, Working Group. Use and interpretation of anthropometrics indicators of nutritional status. WHO 1986; 4: 929-941
  24. Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Gómez-Castañeda M, Mendez-Castellano H. Atlas de maduración ósea del venezolano. An Venez Nutr 2003; 16: 1.
  25. McGill H, Mott G, Lewis D, Mc Mahan C, Jackson E. Early determinants of adult metabolic regulation effects of infant nutrition on adult lip and lipoprotein metabolism. Nutr Rev. 1996; 54: 531-540.
  26. Bandini L, Schoeller D, Dietz W. Energy expenditure in obese and nonobese adolescents. Pediatr Res 1990; 27: 198-283.
  27. Ramos F, Baglivo H, Ramirez H, Sanchez R. The metabolic syndrome and related cardiovascular risk. Curr Hypertens Rep 2001; 3: 100-106
  28. Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio Enkid. (1988 – 2000). En: Serra M, Aranceta B, eds. Obesidad infantil y juvenil. Estudio Enkid. Pp. 81 – 108. Barcelona: Masson; 2001.
  29. Bonchard C. Obesity in adulthood. The Importance of Childhood and Parental Obesity. N Engl J Med 1997; 337: 926-927.
  30. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de referencia de energía y nutrientes de la población venezolana. Publicación No. 13. Series Azules. 2000.
  31. Jain A. Fighting obesity. BMJ 2004; 328:1327-1328.
  32. Lobstein T, Frelut M. Prevalence of overweight among children in Europe. Obes Rev. 2003; 4: 195 - 200.
  33. Strauss R, Knight J. Influence of the home environment on the development of obesity in children. Pediatrics 1999; 103: 85.
  34. Díaz M. Desarrollo físico somatotipo y composición corporal como indicadores de la evaluación nutricional en niños de 9 años. Rev Esp Pediatr 1986; 42: 181-190.
  35. Izaguirre-Espinoza I; López Contreras-Blanco M, Macías-Tomei C. Crecimiento puberal en niñas del estudio longitudinal de Caracas. Modelo Preece – Baines 1. An Venez Nutr 1989 ; 2: 57-60
  - 36.-Izaguirre-Espinoza I; López Contreras-Blanco M, Macías-Tomei C. Estimación de la edad de la menarquia en un estudio longitudinal: comparación de métodos. Act Cient Ven 1989, 40: 215-221.
  37. Bundred P, Kitchiner D, Buchan I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998 population based series of cross sectional studies. BMJ 2001; 322: 326-328.
  38. De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffirecole M, OLIOSO p, Cinque M, DeMatteis F. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19: 851-857.
  39. Padrón R. Aspectos de la obesidad infantil. Rev Cubana Pediatr 1976; 48:3-8.
  40. Putito C, DiToro A, Collin R Cimmaratec T, DiAlfonso C, Del Giudice G. Advance RUS and normal carpal bone age in childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19: 506-507.
  41. Frisancho A. Nutritional influences in human growth and maturation. Yearbook. Phys Antropol. 1973; 21: 174-176.
  42. Gran S, Haskell J. Fat thickness and development status in adolescence. Am J Dis Child 1960; 99: 746-748.
  43. Calzada L, Estrada Y, Fuscaldo C, Sanchez H, Lara C. Talla y maduración ósea en pacientes obesos. Rev Med Hosp Nac Niños. Dr Carlos Saenz. 1986; 21:147-152.
  44. Savage D. Secretion of individual adrenocortical steroids in obese children. Arch Dis Child. 1974; 49: 9468.
  45. Pineiro L. Maduración ósea en el niño obeso. Rev Cubana Pediatr 1981; 53: 179-187.
  46. Lambini G, Soffiati M, Giovanni D, Tato L. Mineral metabolism in obese children. Acta Pediatr Scand 1988; 77: 741-746.15



# DIABETES MELLITUS NEONATAL. Caso Clínico

Marlene Roa<sup>1</sup>, Zaira Quijada<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>, Lilia Uzcátegui<sup>1</sup>, Yajaira Zerpa<sup>1</sup>, Magaly Barrios<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Universidad de los Andes-IAHULA. <sup>2</sup>Unidad de Neonatología, ULA-IAHULA. Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivos:** Aumentar los conocimientos sobre la Diabetes Mellitus Neonatal (DMN), así como realizar su diagnóstico y tratamiento tempranos, a través de la presentación de un caso clínico.

**Métodos:** Se resume la historia clínica, se presentan los resultados de laboratorio, ecografía y tomografía computarizada (TAC), así como el manejo realizado. Se hace una revisión de la literatura.

**Caso Clínico:** Recién nacida femenina, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por riesgo de sepsis debido a infección urinaria materna. Peso de 2600 g y talla de 47,5 cm, adecuados para la edad gestacional, y examen físico normal. Antecedentes familiares de tíos maternos y paternos con diabetes mellitus tipo 2. A los 9 días de nacida presentó pérdida de peso y poliuria, acompañadas de hiperglicemia (> 400 mg/dL). Gases arteriales y electrolitos: pH: 7,23, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 13,9 mEq/L, pCO<sub>2</sub>: 30 mmHg, Ex base: -10, pO<sub>2</sub>: 140 mmHg, Na<sup>+</sup>: 140 mEq/L, K<sup>+</sup>: 3,6 mEq/L, Cl<sup>-</sup>: 108 mEq/L. En la ecografía y TAC abdominal se descartó la presencia de defectos anatómicos pancreáticos predisponentes de la enfermedad. Función tiroidea y suprarrenal normal, Amonios negativos. Se diagnosticó DMN, por persistencia de hiperglicemias, se indicó tratamiento con insulina cristalina diluida en agua destilada a una dosis de 0,3 uds/kg/día (0,5-1 uds/día) obteniendo un adecuado control; posteriormente recibió insulina NPH por 2 semanas a la misma dosis. Fue dada de alta con glicemias < 200 mg/dL y se indicó administrar insulina NPH si las cifras de glicemia capilar alcanzaban un valor > 250 mg/dL. Actualmente tiene 2 años y 9 meses de edad, con valores de glicemias entre 70 y 160 mg/dL; no ha requerido insulina, por lo cual se confirma el diagnóstico de DMN transitoria.

**Conclusiones:** La DMN es una entidad clínico-patológica poco frecuente, que responde a la insulino terapia, pudiendo evolucionar en forma transitoria o permanente. Se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes en todos los casos, así como disfunción hormonal.

## ABSTRACT

**Objectives:** Increasing knowledge of the Neonatal Diabetes Mellitus (NDM), as well as conducting its early diagnosis and treatment, through the presentation of a clinical case.

**Methods:** The clinical history is summarized, and the results of laboratory, ultrasound and computed tomography (CT), as well as management realized are presented. A review of the literature is done.

**Case report:** A newly born female was admitted to the neonatal intermediate care unit for risk of sepsis due to maternal urinary tract infection. Weight of 2600 g and size of 47.5 cm, appropriate for gestational age, and normal physical examination. Family history of maternal and paternal uncles with type 2 diabetes mellitus. At 9 days old had a loss of weight and polyuria, accompanied by hyperglycemia (> 400 mg/dL). Aterial gases and electrolytes: pH: 7.23, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 13.9 mEq/L, pCO<sub>2</sub>: 30 mmHg, former base: -10, pO<sub>2</sub>: 140 mmHg, Na<sup>+</sup>: 140 mEq/L, K<sup>+</sup>: 3.6 mEq/L, Cl<sup>-</sup>: 108 mEq/L. In abdominal ultrasound and CT scan were ruled out the presence of pancreatic anatomical defects predisposing of the disease. The thyroid and adrenal function were normal, and amonios were negative. NDM was diagnosed, and for persistence of hyperglycemia, crystalline insulin, diluted in distilled water at a dose of 0.3 u/kg/day (0.5-1 u/day) was indicated, getting proper control; subsequently she received NPH insulin for 2 weeks at the same dose. She was released with glycemia <200 mg/dL and was indicated to administer insulin NPH if capillary glycemia reached a value >250 mg/dL. Currently, she has 2 years and 9 months of age, showing values of glycemia between 70 and 160 mg/dL; she has not required insulin, thus the diagnosis of transient NDM is confirmed.

**Conclusions:** NMD is a clinical and pathological uncommon entity, which responds to insulin and may evolve in transient or permanent form. We must rule out the presence of predisposing congenital abnormalities in all cases, as well as hormonal dysfunction.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Neonatal (DMN), es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1 por cada 300.000 recién nacidos<sup>1-4</sup>. Fue descrita por primera vez en 1852 por Kitselle quien observó varios defectos genéticos sin una clara comprensión fisiopatológica del desorden<sup>5</sup>. Posteriormente, Ramsey en 1926<sup>6</sup>, reporta el caso de un infante a término de 4 semanas de vida, de peso bajo, que fue diagnosticado con diabetes y requirió insulina temporalmente, presentando recuperación a las 10 semanas. Así mismo, en 1995 Muhlendahl y Herknhoff<sup>4</sup> identificaron y publicaron

13 casos de infantes con diabetes neonatal transitoria. Los pacientes generalmente son pequeños para la edad gestacional<sup>1-3</sup> y se caracterizan por la presencia de hiperglicemia dentro de las primeras semanas de vida<sup>7</sup>. La etiopatogenia de la DMN no es del todo clara y difiere de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por la capacidad de recuperación de las células endocrinas del páncreas<sup>7,8</sup>. La DMN puede ser transitoria (DNT) o permanente (DNP). La forma transitoria es más frecuente, conocida también como Hiperglicemia Neonatal Idiopática o Pseudodiabetes Mellitus Neonatal<sup>7</sup>, la cual desaparece luego de varias semanas o meses<sup>9</sup>.

Trabajo recibido en: Octubre 2007. Aceptado para publicación en: Diciembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dra. Marlene Roa. dra\_lene@yahoo.es.

Requiere tratamiento con insulina por un tiempo no mayor de 12 meses<sup>7,10</sup>. La forma permanente de la enfermedad es rara y aproximadamente un 33% de estos pacientes requieren insulinoterapia indefinidamente<sup>9</sup>, como también algunos pacientes, responden a las sulfonilureas, como se ha demostrado recientemente<sup>11,12</sup>. La presentación clínica de ambas es similar y pueden diferenciarse sólo por el curso clínico de la enfermedad<sup>9</sup>. La importancia de esta entidad es que tienden a mostrar una alta recurrencia de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 en los años siguientes, por lo cual requieren seguimiento.

**CASO CLÍNICO**

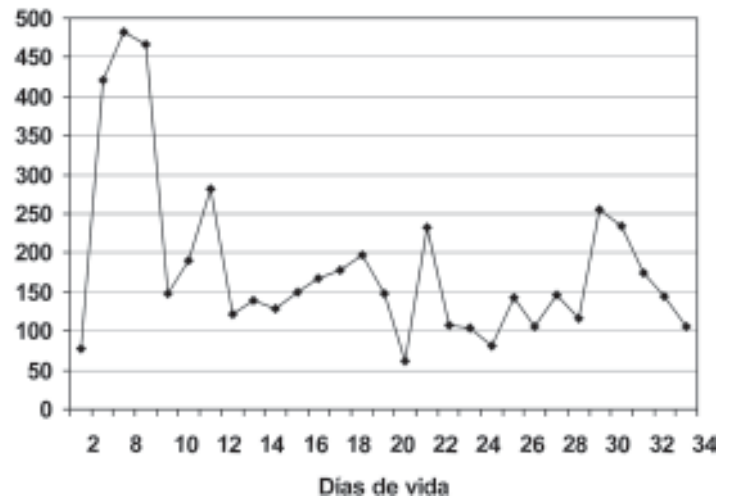
Recién nacida femenina de término, con peso de 2600 g. y talla de 47.5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por riesgo de sepsis debido a infección urinaria materna. Antecedente familiar de tío materno y paterno con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Presentó a las 20 horas de nacida distress respiratorio, distensión abdominal e hipotermia. Al examen físico frecuencia cardiaca de 122 por minuto, palidez y succión débil, hematología completa y glicemia normal (tabla I). A las 24 horas postingreso presentó mejoría clínica. A los 5 días de vida presenta pérdida

**Tabla I:** Resultados de Laboratorio.

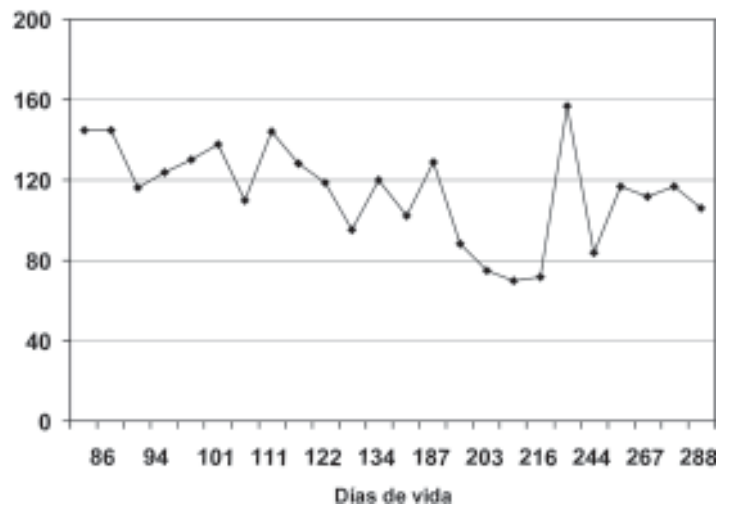
Hematología y Glicemia Días de nacida:1	Gases arteriales Días de nacida: 8	Perfil Hormonal Días de nacida: 23
Hb:13,7(gr/dl)	pH: 7,23	Insulinemia: 2 UI /mL
Htc : 39,2(%)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : 13,9 (mEq/L)	Glicemia: 130 mg/dL
Leucocitos: 12.100 (cm3)	pCO <sub>2</sub> : 30 mmHg	17-OHP: 18.42 ng/dL
Neutrofilos: 65,3%	Ex base: -10	TSH: 4.57 uUI/mL
Linfocitos: 27,8 (%)	pO <sub>2</sub> : 140 mmHg	T4L: 1.23 ng/dL
Eosinófilos: 1,5 (%)	Na <sup>+</sup> : 140 mEq/L	
Plaquetas: 252.000 (cm3)	K <sup>+</sup> : 3,6 mEq/L	
Glicemia:77 (mg/dL)	Cl <sup>-</sup> : 108 mEq/L	

de peso, poliuria, deshidratación, ictericia, hiperglicemia (> 400 mg/dL), motivo por el cual fue valorado por Endocrinología; se indicó expansión con solución 0,9%, hidratación de mantenimiento a 120 cc/kg/día, fórmula sin lactosa y se solicitaron glicemia, gases arteriales y perfil hormonal (Tabla I). A los 8 días de nacida tiene gases arteriales y electrolitos compatibles con acidosis metabólica (Tabla I). Se hace diagnóstico de DMN y por persistencia de hiperglicemia se inicia tratamiento con insulina cristalina diluida en agua destilada a una dosis de 0,3 uds/kg/día (0,5-1 uds/día) obteniéndose un adecuado control; posteriormente recibió insulina NPH por 2 semanas a la misma dosis. En la ecografía y TAC abdominal se descartó la presencia de defectos anatómicos

pancreáticos predisponentes de la enfermedad. Función tiroidea y suprarrenal normal. (Tabla I). Se logran estabilizar los valores de glicemia con una dosis fija de NPH de 1 ud /día y 0.5 ud de insulina cristalina extra si las glicemias eran mayores de 200 mg/dL. Los requerimientos disminuyeron durante su hospitalización (Fig 1). Fue dada de alta con glicemias < 200 mg/dL y se indicó administrar insulina NPH (0,5 ud/día) si las cifras alcanzaban un valor > 250 mg/dL en sus glicemias capilares. Actualmente tiene 2 años y 9 meses de edad, con valores de glicemias entre 70 y 160 mg/dL (Fig 2); no ha requerido insulina, por lo cual se confirma el diagnóstico de DMN transitoria.



**Fig. 1.** Concentración de glicemia durante la hospitalización (mg/dL) e inicio de esquema de insulina cristalina diluida (1ª flecha), insulina NPH dosis fija (2ª flecha) e insulina cristalina según requerimiento (3ª flecha).



**Fig. 2.** Concentración de glicemia capilar extrahospitalario (mg/dL)

## DISCUSIÓN

La DMN se define como la persistencia de hiperglicemia en el primer mes de vida, requiriendo insulina para su tratamiento por más de dos semanas<sup>5</sup>. Se caracteriza por presentar retraso de crecimiento intrauterino, lo cual es un reflejo de la deficiente secreción de insulina *in utero*, además de la aparición de hiperglicemia, glucosuria, poliuria osmótica, deshidratación, escasa ganancia ponderal y cetosis en los 10 primeros días de vida<sup>1,7</sup>. El diagnóstico se confirma por la demostración de una hiperglicemia asociada a una baja concentración de insulina y de péptido C<sup>5</sup>. No se relaciona con la autoinmunidad, y de esta manera se diferencia de la etiopatogenia de la DM1<sup>8</sup>. El progreso de la ingeniería molecular ha permitido delinear las bases genéticas y bioquímicas de la DMN<sup>7,13,14</sup>. Evidencias sugieren que cerca del 90% de la DNT puede ser identificada y que el mecanismo implicado es el resultado de sobre-expresión de una impronta y expresión de genes paternos en la región crítica del 6q24; dos genes imprintados (ZAC e HYMA) han sido identificados como posibles candidatos, así como también: la isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6, la duplicación del 6q24 paterna y un defecto en la metilación de un CpG o en la isla sobrepuesta en el exón 1 de ZAC e HYMA<sup>5</sup>. A diferencia de la DNT, en la DNP su causa genética es menos conocida, ya que solo el 30% de los casos poseen un defecto genético; el mecanismo más común es la mutación del gen KCNJ11 que codifica la subunidad Kir6.2 y de una sub-unidad reguladora (SUR1) de los canales de ATP potasio; con menos frecuencia se han encontrado mutaciones de la glucoquinasa, factor promotor insulina tipo 1 y otras entidades raras<sup>5,11,15,16</sup>. Aunque el mecanismo patogénico involucrado aún no es del todo claro, orienta hacia una falla de la célula <sup>2</sup> pancreática de causa aún no precisa<sup>5</sup>.

Se describen dos entidades clínicas que se distinguen por su evolución: DNT y DNP. La DNT puede ser dividida en tres fases en su historia natural: fase 1: diabetes neonatal, fase 2: remisión aparente y fase 3 relacionada a diabetes tipo 2, ya que una proporción de pacientes puede desarrollar posteriormente diabetes a lo largo de su vida<sup>14</sup>. La DNP es rara y no tiene remisión<sup>9</sup>.

Los niños afectados son tratados con insulina corrigiéndose la hiperglicemia y obteniéndose ganancia ponderal significativa<sup>7</sup>. En algunos infantes el tratamiento con insulina puede durar semanas o meses presentando posteriormente hipoglicemias que conducen a la omisión de la insulina sin presentar hiperglicemia subsiguiente, constituyendo lo típico en la DNT<sup>7</sup>, datos que coinciden con nuestro caso, a diferencia de la DNP que requieren de insulino-terapia

indefinidamente<sup>9</sup>; algunos casos, en los que se les confirma la mutación en la subunidad Kir6.2 de los canales de ATP potasio asociados con epilepsia y retraso del desarrollo mental, se observó que al cambiar de terapia de insulina a sulfonilureas, los pacientes presentaron mejorías del control metabólico, calidad de vida y efecto beneficioso en las funciones neurológicas, debido a que las neuronas poseen receptor SUR 1<sup>11,12,17</sup>. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que la reducción de la hipoglicemia también contribuya<sup>17</sup>.

Es importante excluir otras causas de hiperglicemia tales como bajo peso al nacer, drogas (corticosteroides, dopamina, diazóxido, entre otros), estrés secundario a hipoxia, ventilación mecánica, sepsis e intervenciones quirúrgicas e hiperglicemias secundarias a alteraciones metabólicas, a infusiones de glucosa o lípidos y defectos pancreáticos congénitos<sup>5,18</sup>. En el caso clínico descrito la paciente no recibió ningún tratamiento hiperglicemizante y el distress respiratorio se presentó en las primeras 13 horas de nacida, con rápida mejoría clínica, probablemente secundario a hipotermia. En vista de que se describe recidiva de Diabetes Mellitus en los pacientes con DNT, es importante el seguimiento a largo plazo de la función pancreática, en forma continua y regular para su detección precoz, así como es crucial el soporte psicológico del entorno familiar y la atención cercana del mismo<sup>15</sup>.

## CONCLUSIÓN

La DMN es una entidad clínica-patológica poco frecuente, que responde a la insulino-terapia pudiendo evolucionar en forma transitoria o permanente. A pesar de su baja incidencia, es importante realizar un buen diagnóstico ya que el grupo etario es vulnerable y se podrían presentar consecuencias deletéreas relacionadas con el retardo en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento psicosocial. Se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes en todos los casos, así como disfunción hormonal. Ambas patologías tienden a mostrar una relevancia por la alta recurrencia de DM1 o DM2 en los años siguientes, requiriendo seguimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M. Neonatal diabetes: a disease linked to multiple mechanisms. Arch Pediatr 2007; 14:1356-1365
2. Blum D, Dorchy H, Mouraux T, Vamos E, Mardens Y, Kumps A, De Prez C, Heimann P, Fowler B, Baumgartner R, et al. Congenital absence of insulina cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidemia. Diabetologia 1993; 36: 352-357.



3. Edidin D. Insulin dependancy after transient neonatal diabetes. *J Pediatr* 1993; 123:1019.
4. Von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333:704-708.
5. Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, Kienstra KA, Karaviti L, Fernandes CJ. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1095-1102
6. Ramsey WR. Glycosuria of the newborn treated with insulin. *Trans Am Pediatr Soc* 1926;38:100-101.
7. Sperling MA. Neonatal diabetes mellitus: from understudy to center stage. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:512-518.
8. Polak M, Shield J. Neonatal diabetes mellitus- genetic aspects 2004. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2:193-197.
9. Mitamura R, Kimura H, Murakami Y, Nagaya K, Makita Y, Okuno A. Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatrics* 1996; 128: 268-270.
10. Zarif M, Pildes RS, Vidyasagar D. Insulin and growth hormone responses in neonatal hyperglycemia. *Diabetes* 1976; 25: 428-433.
11. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 as doi: 10.1210/jc.2007-1826. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/rapidpdf/jc.2007-1826v1>.
12. Tamaro P. Neonatal diabetes. *Endocr Dev* 2007;11:70-82.
13. Polychronakos C. New insights into the genetics of neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:19-22.
14. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39:872-875.
15. Sovik O, Tansek MZ, Sagen JV, Njølstad PR. Management of neonatal and infancy-onset diabetes mellitus. *Endocr Dev* 2007;11:94-105.
16. Letha S, Mammen D, Valampampil JJ. Permanent neonatal due to KCNJ11 gene mutation. *Indian J Pediatr* 2007;74:947-949.
17. Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, Belzunces E, Rahal MA, Moisés R. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetes Care* 2007; 30:e108.
18. Gurrieri A, Elías A, Espínola C, Jiménez J. Diabetes neonatal transitoria (DMN) Reporte de 1 caso. Procedente del 6º Congreso Paraguayo de Pediatría, Paraguay.1998; 1-6. Disponible en: [//a:\diabetes\\_20neonatal\\_20transitoria\\_20\(dmn\).htm](http://a:\diabetes_20neonatal_20transitoria_20(dmn).htm). Accesado el 25 de Junio 2005.

# XIII SEMINARIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA Y DIABETES

HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS, CARACAS, 17 DE NOVIEMBRE DE 2007

## RESUMENES DE CONFERENCIAS PRESENTADAS

### PREDICTION AND PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

*Mark A. Sperling, M.D.*

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine.

Diabetes Mellitus Type 1 is a burdensome disease that requires constant vigilance to monitor blood glucose, adjust insulin doses by injection or by programmable devices such as insulin pumps and to integrate nutrition and exercise with the given doses of insulin so as to avoid both hypoglycemia and hyperglycemia. The ability to predict this disease before all of the insulin secretory cells have been destroyed by the autoimmune process that is the cause of type 1 diabetes would be of clinical benefit. Hence, the rationale is that prediction before the appearance of clinical features and symptoms may allow intervention to preserve beta cell function. This ideal is supported by a host of intervention studies in animal models, especially the non-obese diabetic (NOD) mouse. In this species, a variety of interventions have been successful. However, in human beings, no interventions to date have been proven to demonstrate long term success.

In this presentation, I review the current understanding of type 1 diabetes mellitus as an autoimmune disease in which certain genes, especially those of the HLA complex confer susceptibility to diabetes which is then trigger by an, as yet, unidentified environmental insult. The existent of auto-immunity is evident from the appearance and persistence of various antibodies to the components of the pancreatic beta cell including insulin, GAD, IA-2, and non-specific islet cell antibodies (ICA). The combination of various HLA genotypes confers greater susceptibility to the development of type 1 diabetes. In addition, the antibodies are also markers of prediction and the higher the titer and greater the number of positive antibodies, greater is the likelihood of developing diabetes. Combing both the HLA genotype and the presence of islet antibodies with the ability to secrete insulin in response to a pulse of intravenous glucose, the so-called first phase insulin response (FPIR) allows fairly accurate prediction of

those likely to develop diabetes mellitus type 1 within five years.

This body of evidence has evolved over the past twenty years and is supported by a strong scientific base which indicates that type 1 diabetes mellitus is primarily an auto-immune disease. Therefore, strategies to prevent the disease have focused largely on means to modulate the immune response.

Different immune modulators have been used but none with success. These include the immunosuppressive cyclosporin which does induce a brief remission that does not last more than one year or so. Steroids and other immunosuppressants also have not been effective in the long term. Recently, two multi-center international studies have attempted to predict and prevent diabetes in first degree relatives of patients with the disease. The Diabetes Prevention Trial for Type-1 in the United States was a massive undertaking that screened over 80,000 people in order to eventually permit randomization into treatment and non-treatment groups with subcutaneous insulin. The results of this study in the New England Journal of Medicine demonstrated that the disease could be predicted with a high degree of accuracy but intervention with insulin injections did not prevention. Likewise, the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) treated patients with the drug Nicotinamide which is thought to modulate DNA Repair. Again, the results demonstrated the feasibility of conducting large multi-site clinical trials that were accurate in predicting those most likely to develop diabetes within 5 years. However, again Nicotinamide was not successful.

A number of other agents are currently being attempted. These include anti-CD3 antibodies injected intravenously or possibly orally, oral rather than intravenous insulin, the monoclonal antibody CD-20

known as Rituximab, and newer immunosuppressants. Avoidance of cow's milk at birth by promoting breast feeding and then switching to a homogenized (Nurtramigan) formula rather than cow's milk is being investigated.

It must be emphasized that all of these preventive strategies are still in the domain of research and are not yet ready for wide spread routine clinical application.

Finally, if time permits, we will briefly review the current status of islet cell transplantation for the reversal or cure of type 1 diabetes.

## REFERENCES

- Barker JM and Eisenbarth GS. Primary prevention of type 1A diabetes: are we there yet? *Pediatric Diabetes* 8:1150-116, 2007
- The Diabetes Prevention Trial-Type 1. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346: 1685-91, 2002
- European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of Intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 363:925-931, 2004
- Staeva-Vieira T, Peakman M, von Herrath M. Translational mini-review series on type 1 diabetes: immune-based therapeutic approaches for type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 148: 17-31, 2007
- Barker JM, Barriga K, Yu L, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 89:3896-3902, 2004
- Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4572-4579, 2002
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM et al. Extreme genetic risk for type 1a diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 103: 14074-14079, 2006
- Shoda LK, Young DL, Ramanujan S et al. A comprehensive review of interventions in the NOD mouse and implications for translation *Immunity* 23: 155-126, 2005 [www.diabetestrialnet.org](http://www.diabetestrialnet.org)
- Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. *N Engl J Med*. 350: 694-705, 2004.
- Shapiro AMJ, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *N Engl J Med*. 355: 1318-30, 2006.

# TRASTORNO DEL CRECIMIENTO EN EL NIÑO DIABÉTICO. PAPEL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

*Dr. Peter Gunczler.*

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital de Clínicas Caracas. petergunczler@hotmail.com

Son numerosas las enfermedades crónicas que van a afectar el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes. Los efectos que tiene la presencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sobre el crecimiento lineal y la pubertad y por consecuencia la repercusión en talla final, son aun controversiales. Algunos grupos de investigadores afirman que la diabetes en la edad pediátrica va a alterar el crecimiento de los niños, independiente del grado de control metabólico y otros, incluyendo nuestro grupo consideramos que el paciente con un llamado "mal control" metabólico con hiperglicemias crónicas, reflejadas por niveles elevados de hemoglobina glicosiladas (HbA1C), van a resultar en una disminución de la velocidad de crecimiento y por lo tanto con una talla final adulta mas baja, que su potencial genético.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis del efecto que tiene la diabetes sobre la fisiopatología de los factores de crecimiento, el papel de la hormona de crecimiento y como repercuten los mismos sobre las anormalidades que se presentan en la clínica y la auxología del niño y adolescente con DM1

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1, al igual que numerosas enfermedades crónicas tanto congénitas como adquiridas van a afectar la talla final de los individuos, pero aun hoy en día existe controversia, sobre el efecto que tiene la diabetes sobre la velocidad de crecimiento y la pubertad del niño y el adolescente (1-6).

Antes del descubrimiento de la insulina la talla baja era común en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, al punto que se les denominaba "Enanismo Diabético" y el ejemplo mas típico es el Síndrome de Mauriac que se produce debido a un "mal control" metabólico crónico de la diabetes y se caracteriza por: talla baja con disminución progresiva de la velocidad de crecimiento, abdomen protruido, hepatomegalia y pubertad tardía (7-9).

Existe una tendencia secular a la mejoría de la talla en el niño diabético, la cual ha sido bien documentada, sobre todo desde el advenimiento de las nuevas modalidades de tratamientos, con el desarrollo de nuevas insulinas y análogos de las mismas, que imitan la fisiología del páncreas, tanto en la secreción basal de insulina así como en los llamados picos de secreción

de insulina. También con el uso cada vez mas frecuentes de las "bombas de insulina", pero donde aun la literatura se contradice, es en el papel que tiene el llamado "buen control metabólico" sobre el logro de la talla final para el potencial genético de estos individuos que desarrollan diabetes durante el periodo de crecimiento y desarrollo (10-12).

En los últimos años se han realizado numerosos estudios para clarificar el papel de la diabetes en el crecimiento de los niños. Algunos grupos de investigadores como Kanumakala et al (13) no encontraron una diferencia significativa en el Z-score de talla en pacientes femeninos, a diferencia de los varones en los que sí demostraron una disminución en talla en la etapa de adolescencia, aunque clínicamente no significativa, solo 1,5 cm. en talla final, ellos afirman en ese trabajo que el control metabólico, no tiene un efecto negativo sobre la talla. Nosotros Gunczler y col. (14-15), por el contrario hemos estado evaluando la velocidad de crecimiento en nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y encontramos que en los primeros cinco años seguidos del inicio de la enfermedad, aquellos pacientes con un mal control metabólico y dislipidemias, presentaban una velocidad de crecimiento significativamente menor que el grupo que tenían un buen control metabólico, a pesar de recibir la misma dosis de insulina en Unidades/Kg./ día.

A pesar de los numerosos estudios realizados en los últimos años, todavía se presentan interrogantes sobre el papel que tiene la diabetes en el crecimiento y desarrollo del niño y adolescente que inicia su enfermedad en esta etapa de la vida, no tanto en la forma extrema del "mal control" diabético, como sucede en el Síndrome de Mauriac, sino en el niño que mantiene una glicemia promedio por encima de 130-150 mg/dl, reflejado con la presencia de niveles de hemoglobinas glicosiladas mayores de 7%. En lo que no existen dudas, es que si se toman grupos de niños diabéticos en "mal control" metabólico, con HbA1c constantemente altas, creciendo lentamente, al someterlos a un régimen de tratamiento insulínico intensivo y mejorar sus niveles de hemoglobina glicosilada, incrementan marcadamente su velocidad de crecimiento mejorando su pronóstico en talla final, como ha sido reportado por Rudolph y col. (16).

## FISIOPATOLOGÍA, FACTORES DE CRECIMIENTO Y DIABETES

Los estudios de la fisiopatología del niño con DM1 han demostrado que presentan varias anormalidades, entre ellas: un aumento marcado de la secreción de hormona de crecimiento (HC), tanto en forma basal, como en la secreción pulsátil y en el promedio de determinaciones de concentraciones en 24-horas, las cuales se correlaciona en forma inversa con los niveles de HbA1c (17-18). El mecanismo de este exceso de secreción de hormona de crecimiento, no está claro, pero existe evidencia de un trastorno en la regulación hipotalámica tanto de los estímulos positivos como en los negativos por parte de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y de la inhibidora de la somatostatina (SRIF). También se observa una disminución de la proteína ligadora de la hormona de crecimiento (GHBP), la cual refleja una disminución de los receptores de hormona de crecimiento en niños con DM tipo 1 comparados con controles sanos (19). Otra observación fisiopatológica presente en la DM1 mal controlada es una disminución marcada de las somatomedinas, sobre todo la IGF-1, así como de su proteína ligadora IGFBP-3, a pesar de los niveles altos de hormona de crecimiento, estos hechos han sido demostrados mediante la ausencia de respuesta a la prueba de generación de somatomedina, administrando en forma aguda hormona de crecimiento en niños con niveles altos de hemoglobina glicosilada (20). Este patrón de deficiencia de IGF-1 con aumento de HC es similar a lo observado en niños con desnutrición y en la anorexia nervosa, estos niveles se revierten al mejorar las condiciones del paciente, igual que en los pacientes al mejorar su control metabólico (21).

### CRECIMIENTO Y DIABETES

Se evaluaron en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas a 79 niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (14), con una edad promedio de  $8.4 \pm 3.0$  años, seguidos durante 5 años desde el momento del inicio de la enfermedad, se dividió al grupo en aquellos que estaban con un mal control metabólico con valores de hemoglobina glicosilada  $\geq 9\%$  y el resto con mejor control metabólico de la diabetes. Los resultados mostraron una diferencia significativa en la velocidad de crecimiento, con una disminución marcada de la misma en el grupo con mal control, lo que se tradujo en una disminución progresiva de los percentiles en talla, lo cual resultó en una talla final baja para su potencial genético.

La hormona de crecimiento no ha sido aprobada para el tratamiento de niños diabéticos con talla baja, aunque

la misma ha sido utilizada en otras entidades como el síndrome de Turner, el retardo de crecimiento intrauterino, pacientes con insuficiencia renal crónica y talla baja idiopática, todas estas entidades, las cuales no presentan déficit de hormona de crecimiento, pero se ha demostrado en estudios de investigación clínica que la administración del tratamiento de hormona de crecimiento ha sido beneficiosa en estas patologías al punto que ha sido aprobada su uso por la FDR (Food and drug administration de USA) y hoy en día es de uso rutinario (22-24). La experiencia del tratamiento con hormona de crecimiento en niños diabéticos es muy escasa y en general no ha dado buenos resultados en mejorar la velocidad de crecimiento, además de que existe un riesgo potencial aumentado de exacerbar las complicaciones secundarias como la retinopatía y nefropatía diabética.

### CONCLUSIÓN

El crecimiento y desarrollo normal de niños con diabetes es uno de los objetivos principales del tratamiento de los mismos, se puede aseverar que los niños y adolescentes diabéticos con mal control metabólico de su enfermedad en los primeros años posterior al debut de la diabetes, presentan una marcada disminución de la velocidad de crecimiento, que se va a traducir en una talla adulta final baja. La expresión fisiopatológica de este trastorno del crecimiento se va a ver reflejado en anormalidades del eje hipotalámico-hipofisario y del sistema de hormona de crecimiento-somatomedinas y sus receptores, lo cual va a resultar en una alteración de la secreción de hormona de crecimiento, así como de sus proteína ligadora la GHBP y en una disminución de sus receptores, con disminución de la producción de IGF-1 y de las proteínas ligadoras de somatomedinas (IGFBP'S).

Estos trastornos fisiopatológicos se hacen más evidentes en el periodo de la pubertad, ya que estos jóvenes con diabetes van a carecer del llamado estirón puberal, a pesar de que la maduración ósea sigue avanzando, lo cual va a resultar en el cierre de las epífisis de los huesos, no pudiendo, por lo tanto alcanzar su potencial genético en talla.

En conclusión podemos decir que el progreso en el conocimiento de la fisiopatología de los trastornos del crecimiento en el paciente diabético, así como el tratamiento insulínico óptimo, acompañado del autocontrol con monitoreo de las glicemias capilares, al igual que una dieta adecuada y un buen estilo de vida, incluyendo la participación en actividades físicas (25-26), van a reducir la morbilidad y mortalidad que se pudiera presentar en el niño y adolescente con



diabetes mellitus tipo 1 y en consecuencia, mejorar la calidad de vida y evitar los trastornos de crecimientos y desarrollo para lograr el potencial genético de la talla.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *European J Endocrinology* 2004;151:109-117.
2. Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycaemic control in growth velocity in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-830.
3. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 182-187.
4. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long-term metabolic control affect: height in type 1 diabetes mellitus. *Europ J Pediatr* 1998; 157: 972-977.
5. Luna R, Alvarez-Vazquez P, Hervas E, Casteras A, Perez Mendez L, Paramo C and Garcia Mayor RV. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocr Metab* 2005;18:1425-1431.
6. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: Are we winning? *Arch Dis Child* 2003;88:151-154.
7. Joslin E, Root H, White P. Development and prognosis of diabetic children. *JAMA* 1925; 85: 420-422.
8. Wagner R, White P, Bogan I. Diabetic dwarfism. *Am J Dis Child* 1942; 63: 667-728.
9. Mauriac P. Gross ventre, hepatomegalies, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques: traits depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gaz Hebl Sci Med Bordeaux* 1930; 26: 402-410.
10. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: Are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88: 151-154.
11. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993 (Suppl); 16: 101-106.
12. Bognetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi S, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1226-1229.
13. Kanumakala S, Dabadghao P, Carlin JB, Vidmar S, Cameron FJ. Linear growth and height outcomes in children with early onset type 1 diabetes mellitus – a 10 year – longitudinal study. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 189-193.
14. Gunczler P, Lanes R, Esaa S, Paoli M. Effect of glycemic control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin dependent diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 569-575.
15. Gunczler P, Lanes R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care (Letter)* 1999; 22: 1012.
16. Rudolph M, Sherwin R, Markowitz R, Bates S, Genel M, Hochstadt J, Tamborlane W: Effect of intensive treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1982;101:333-339.
17. Amiel S, Sherwin R, Hintz R, Gertner J, Press C, Tamborlane W: Effect of diabetes and its control on insulinlike growth factors in the young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 1984;33:1175-79.
18. Asplin C, Faria A, Carlsen E, Vaccaro V, Barr R, Iranmanesh A, Lee M, Veldhuis J, Evans W: Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:239-245.
19. Menon R, Arslanian S, May B, Cutfield W, Sperlin M: Diminished growth hormone –binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:934-938.
20. Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F: Impaired somatomedin generation test in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:156-166.
21. Rieu B, Binoux M: Serum levels of insulin-growth factor (IGF-1) and IGF binding protein in insulin dependent diabetes during an episode of severe metabolic decompensation and the recovery phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:781-785.
22. Care JCl, Ecosse E, Bastie-Sgeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, Nicolino M, Brauner N, Chaussain JL, Coste J. Quality of life determinants in young women with Turner syndrome after growth hormone treatment: results of the Star Tur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992-1997.
23. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frish H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with short statura: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:45-53.
24. Lanes R, Gunczler P, Orta N, Bosquez M, Scovino R, Dominguez L, Esaa S and Weisinger J R. Changes in Bone Mineral Density, Growth Velocity and Renal Function of Prepubertal Uremic Children during Growth Hormone treatment. *Horm Res* 1996;46:263-268.
25. Petersen K.F., Price T.B., Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4656-64.
26. Riddell MC, Iscoe KE: Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2006;7:60-70.



# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD. EXPERIENCIA EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE VENEZOLANO

*Dra. Mariela Paoli de Valeri.*

Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes- Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

El artículo reciente publicado por Weghuber y cols.<sup>1</sup> es alarmante. Se trata de un niño de 2 años de edad con obesidad extrema, debido a una alta ingesta calórica, que presenta el síndrome metabólico completo, signos de enfermedad cerebrovascular, pronunciado engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida común, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda e hígado graso. Es la mejor demostración de que las arterias de los jóvenes no son resistentes al efecto aterogénico y que debemos evitar desde la niñez la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La aterosclerosis tiene un largo período pre-clínico que se inicia desde la niñez y se han documentado lesiones ateromatosas vasculares en jóvenes, observándose que a mayor número de factores de riesgo presentes en la persona, mayor progresión de las lesiones<sup>2</sup>.

Se considera que los factores de riesgo clásicos tales como obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, cigarrillo e hipertensión arterial (HTA), permiten explicar solo el 50 a 60% de los eventos cardiovasculares<sup>3</sup>. A partir de la investigación etiopatogénica de la aterosclerosis, diferentes estudios epidemiológicos y de investigación básica han identificado “nuevos” factores de riesgo o factores emergentes. Varios de estos son considerados predictores independientes de riesgo cardiovascular. Entre ellos se incluyen la elevación de la homocisteína, de la lipoproteína (a), del fibrinógeno, de la proteína C reactiva, del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) y de la viscosidad plasmática y la disminución de la adiponectina. Algunos pueden detectarse en la edad pediátrica, pero son pocos los estudios en niños que relacionan estos nuevos factores de riesgo con alteraciones cardiovasculares o endoteliales en ellos o en su vida adulta<sup>4</sup>.

La obesidad se ha incrementado 2 a 4 veces en las últimas décadas, con una proporción más alta entre los jóvenes afroamericanos y latinos. Esta tendencia es preocupante ya que el sobrepeso en la infancia y la adolescencia va asociado a otros factores de riesgo cardiovascular y a lesiones ateroscleróticas tempranas, así como también a un incremento de riesgo de obesidad y sus comorbilidades en la madurez<sup>5</sup>. Weiss y cols.<sup>6</sup> demuestran que la prevalencia de SM, así como los niveles de proteína C reactiva aumentan con la

adiposidad, mientras que los niveles de adiponectina disminuyen.

Hoy día se conoce que el tejido adiposo no es simplemente un reservorio de energía depositada en forma de triglicéridos, sino que es un órgano secretorio activo que produce diferentes péptidos y citoquinas a la circulación. Cuando existe un exceso de tejido adiposo, el balance entre éstas numerosas moléculas se altera, de manera que hay una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6, y una producción disminuida de péptidos antiinflamatorios como la adiponectina. Este desbalance participa en el desarrollo de las alteraciones metabólicas y vasculares relacionadas a la obesidad<sup>7</sup>.

Los niños obesos están en una situación de mayor riesgo cardiovascular, como lo demuestran Whincup y cols.<sup>8</sup> quienes encontraron en adolescentes, una reducción de la distensibilidad de la arteria braquial a medida que aumentaba la adiposidad, la resistencia a la insulina, la presión arterial diastólica, el C-LDL, la PCR y el número de criterios de SM. La obesidad se ha encontrado asociada a hipertrofia ventricular izquierda<sup>9</sup>, a disfunción endotelial y plaquetaria<sup>10</sup>, a una mayor extensión de estrías grasas vasculares en jóvenes<sup>11</sup> y a engrosamiento de la pared arterial<sup>12</sup>. Por todo esto, la obesidad en el niño y adolescente se considera un fuerte predictor de enfermedad cardiaca coronaria en el adulto<sup>10</sup>. Un perfil de riesgo durante la niñez y la adolescencia, se asocia con un engrosamiento de la pared íntima y media de la arteria carótida en la vida adulta<sup>13</sup>. Van Dam y cols.<sup>14</sup> encontraron que la adiposidad moderadamente aumentada a los 18 años estaba asociada con muerte prematura en mujeres de mediana edad, aún después de ajustar para el IMC en la vida adulta. Todo lo anterior justifica la búsqueda e intervención de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la gente joven como medida preventiva, sobre todo hoy día, cuando se observa una creciente frecuencia de obesidad, del síndrome metabólico y de diabetes mellitus tipo 2 en el niño<sup>11</sup>.

La situación en Venezuela es similar a otras partes del mundo. El estudio realizado a nivel nacional por la Dirección del Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional (SISVAN) del Instituto Nacional de Nutrición (INN)<sup>15</sup>, que incluyó 600.000 niños de todo el territorio nacional muestra, en los lactantes, un 23,1%

de sobrepeso en 1990 que aumentó a 26,9% en el 2005; en preescolares ascendió de 7,9% a 11% y entre 7 y 14 años aumentó de 9,7% a 15,8%. Además se comprobó un aumento en comida chatarra, rica en carbohidratos y grasas. El estudio sobre el patrón de lípidos en preescolares de bajos recursos socioeconómicos en Valencia (2003), que incluyó 390 preescolares de 1 a 7 años encontró un déficit nutricional del 14,3% y un exceso nutricional, incluyendo sobrepeso y obesidad del 20,8%. El trastorno lipídico más llamativo fue que el 100% de los niños tuvo niveles de C-HDL menores de 45 mg%<sup>16</sup>. La frecuencia de DM2 en niños, que era de 1,7% en el período 1987-1990 en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos", aumentó a 7,3% en el período 1999-2002<sup>17</sup>.

En Mérida (2004), un estudio que incluyó 349 escolares entre 6 y 13 años, provenientes de 3 planteles urbanos mostró una frecuencia de sobrepeso del 11% y de obesidad del 14%<sup>18</sup>. Debido a la importancia de la obesidad y sus factores de riesgo asociados, se decidió iniciar un estudio epidemiológico en la ciudad de Mérida, para diagnosticar la presencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de 7-9 años de edad, estudiantes del 2º grado. Se presentan los resultados preliminares de los primeros 290 escolares, 50% de planteles públicos y 50% de privados, 46% hembras y 54% varones, donde se observa, de acuerdo al IMC, un 9,3% de obesidad, 13,1% de sobrepeso, 64,5% normal y 13,1% bajo IMC, con predominio de obesidad en los planteles públicos (11,7% vs 6,9%) y de bajo IMC en los privados (18,6% vs 7,6%) ( $p=0,01$ ), mayor proporción de varones con sobrepeso (16,7% vs 9%) y de hembras con obesidad (13,4% vs 5,8%) ( $p=0,04$ ). Con respecto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular se obtiene que el 2,4% de los participantes y el 11,1% de los obesos ( $p=0,04$ ) tuvieron TA normal-alta, no hubo niños con HTA ( $> 97$ ); el 13,1% de todos los escolares y el 33,3% de los obesos ( $p=0,007$ ) tuvieron hipertrigliceridemia ( $Tg > 110$  mg/dL); el 41,7% de los escolares, 52,6% de los sobrepeso y 66,7% de los obesos ( $p=0,003$ ) tuvieron disminución del C-HDL ( $C-HDL < 40$  mg/dL); el 9,7% de los escolares y 18,5% de los obesos tuvieron hipercolesterolemia ( $C-LDL > 130$  mg/dL); el 5,2% de los escolares, con predominio en el sexo masculino (7,7% vs 2,2%  $p=0,03$ ) y procedencia de planteles públicos (8,3% vs 2,1%  $p=0,01$ ) tuvieron hiperglicemia de ayuno; el número de criterios de síndrome metabólico fue aumentando con la adiposidad, el 4,5% de todos los escolares y 40,7% de los obesos ( $p=0,0001$ ) presentaron síndrome metabólico. En adultos, la simple relación Tg/C-HDL permite identificar pacientes con dislipidemia y resistencia a la

insulina<sup>19</sup>, y en sujetos con sobrepeso, Barter y cols<sup>20</sup> demostraron que solo aquellos con elevación de Tg y disminución de C-HDL, cursaban con hipertensión arterial, niveles altos de PCR y resistencia a la insulina. En consideración a lo anterior, se finalizó recientemente otro estudio (2006), haciendo énfasis en la búsqueda de factores emergentes de riesgo cardiovascular y la utilidad del indicador Tg/C-HDL en niños obesos. El estudio incluyó 67 escolares entre 6 y 12 años, prepúberales, de ambos sexos, provenientes de las consultas de Crecimiento y Desarrollo y de Endocrinología del IAHULA, 20 con normopeso, 18 con sobrepeso y 29 con obesidad. Se muestra que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular desde la edad infantil ya que se asocia con una serie de factores tradicionales y emergentes de ECV. En los obesos, las cifras de presión arterial fueron mayores y el 20,7% tenían HTA, el perfil lipídico fue más aterogénico, con una relación Tg/C-HDL más alta, siendo el único grupo que presentó hipercolesterolemia (10,3%), el índice HOMA fue más alto y el QUICKI menor, las concentraciones de PCR y de leptina fueron mayores y el 69% de los obesos presentó SM. Con respecto a la relación Tg/C-HDL, se encontró que el 69% de los obesos y el 95% de aquellos con SM tuvieron un índice de 3,5 o mayor (cifra máxima aceptada en adultos). La relación Tg/C-HDL se correlacionó con todos los marcadores de adiposidad, así como con la tensión arterial media y en el análisis de regresión logística, mostró ser una variable de peso, junto con el IMC, para la presentación del SM. No se encontraron estudios al respecto en niños, pero estos resultados indican que la relación Tg/C-HDL podría ser un marcador útil en la identificación de niños con riesgo de padecer obesidad, dislipidemia, HTA o SM<sup>21</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weghuber D, Zaknun D, Nasel C, Willforth-Ehringer A, Muller T, Boriss-Riedl M, et al. Early cerebrovascular disease in a 2-year-old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 37-41.
2. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-1656.
3. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837
4. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54:4-8

5. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S et al. Cardiovascular health in childhood. *Circulation* 2002; 106: 143-160.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane T, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents 2004; 350: 2362-2374.
7. Winer J, Zern T, Taksali S, Dziura J, Cali A, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415-4423.
8. Whincup P, Gilg J, Donald A, Katterhorn M, Oliver C, Cook D, et al. Arterial distensibility. The influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112: 1789-1797.
9. Urbina E, Gidding S, Bao W, Elhasabany A, Berenson G. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999; 138:122-127.
10. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi M, Marinucci M, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3145-3152.
11. McGill H, McMahan C, Herderick E, Malcom G, Tracey R, Strong J. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1307-1315.
12. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400-1404.
13. Chen W, Srinivasan S, Li S, Wu J, Berenson G. Metabolic Syndrome Variables at Low Levels in Childhood Are Beneficially Associated With Adulthood Cardiovascular Risk. *Diabetes Care* 2005; 28:126-131.
14. Van Dam R, Willett W, Manson J, Hu F. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 91-97.
15. <http://www.inn.gob.ve/modules/accedado> el 6 de Octubre de 2007).
16. Solano L, Velásquez E, Naddaf G, Páez M. Patrón de lípidos en preescolares de bajos recursos socioeconómicos (Valencia, Venezuela). *ACV* 2003; 53.
17. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro L, García M, Merino G et al. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Experiencia de la Unidad de Diabetes del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2: 18-23.
18. Ramírez I, Bellabarba S, Paoli-Valeri M, Arata-Bellabarba G. Frecuencia de obesidad y sobrepeso en escolares de la zona urbana de Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2: 16-21.
19. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96: 399-404.
20. Barter P, McPherson R, Song K, Kesaniemi A, Mahley R, Waeber G, et al. FERUM insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2041-2045.
21. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cicchiati R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R. The triglyceride/Hdl-cholesterol ratio (Tg/Hdl-c) as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. Enviado para publicación.

# SOME THOUGHTS ABOUT HIGH CHOLESTEROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*Mark A. Sperling*

M.D. Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Diabetes. University of Pittsburgh School of Medicine. Children's Hospital of Pittsburgh. USA.

Lipids and their various components such as cholesterol, fatty acids, and lipoproteins are essential for our well being by providing nutrient calories and by serving as important building blocks for various life processes. Lipids are essential for the cell membrane; for the sheath that surrounds nerves; as the basic molecule for synthesizing and secreting steroids by the adrenal, gonads and placenta; as important participants in the immune recognition of foreign invaders and the mediation of inflammation via T-lymphocytes. No discussion of the problems of excess cholesterol, its relationship to atherosclerotic heart disease and its treatment can take place without some simple review of the metabolism of lipoproteins and of cholesterol.

Most of our lipoproteins enter via the diet and undergo a series of enzymatic degradations via lipoprotein lipase, hepatic lipase and other enzymes that ultimately result in their ability to be used as nutrient substrates or to be taken up by the cells in the liver and in the periphery. Cholesterol uptake is mostly mediated via the LDL receptor which recognizes LDL with its apoprotein. This enables generation of free cholesterol within the cell which acts to suppress further cholesterol synthesis and to decrease LDL receptors. Therefore, a drug such as a statin which interferes with a key step in cholesterol synthesis, will result in a decrease of intercellular cholesterol and up regulation in LDL receptors with an increase in the clearance of cholesterol from the blood. This simple scheme won the Nobel Prize for Drs. Goldstein and Brown and is the entire basis for the use of statins which are rapidly emerging as the primary treatment for increased cholesterol throughout the world. The HDL cholesterol, so called "good" cholesterol, can be taken up for synthesis of bile acids within the liver and by the adrenal glands, testes, ovaries and placenta for steroid synthesis.

Abnormalities in the concentrations of cholesterol and other lipid moieties can only arise by increased production, decreased removal or combination of these two things. These entities can either be genetically determined via defective steps in the enzymes or receptors or by diseases which interfere with lipid metabolism. Amongst these, the most preventable cause is hypothyroidism and diabetes. Always consider

secondary causes of dyslipidemia before embarking on treatment regimes for the primary genetic hyperlipidemias.

In the past, these genetic dyslipidemias were characterized by their flotation characteristics in the so called Friedrickson Classification. However, this classification is falling out of favor as we learn more about the genetic basis of each of the major abnormalities. Among these abnormalities, the most common is heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). Cholesterol is intimately involved in the formation of plaques along the major arteries, including the aorta and coronary arteries. However, recent information indicates that in addition to obstruction, there are inflammatory processes that determine the fate of the plaque. Therefore, inflammatory markers such as C-Reactive Protein, IL6 and others are important in the consideration of whether an individual is at greater risk for the future development of coronary vascular disease (CVD). These considerations formed the basis for the importance of screening for childhood hypercholesterolemia and for its treatment. Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) occurs in 1 in 500 people, can be readily modified by therapeutic approaches to limit cholesterol intake, to limit its absorption, to increase its excretion or to decrease its synthesis and thereby increase its uptake from the circulation. These considerations form the basis of all known drugs currently used in the hyperlipidemias. They are of such great importance that they have been widely investigated to provide guidelines for treatment primarily in adults (Adult Treatment Panel III – ATP III). These guidelines were most recently updated in 2004 and their pediatric counterparts discussed in 2007.

I present data on the management of the lipid disorders in childhood based on these guidelines as modified for Pediatrics and based on two approaches. The first is a population approach, in which lifestyle changes of diet and exercise are targeted to reduce cholesterol. These guidelines clash with the current eating habits of adolescents in many developed and developing countries. A second approach is the individual approach, based on risk profiles including a family



history of myocardial infarction earlier than age 50-55, and the presence of elevated cholesterol. They are modified by obesity, presence of diabetes, hypertension, smoking and the presence of other inflammatory markers. Although not all authorities agree, most are coming to accept that the use of statins should be a first line treatment for children at high risk for developing coronary vascular disease and that ongoing studies should define the long-term safety. However, a meta analysis of studies that have been relatively short term and as long as two years in duration, clearly demonstrate the efficacy and safety of these drugs. Moreover, there is now evidence of a reduction in the intima media thickness (IMT) of the carotid artery via ultrasound or CT examinations and it's reversal by the use of statins in adolescents with HeFH. The criteria for intervention in children remain somewhat more lenient than those in adults with demonstrated coronary vascular events but, nevertheless, have undergone reduction in the absolute levels of cholesterol at which one should intervene and in the targets for acceptable ranges.

I conclude the presentation with two case studies that are illustrative and hope to answer questions during a spirited discussion. To facilitate this discussion I provide the full set of the slides used in the presentation, and seven key references which, should provide ample

basic and practical knowledge for the management of lipid disorders in childhood.

## REFERENCES

1. Kanani PM, Sperling MA. Hyperlipidemias in Adolescents. *Adolesc. Med.* 2002; 13:37-52
2. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. *Pediatrics.* 2007; 119:370-380
3. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJP, Hutten BA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27:1803-1810
4. McCrindle BW: American Heart Association Writing Group, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Summary of the American Heart Association's Scientific Statement on Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27:982-985
5. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files. *Science.* 2001; 294:1866-70
6. National Cholesterol Education Program: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/>
7. Brunzell, J.D. Hypertriglyceridemia. *N Engl J. Med* 2007; 357:1009-1017

# GH TREATMENT OF NON GROWTH HORMONE DEFICIENT SHORT STATURE

*PR P Czernichow.*

Hopital Necker Enfants Malades. Paris France.

The term non GH deficient short stature is a vague term that paediatric endocrinologist are using to “define “ a population of short children without evidence of a precise cause or mechanism and certainly no known endocrine cause. We will consider in this presentation 2 entities that have received a lot of attention from both side of the Atlantic namely the child born Short for Gestational Age and the child with Idiopathic Short Stature. A 3d situation will be considered at the end : the case of corticoid induced growth retardation in chronic inflammatory diseases and the role of GH administration to treat or prevent the severe short stature frequently observed in these children.

## SHORT CHILDREN BORN SHORT FOR GESTATIONAL AGE (SGA)

According to the most widely used definition 3% of neonates are born SGA either because their birth weight or length are 2 SD below the mean for gestational age and background population. These children experience a rapid catch up but about 10% of them will remain short and will be short as adult. In a population study performed in France we have compared a group of adult born SGA to a control group and we have shown that the adult height of the SGA group is 1 SD below the control and that 10% of them are 2SD below the mean.

Several studies have shown that administration of GH to short children born SGA can increase the growth velocity (GV) of these children but more importantly, a long term study performed in Europe has shown that GH can normalize the adult height and avoid short stature. An international consensus meeting has clearly defined the objective of treatment: to induce a rapid catch up to normal height, to maintain a normal height during childhood and to reach a normal height as adult. It seems reasonable to start treatment after the age of 3 when it is certain that no catch will occur and to treat the shorter children. There is a controversy about the best GH dosage to be used in this indication. If a “low” GH dosage of 33 $\mu$ g/Kg/Day seems to be able to normalize adult height in the less severe form, we recommend using a larger dosage in the early years of treatment to allow a rapid catch up. A larger dosage (between 50 and 66  $\mu$ g) is also recommended in the most severe form of short stature (for example below -3 SD and in the prematurely born SGA children). GH

administration seems to have other beneficial effects in these patients. In particular careful studies of body composition have shown that GH increases the lean mass in children born SGA and may correct the muscle mass deficit which has been described in this situation. Because children born SGA have some degree of insulin resistance and since GH administration by itself decreases insulin sensitivity, it was important to study glucose tolerance in this group of patients. Results are reassuring and during treatment as well as 6 years after resuming GH treatment no cases of diabetes have been observed and glucose tolerance is normal. Because the GH dosage induces an increase of plasma IGF-1 above the normal value for age, the question of a possible oncogenic risk remains open. Although the incidence of tumour in the treated group of patient is identical to what is expected, it seems important to maintain the IGF-1 plasma value below +2.5 SD and therefore measure this parameter at regular intervals. No new safety signals have been seen in the surveillance of large group of patient. Nevertheless since this is a new indication it seems important to continue some kind of surveillance in post marketing studies.

## REFERENCES

1. Peter A. Lee, Steven D. Chernausek, Anita C. S. Hokken-Koelega, , Paul Czernichow International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, 1, 2001 April 24–October, PEDIATRICS 2003, 111: 1253-61
2. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G Rapaport R, Rogol A, Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.

## IDIOPATHIC SHORT STATURE

A group of very short children with no precise phenotype or mechanism to explain their abnormal growth are classified as having idiopathic short stature (ISS). These children have marked growth retardation and achieve adult heights below their target height. Several studies have shown that long-term GH administration in children with ISS increases final adult height. These studies include randomised clinical trials and large surveillance studies, such as the National

Cooperative Growth Study (NCGS). The efficacy and safety of GH treatment in ISS is comparable to that observed in other non-GH deficient conditions. A consensus has not yet been reached on the best strategy to adopt for treating children with ISS. We recommend treating children with the most severe short stature (with a height limit  $d'' -2.5$  SD), starting at  $e''5$  years of age. The patient's predicted adult height should be 1 SD below target height, as this will exclude children with familial short stature. Approximately 10-20% of children with ISS do not respond to GH treatment. Therefore, if growth velocity or the gain in height is not satisfactory after one year GH therapy should be stopped and the patient re-evaluated.

## REFERENCES

1. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A, Genentech Collaborative Group: Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *New Engl J Med* 1999; 340:502-507.
2. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B: Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-5253.
3. Werber Leschek E, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB, Baron J, National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly & Co. Growth Hormone Collaborative Group: Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height in Peripubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148.
4. Rekers-Mombarg LTM, Massa GG, Wit JM, Matranga AMC, Buckler JMH, Butenandt O, Chaussain JL, Frisch H, Leiberman E, Yturriaga R, Aarskog D, Chatelain PG, Colle M, Dacou-Voutetakis C, Delemarre-van de Waal HA, Girard F, Gosen JJ, Irle U, Jansen M, Jean R, Job JC, Kaar ML, Kollemann F, Lenko HL, Mublenberg R, Keizer-Schrama SMPFDM, Oostdijk W, Otten BJ, Piersson M, Preece MA, Price DA, Rayner PHW, Rouwe C, Schmitt K, Sippell WG, Blumel P, Vulmsa T, Waelkens JJJ: Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1998;132:455-460.
5. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB: Safety of Growth Hormone Treatment in Pediatric Patients with Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5188-5196.

## SHORT STATURE IN CHILDREN INFLAMMATORY CHRONIC DISEASE AND TREATED WITH CORTICOID

Despite great efforts to develop alternative therapies, GC are still widely used and remain the first-line medication in the treatment of many chronic

inflammatory and auto-immune diseases and in post-transplant recipients. In these pathological conditions, GC are usually given as a long-term treatment. Therefore, efforts should be done to reduce their adverse effects mainly affecting linear growth, muscle mass and bone health.

Paediatricians prescribing GC are well aware that minimal doses of GC should be given in order to minimize side-effects. For example, using other disease modifying or immuno-suppressive drugs can be a therapeutical option to decrease GC doses or to switch from a daily GC administration to an alternate day regimen. However, reducing GC doses without compromising the good control of the disease often remains a difficult challenge to achieve, particularly in severe inflammatory diseases. Since several years, observational and controlled studies assessed in children suffering from juvenile idiopathic arthritis (JIA) have shown that recombinant growth hormone (GH) therapy can halt the decrease in height velocity and muscle wasting that occurred during GC administration and can also improve bone mineralisation. However, responses to treatment markedly varied among the patients, depending on the severity of the underlying disease. In addition, the duration of the exposure to GC might also influence the response to GH treatment, through its deleterious effects on the growth plate and bone metabolism. Thus, starting GH treatment, later in the course of the disease, after many years of inflammation and GC exposure, in severely growth-retarded JIA children, would probably not lead to the normalization of their adult height and body composition although some moderate improvement has been observed in polyarticular forms of JIA treated until adult height. These observations incited us to initiate GH treatment in JIA patients earlier in the course of their disease in order to prevent rather than to cure these severe consequences of long-term GC therapy. Our results are convincing and we have shown that by initiating GH treatment early in the course of the disease (and of GC administration) it is possible to maintain a normal growth velocity and prevent short stature.

Glucose tolerance was studied during all these studies and surprisingly although insuline resistance was amplified by GH administration no cases of diabetes were observed.

## REFERENCES

- 1 Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile chronic arthritis treated with long-term glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29 :1296-300.

- 2 Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:2824-2829
- 3 Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, Said E, Schwartz HP. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003; 143:512-519.
- 4 Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 403-409.
- 5 Simon D, Prieur AM, Quartier P, Ruiz JC, and Czernichow P. Early Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Glucocorticoid-treated Children with juvenile Idiopathic Arthritis: A 3-Year randomized Study; *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2567-73.
- 6 Bechtold S, Ripperberger P, DallaPozza R, Bonfig W, Hafner R, Michels H and Schwartz HP. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3013-8.



# DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA

*Dr. Roberto Lanes.*

Endocrinólogo Pediatra. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas, Venezuela.

La hormona de crecimiento ha sido implicada en la regulación de la actividad cardiovascular y ha sido postulada como uno de los principales factores responsables del aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular detectada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta. Adultos con deficiencia de HC presentan un incremento en diversos índices de riesgo cardiovascular tales como hiperlipidemia, un aumento en la masa de grasa corporal, aterogenesis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento en la resistencia periférica a la insulina, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y alteraciones en la estructura y función cardíaca.

A continuación revisaremos en cierto detalle la función endotelial en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento y los cambios favorables que se ven en estos sujetos durante la administración de esta hormona. Se presentan datos reportados en los últimos años en adultos y datos en niños y adolescentes que recién comienzan a aparecer en la literatura.

## COMPOSICIÓN CORPORAL

Estudios recientes en niños, adolescentes y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento han demostrado anomalías en su composición corporal, con una reducción en la masa magra y un aumento en la masa grasa con una obesidad de tipo abdomino/visceral. La obesidad y en particular la obesidad central parecen ser factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular, posiblemente a través de su asociación con la aterosclerosis y la rigidez arterial, con cierto grado de protección dado por la obesidad periférica y la masa magra. La terapia con hormona de crecimiento reduce el volumen del tejido adiposo y aumenta la cantidad de músculo. Dos estudios doble ciegos aleatorios en hombres y mujeres deficientes de HC confirman un descenso significativo en la grasa total y truncal, con un aumento de la masa magra con tratamiento. Un aumento de la masa grasa en adultos jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, con una disminución en la masa magra y en la fuerza muscular al compararse a pacientes con

deficiencia de HC de aparición en edad adulta fue recientemente reportada por Koranyi y colaboradores (5).

Korumaru y colaboradores encontraron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con tratamiento o sin él. El índice de obesidad disminuyó 6.1% en varones y 9.7% en hembras durante terapia con HC, mientras que la relación cintura/cadera no cambió en forma significativa en ambos sexos. La grasa corporal disminuyó significativamente tanto en varones como en hembras durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero permaneció constante en varones y aumentó en hembras después de 2 años de tratamiento; la masa muscular aumentó significativamente en ambos sexos durante el periodo de tratamiento. Después de discontinuar tratamiento con HC una vez alcanzada la talla final y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y colaboradores notaron que el porcentaje de masa magra disminuyó, mientras que el porcentaje de grasa corporal y la grasa del tronco aumentaron en adolescentes deficientes de HC, con una tendencia similar pero menos marcada en controles sanos.

No sólo se aumenta la masa muscular con tratamiento con HC en pacientes deficientes de la misma, sino que un aumento en la fuerza muscular y una mayor capacidad física se nota en estos pacientes. Svensson y colaboradores(8) demuestran como la terapia con HC normaliza la fuerza de extensión y flexión isométrica e isokinética a nivel de rodilla en adultos deficientes de HC, mientras que Ter Maaten y colaboradores(9) demuestran un aumento en la capacidad máxima de trabajo y en el consumo de oxígeno en adultos con deficiencia de HC después de terapia a largo plazo.

## DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de HC probablemente sea una consecuencia directa de los niveles bajos de HC y de IGF-1. Se sabe que la HC y particularmente el IGF-1 estimulan la producción y la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial induciendo la vasodilatación. La disfunción endotelial puede que se deba adicionalmente a una acción indirecta en el proceso aterogénico inducido por alteraciones en el

metabolismo de las lipoproteínas y de remanentes lipoproteicos. En la etapa postprandial estos remanentes lipoproteicos son predominantes y altamente aterogénicos, estimulando una formación aumentada de macrófagos y la inducción de inflamación vascular. Las observaciones recientes de Twickler y colaboradores en adultos con deficiencia de HC demuestran como el aumento en los niveles postprandiales de citoquinas proinflamatorias, como la interleukina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), se correlacionan con un aumento en las concentraciones postprandiales de remanentes lipoproteicos, lo que sugiere que estos remanentes lipoproteicos pudieran inducir una respuesta inflamatoria y es sabido que la inflamación es una de las características importantes y tempranas del proceso de aterogénesis. Células endoteliales y monocitos/macrófagos segregan citoquinas, mientras que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son capaces de inducir una respuesta inflamatoria en células endoteliales y macrófagos a través de receptores en sus membranas.

Leonsson y colaboradores han demostrado como niveles elevados de proteína C-reactiva y de IL-6 se asocian independientemente al grosor de la intima-media carotídea en pacientes adultos no tratados deficientes de HC. Nosotros recientemente demostramos como los niveles de la proteína C-reactiva, del TNF-alfa y del fibrinógeno se encuentran elevados en adolescentes con deficiencia de HC al compararlos con controles sanos. Por lo tanto, una respuesta inflamatoria pareciera presentarse desde la adolescencia en estos pacientes y estar relacionada a los niveles elevados de triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales. Terapia con HC ha demostrado reducir la secreción monocítica y los niveles séricos de citoquinas inflamatorias en adultos, sugiriendo que la HC pudiera jugar un rol en la regulación de la inflamación a nivel de la pared vascular.

Aun cuando las células endoteliales fueron hasta hace poco consideradas inactivas, actuando solo como una barrera semipermeable entre la sangre y los tejidos, información reciente sugiere un rol del endotelio vascular en el mantenimiento de la homeostasis y el tono vascular. Al ser activado el endotelio vascular cambia el balance entre los mecanismos que controlan la vasoconstricción y la trombosis y aquellos que favorecen la vaso dilatación y la fibrinólisis. En respuesta a su activación las células endoteliales expresan una serie de moléculas, entre las cuales se encuentran las moléculas de adhesión E-selectin, la molécula de adhesión intercelular-1 ((ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ICAM-

1) y la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1), que juegan un papel en la modulación del reclutamiento de leucocitos y en la adhesión plaquetaria durante la trombosis y la inflamación. La activación de las moléculas de adhesión endotelial contribuye a las fases más tempranas de aterogénesis permitiendo la adhesión leucocítica y monocítica a la superficie endotelial y su migración al espacio subendotelial donde facilitan el proceso aterogénico. Plaquetas activadas también participan en este proceso modulando las propiedades quimiotácticas y de adhesión de las células endoteliales. Recientemente nosotros encontramos que adolescentes deficientes no tratados presentan niveles elevados de varios marcadores de activación endotelial como los son el VCAM-1 y el P-selectin; la presencia de alteraciones en marcadores tanto biofísicos (dilatación flujo mediada de la arteria braquial) y bioquímicos (VCAM-1 y P-selectin) a temprana edad en pacientes deficientes de HC podría explicar la aparición de cambios aterogénicos en adultos deficientes y contribuir a la mayor morbilidad y mortalidad vista en este grupo de individuos.

#### **ADIPONECTINA**

Hasta hace poco el tejido adiposo era considerado un órgano que servía solo para acumular y movilizar las grasas, aunque evidencias recientes han demostrado de que es un órgano endocrino activo. Se ha sugerido que la adiponectina, una adipocitina que es exclusivamente y abundantemente expresada en el tejido adiposo, contribuye al desarrollo de la resistencia insulínica y de la diabetes tipo 2, a la enfermedad coronaria y a la disfunción endotelial en adultos. La adiponectina parece ser secretada por el tejido adiposo visceral, de manera de que el tamaño de la reserva adiposa visceral se correlaciona con los niveles de adiponectina. Varios estudios recientes en adolescentes obesos han demostrado que la adiponectina se correlaciona positivamente con el HDL colesterol y negativamente con los triglicéridos y la resistencia insulínica. Adicionalmente un reporte reciente presentó las primeras evidencias de que los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con lesiones ateroscleróticas tempranas en jóvenes obesos.

La deficiencia de la HC en adultos y adolescentes se presenta con muchas de las características del síndrome metabólico, incluyendo un aumento en la grasa abdominal con una adiposidad visceral mayor que la vista en controles sanos para un índice de masa corporal establecido, niveles elevados de LDL colesterol y de triglicéridos y disfunción endotelial. Varios estudios han sugerido que estas anomalías pueden ser

revertidas con el tratamiento con HC. El efecto de la terapia con HC sobre la adiponectina en pacientes adultos deficientes de la misma ha sido evaluado por varios estudios y ha dado resultados contradictorios. Nosotros recientemente medimos las concentraciones de adiponectina en adolescentes deficientes de HC tratados y no tratados; la adiponectina se encontraba disminuida en pacientes deficientes de HC no tratados, al comparársela con la concentraciones de sujetos tratados y de controles sanos. Adicionalmente los niveles de adiponectina correlacionaron positivamente con HDL colesterol tanto en los pacientes deficientes tratados, como en los no tratados y negativamente con su índice de masa corporal, relación cintura-cadera, colesterol total y LDL colesterol, triglicéridos, apolipoproteína B y niveles de insulina en sujetos deficientes no tratados.

Se ha demostrado que un aumento en los niveles circulantes de la adiponectina inhiben la expresión de enzimas gluconeogénicas hepáticas y la rata de producción endógena de glucosa lo que podría explicar la mejoría en la sensibilidad insulínica. El mecanismo que explica la relación entre adiponectina y triglicéridos no está claro, aunque se ha sugerido que la adiponectina pudiera afectar la producción de partículas de VLDL del hígado, con lo que regularía las concentraciones séricas de triglicéridos. Anormalidades en los niveles de lípidos en pacientes deficientes de HC pueden ser secundarios a un aumento en la rata de secreción y a una reducción en la depuración metabólica de VLDL. En un cuadro tal como el visto en pacientes no tratados con deficiencia de HC, niveles disminuidos de adiponectina podrían contribuir a las concentraciones elevadas de VLDL-Apo B-100 y de triglicéridos, mientras que los niveles elevados de adiponectina detectados en pacientes deficientes tratados con HC pudiesen contribuir a una disminución en la producción de VLDL-Apo B.

### **GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL**

Un aumento en el grosor de la intima-media (GIM) de las arterias carótidas, con un mayor número de placas ateromatosas en las carótidas y en las arterias femorales de adultos con deficiencia de HC al comparárselos con controles sanos pareados para edad, sexo y superficie corporal ha sido recientemente reportado. El aumento en el GIM carotídeo, que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en la ausencia de anormalidades de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado como la terapia con HC revierte los cambios aterogénicos tempranos en

adultos deficientes de HC, de manera de que el GIM de las carótidas disminuye en forma significativa tras terapia con HC. Aunque el GIM de las carótidas derecha e izquierda de adolescentes deficientes, tanto aquellos recibiendo terapia sustitutiva con HC como aquellos sin tratamiento alguno, fue similar al de una población de controles sanos, una tendencia a un mayor GIM carotídea en pacientes no tratados fue notada por nosotros y también por Colao y colaboradores al descontinuar la terapia con HC por 6 meses.

La dilatación flujo mediada de la arteria braquial es una medida bien documentada del estado funcional del endotelio vascular y representa la respuesta generada por la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Reportes muy recientes demuestran como la deficiencia de HC en adultos se asocia a una disfunción endotelial y un aumento en la rigidez de las arterias de mayor calibre. Una mejoría en la función endotelial, con una reducción en la rigidez arterial tras la administración de HC a estos pacientes sugiere un rol terapéutico para la HC en la reducción del riesgo vascular asociado a la deficiencia de HC en el adulto. El aumento del diámetro flujo mediado endotelio dependiendo de la arteria braquial durante hiperemia fue menor en los adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento no tratados que en pacientes deficientes tratados o en controles sanos, mientras que el aumento del flujo sanguíneo de la arteria braquial después de la hiperemia fue mayor en nuestros pacientes tratados.

### **CONCLUSIONES**

En conclusión, niños, adolescentes y adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento, en particular aquellos que no reciben terapia sustitutiva con HC, presentan una composición corporal y un perfil lipídico anormal, con un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas y de las concentraciones postprandiales de triglicéridos. Adicionalmente, los niveles elevados de fibrinógeno sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, junto con el aumento en los niveles de homocisteína, un factor de riesgo aterogénico independiente, sugieren la acumulación a temprana edad de una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la deficiencia de HC en adultos. Adolescentes y adultos deficientes presentan una disminución en la masa cardíaca y una mayor rigidez arterial, con una mayor secreción de marcadores pro-inflamatorios y de moléculas de adhesión que juegan un papel en la modulación del reclutamiento de leucocitos y en la adhesión plaquetaria durante la trombosis y la inflamación; una disminución en las concentraciones de adiponectina también



contribuye a una mayor disfunción endotelial. El tratamiento con HC aumenta la masa y la función del ventrículo izquierdo y disminuye la rigidez arterial en estos pacientes. Aun cuando un aumento en el grosor de la íntima media carotídea, que mejora con terapia sustitutiva con HC, ha sido reportada en adultos deficientes, solo una tendencia a un mayor grosor fue notado en adolescentes deficientes. La disminución en la sensibilidad a la insulina claramente detectada en adultos y posiblemente ya presente en adolescentes deficientes y las alteraciones en la composición corporal y en el perfil lipídico, componen un cuadro similar al de un síndrome metabólico en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. 1997 Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 152:1-3.
- Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L y Bengtsson BA. 1997 Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:195-200.
- Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schechte J, Sharma M, Thorner MO y Vance ML. 2004 Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2048-2056.
- Maison P, Griffin S, Nicoué-Beglah M, Haddad N, Balkau B y Chanson P. 2004 Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2192-2199.
- Koranyi J, Gothehrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johannsson G. 2001 Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4693-4699.
- Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS y Hara T. 1998 Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3890-3896,1998.
- Johannsson G y Albertsson-Wikland K. 1999 Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4516-4524.
- Svensson J, Sunnerhagen KS and Johannsson G. 2003 Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2061-2069
- Ter Maaten JC, De Boer H, Kamp O, Stuurman L and Van Der Veen EA. 1999 Long term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2373-2380
- Murray RD, Wiering GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE y Shalet SM. 2002 Low dose replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 56:525-532.
- Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. 2001 Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1874-1881.
- Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O y Revel-Chion R. 2001 Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1061-65.91.
- Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O y Palacios A. 2003 The Cardiovascular risk of young growth hormone deficient adolescents; differences in growth hormone treated and untreated subjects. *Hormone Research* 60: 291-295.
- Al-Shoumer KAS, Cox KH, Hughes CL, Richmond, y Johnston DG. 1997 Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2653-2659.
- Twickler TB, Wilmlink HW, Schreuder NJ, Casto Cabezas M, van Dam PS, Koppeschaar D, Erkelens DW y Dallinga-Thie GM. 2000 Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4683-4689.
- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ, de Vries WE, Erkelens DW y Koppershaar HPF. 2003. Induction of postprandial inflammatory response in adult onset growth hormone deficiency is related to plasma remnant-like particle cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1228-1232.
- Capaldo B, Patti L, Oliviero y colaboradores. 1997 Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1378-1381.
- Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency. Relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr* 2004;145:659-653. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency. Relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr* 2004;145:659-653.13.
- Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Jackson SK, Smith JC, Morgan CLL, McDowell I, Rees A y Scanlon MF. 1999 Elevated plasma homocysteine levels are associated with enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction



- in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol* 160:(Suppl.),22.
20. Sesmilo G, Biller BM, Llevado J, Hayden D, Hanson G, Rifai N y Klibanski A. 2001 Effects of growth hormone (GH) administration on homocysteine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1518-1524.
  21. Abdu TA, Elhadd TA, Akber M, Hartland A, Neary R y Clayton N. 2001 Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 55:635-638.
  22. Leonsson M, Hulthe J, Johannsson G, Wiklund O, Wikstrand J, Bengtsson BA and Oscarsson J. Increased interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 242-250.
  23. Lanes R, Marcano H, Villaroel O, Moriilo E, Gunczler P, Paoli M, Perez M, Maulino N and Palacios A. Circulating levels of highly sensitive C-reactive protein and soluble markers of vascular cell activation in growth hormone deficiency. In press.
  24. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JFF y Clayton RN. 2001 Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4223-4232.
  25. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E and Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue and left ventricular mass and function in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3978 – 3982; 2005.
  26. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, Dimitrova R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schauenstein K and Mangge H. 2005 Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4792-4796.
  27. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C and Karlsson F. 2003 Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5193-5198.
  28. Hana V, Silha J, Justova V, Lacinova Z, Stepan J and Murphy I. 2004 The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:442-450.
  29. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. 2006 Growth hormone deficiency in adolescence is associated with low serum levels of adiponectin and with an unfavorable serum lipid and lipoprotein profile. *J Pediatr* 149:324-329.
  30. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B y colaboradores. 1998 Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 48:137-143.
  31. Vacaldi R, Gaddi O, Zini M, y colaboradores. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: Effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 86:659-666.
  32. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R and Boucek RJ. 2003 Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4095-4199.318.
  33. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, Tanfurri de Horatio L, Lombardi G and Coalo A. 2004 Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol* 60: 630-636.
  34. Colao A, Di Somma C, Salerno MC, Spinelli L, Orio F y Lombardi G. 2002 The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3650-3655.
  35. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y y Berthezene F. 1999 Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1329-1333.
  36. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF y Davies JS. 2002 Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 5:493-501.
  37. Husbands S, Ong KKL, Gilbert J, Wass JAH y Dunger DB. 2001 Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 55:87-92.
  38. Bramnert M, Segerlantz M, Luarila E, Daugaard JR, Manhe P y Groop L. 2003 Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1455-1463.

# AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO EN LA ADOLESCENTE Y ADULTA JOVEN

*Dr. Anselmo Palacios.*

Caracas, Venezuela.

El hirsutismo puede afectar al 5-15% de las mujeres en edad reproductiva y es una respuesta corporal a la excesiva producción de andrógenos por parte de los ovarios o de las glándulas adrenales o más bien ser el resultado de un aumento en la sensibilidad de la piel a concentraciones normales de andrógenos. En la mayoría de las pacientes, el hirsutismo debe ser considerado como un signo de presencia de otras condiciones como los ovarios poliquísticos, los tumores productores de andrógenos (ováricos o adrenales), la hiperplasia adrenal congénita tardía (hiperplasia no clásica) o los síndromes de insulinoresistencia.

El hirsutismo idiopático (función ovulatoria y andrógenos normales) ocupa un 6% de los casos clínicos y en este grupo con frecuencia hay niveles elevados de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) o de testosterona total o libre. Algunos investigadores estiman que el término "idiopático" no es adecuado ya que muchos de estos casos pueden asociarse a una exagerada actividad periférica de la 5 $\alpha$  reductasa, con mayor conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT)

A la fecha no se tiene una explicación adecuada, en relación a la presencia de anomalías del metabolismo androgénico y de la acción insulínica en el hirsutismo idiopático como sí está bien establecido este nexo con el síndrome de ovarios poliquísticos con todas sus implicaciones clínicas en términos de marcada androgenización, disfunción ovárica, alteración de la curva de tolerancia glucosada, dislipidemia, etc. Evaluaremos a continuación los síndromes clínicos con exceso de producción androgénica ligados al hirsutismo:

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): Aun en la adolescente, podemos observar precozmente signos de androgenización con hirsutismo, acné, disfunción ovulatoria (usualmente oligomenorrea) y signos ecográficos de poliquistosis ovárica. En general, 65 a 85% de las mujeres con niveles elevados de andrógenos, son portadoras del SOP con una prevalencia de 5% en la población general. Cuarenta a 60% son obesas, 60 a 90% hirsutas, 50 a 90% oligomenorreicas y 55-75% son infértiles. Muchas mujeres con SOP tienen anomalías metabólicas, hasta un 80% presentan resistencia insulínica con hiperinsulinemia

compensatoria, con alteraciones como la acantosis nigricans (por excesivo crecimiento de las células basales de la piel), deficiente transporte de la glucosa intracelular y dislipidemia. Recordemos que éstas aún jóvenes pacientes tienen un aumento de riesgo de diabetes gestacional, diabetes tipo 2 y probablemente mayor riesgo cardiovascular. En casos de marcada androgenización, acantosis nigricans y franca resistencia insulínica (defecto del receptor insulínico o postreceptor), la nueva denominación es la de síndrome HAIRAN (Hyperandrogenic-Insulin Resistant-Acanthosis Nigricans).

Una variante del SOP es la denominada Hipertercosis ovárica la cual debe demostrarse histológicamente (células hiperplásicas de la teca localizadas entre grupos de pequeños folículos atróficos), los portadores de esta entidad, presentan valores muy elevados de andrógenos y suprimidos de LH y FSH, diferente al clásico SOP en el cual habitualmente hay una mayor concentración de LH en relación a FSH. Clínicamente la hipertercosis puede simular a un tumor productor de andrógenos tanto en el aspecto de la piel como en los altos niveles de testosterona. El diagnóstico de estas entidades de origen ovárico está dado por el aspecto clínico, la franca alteración menstrual (oligomenorrea), el ultrasonido abdominal o transvaginal si fuese posible en la adolescente así como la evaluación de los andrógenos (testosterona total y libre), LH y FSH, recordando que andrógenos como DHEA-S, son básicamente de origen adrenal, conjuntamente con androstenediona (50% de origen ovárico, 50% adrenal) y los precursores como 17OH progesterona (17OHP) identifican a trastornos enzimáticos adrenales como se observa en la hiperplasia adrenal tardía o no clásica. Debemos recordar que la 17OHP también es producida en el cuerpo lúteo ovárico, por lo cual debe ser medida en la fase folicular (primeros días del ciclo menstrual). Hiperplasia adrenal congénita tardía o No clásica: en poblaciones caucásicas no hebreas, hay alrededor de 1-5 % mujeres con déficit parcial de la 21 hidroxilasa (21-OH) necesaria para la formación de cortisol y los precursores de este paso se acumulan con elevación de 17OHP y androstenediona llevando al adolescente afectado a presentar precozmente hirsutismo, acné y eventualmente alteraciones menstruales aunque no tan

marcadas como en el síndrome SOP. Recordemos que este trastorno enzimático es de origen genético, autosómico recesivo y mucho más frecuente en poblaciones hebreas sobretodo de Europa Oriental. El diagnóstico clásico está dado por los altos valores de 17OHP; más de 200 ng/dl es sugestivo del déficit enzimático.

La prueba con ACTH (Cortrosin o Synacthen) 250ugr endovenoso y medición de 17OHP, 30 y 60 minutos mayor de 1000 ng/dl, ratifica el diagnóstico de la deficiencia adrenal no clásica. Es necesario el estudio genético especializado para el diagnóstico de otros déficits enzimáticos (3 beta hidroxilasa y 11 beta hidroxilasa).

Tumores androgénicos: son poco comunes los tumores virilizantes de origen ovárico o adrenal pero deben sospecharse cuando el hirsutismo progresa rápidamente. Los tumores ováricos productores de andrógenos incluyen tumores de células de Leydig y Sertoli, o de células lipoides, habitualmente de baja malignidad. Los tumores virilizantes acompañados de exceso de corticoides hablan de un origen adrenal (adenomas o carcinomas) y el síndrome de Cushing debe descartarse con las pruebas clásicas de supresión con dexametasona, cortisol libre urinario, ACTH sérica y los estudios con imágenes e isótopos específicos.

Causas Iatrogénicas: el uso exógeno de andrógenos (esteroides anabólicos) en atletas o pacientes (Danazol) con endometriosis, mastalgia o en terapia de reemplazo hormonal en la mujer menopáusica que requieran andrógenos, puede acompañarse de hirsutismo y su lógica detención, mejorará esta sintomatología. Ocasionalmente la utilización de glucocorticoides a largo plazo, puede producir un aspecto "hirsuto" debido al efecto propio de estos esteroides en el desarrollo del pelo y nuevamente debe mejorar al retirarse prudentemente la medicación.

## TRATAMIENTO

La adecuada evaluación por el médico dermatólogo es necesaria para integrar un equipo conjuntamente con el ginecólogo y el endocrinólogo y las distintas modalidades de terapia práctica serán discutidas:

1. **Electrólisis:** esta técnica realizada por personal entrenado, es el único método disponible para la eliminación del folículo del pelo terminal y debe ser utilizada cuando la terapia hormonal ha logrado detener la aparición de nuevos pelos terminales después de varios meses de terapia.
2. **Anticonceptivos orales:** la combinación de píldoras conteniendo etinilestradiol y progestágenos de poco valor androgénico, están indicadas tanto en la adolescente como en la mujer adulta en casos de

origen ovárico aunque también pueden ser útiles en las pacientes con hiperplasia adrenal no clásica. Esta medicación a largo plazo, logra suprimir LH y FSH, testosterona total y libre y aumenta usualmente la globulina ligadora de testosterona (SHBG) la cual se une más ávidamente a la testosterona y baja la fracción libre y debe utilizarse durante varios meses sola o asociada a antiandrógenos.

Los anticonceptivos más utilizados incluyen aquellos cuyo progestágeno es el acetato de ciproterona (Diane 35) o el más nuevo conocido como drospirenone (Yasmin). La ciproterona es un antiandrógeno mixto, con importante efecto supresor de FSH y LH y leve efecto supresor de ACTH y por otra parte, interactúa con el receptor androgénico, impidiendo la acción final de la testosterona. La drospirenone está emparentada con la espironolactona, diurético ahorrador de potasio y también con efecto antiandrógeno, este nuevo progestágeno tiene la ventaja adicional del efecto antialdosterona y por lo tanto disminuye la retención de líquidos que a veces se observa con el componente estrogénico de las píldoras anticonceptivas y puede utilizarse tanto en mujeres adultas como en la adolescente.

3. **Antiandrógenos:** el bloqueo parcial del receptor androgénico se puede lograr efectivamente con a): Espironolactona (bloquea además varios pasos enzimáticos de la cascada de los andrógenos ováricos y adrenales y tiene moderado efecto inhibidor de la 5alfa reductasa). A dosis desde 25 mg hasta 100 mg por día en forma continua y en forma única a largo plazo, hay efectos beneficiosos en cualquiera de las formas de hirsutismo (ovárico o adrenal) y es una excelente alternativa al combinarse con la píldora anticonceptiva a largo plazo, con escasos efectos colaterales. Si se utiliza sola en forma continua, ocasionalmente pueden presentarse sangramientos en forma de manchas. En nuestra experiencia no hemos tenido casos de hiperpotasemia ni de poliuria. b): Acetato de ciproterona: ya mencionamos su mecanismo mixto antiandrógeno e inicialmente lo utilizamos en hirsutismo severo ovárico o adrenal pero a dosis de 50 mg/día en forma pura (Androcur) pero luce prudente su asociación a un estrógeno en forma de píldora anticonceptiva (Diane) o asociada 10 días de cada mes a cualquier otra píldora anticonceptiva de combinación. c): Flutamida: este conocido antiandrógeno de efecto puramente bloqueante del receptor androgénico puede utilizarse en cualquiera de las fuentes androgénicas ováricas o adrenales en dosis desde 250 mg hasta 750 mg/día



dependiendo de la severidad del hirsutismo, del acné y de la seborrea concomitante. Tiene la ventaja sobre los anteriores antiandrógenos de no poseer actividad progestacional, por lo tanto no altera el sangrado uterino y debe tenerse precaución con la eventual elevación de las transaminasas hepáticas (esporádico). Puede ingerirse regularmente a largo plazo dependiendo del efecto clínico y después de obtener mejoría clínica significativa con altas dosis, sugerimos mantener una dosis de 250 mg o aun 125 mg diarios, 6-8 meses, descansando varias semanas y luego reiniciando otro ciclo si fuese necesario. Debe protegerse a la mujer en edad reproductiva con medidas anticoncepcionales, debido al riesgo de ambigüedad sexual en un feto masculino.

- 4) Inhibidores de 5 $\alpha$  reductasa: El finasteride es un inhibidor selectivo de la 5 $\alpha$  reductasa frecuentemente utilizado en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y se ha utilizado mucho menos frecuentemente en el hirsutismo y no vemos ventajas sobre los antiandrógenos ya comentados aparte de tener un alto potencial teratogénico sobre un feto masculino.
- 5) Análogos de GnRH: en pacientes muy androgenizadas sobretodo de origen ovárico como sucede en la hipertecosis o en el síndrome HAIRAN, pueden utilizarse los análogos de GnRH para intentar suprimir LH y testosterona pero su alto costo hace poco práctico su uso, aparte de que requerirían adicionar una píldora anticonceptiva de combinación para aminorar el eventual efecto osteopénico ya conocido de estos agonistas.
- 6) Supresión con Corticoesteroides: en pacientes con hiperplasia adrenal no clásica, puede utilizarse una dosis de dexametasona de 0.25 ó 0.5 mg diarios a las 11 pm diario o interdiario en un intento de suprimir los andrógenos adrenales. Igualmente la prednisona 5 a 10mg diarios am o hidrocortisona 15mg diarios am pueden ser útiles. Estimamos que esta terapia sería preferible en pacientes que desean fertilidad y que tienen problemas de anovulación que no responden a los clásicos estimulantes tipo clomifeno.
- 7) Agentes sensibilizadores de la insulina: recientemente se han incorporado drogas como la metformina y la rosiglitazona en pacientes con hiperandrogenismo, hirsutismo e insulinoirresistencia, este grupo incluye básicamente a los portadores de ovarios poliquísticos y el síndrome HAIRAN con curvas alteradas de la tolerancia glucosada y evidente hiperinsulinismo . Se logra mejoría de la respuesta ovulatoria y del hiperinsulinismo y pueden asociarse a las píldoras

anticonceptivas y antiandrógenos previamente mencionados.

## RESUMEN

El hirsutismo es frecuente y afecta una buen número de adolescentes quienes adicionalmente presentan seborrea y acné marcado y es notable la mejoría que hemos logrado en pocos meses con los anticonceptivos orales, la flutamida y la espironolactona sin mayores efectos colaterales; debemos insistir en que necesaria la terapia a largo plazo. En la mujer madura donde el SOP conlleva frecuentemente a hirsutismo y alopecia concomitante, la utilización de flutamida es muy útil sola o acompañada de píldoras anticonceptivas así como de sensibilizadores de insulina si hay evidencia adicional de insulinoresistencia. En la mujer de mayor edad es frecuente la alopecia y el hirsutismo que prevalece en el estado menopáusico y la flutamida ofrece una excelente alternativa a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril 2006;86(Suppl 4):S241-S247.
3. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Non classic adrenal hyperplasia Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
4. New M, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera M, et al. Extensive Personal Experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651-7.
5. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:878-82.
6. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994;;61:281-7.
7. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian Study. *Fertil Steril* 1986; 4:1015-20.
8. Ibañez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-52.
9. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
10. Orio F, Azziz R Report of the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril* 2006;86:1318-20.



11. Murat Inal M, Yildirim Y, Taner E. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2005;84:1693-7.
12. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006;85:1582-5.
13. DeLeo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MA, Petraglia F et al. Evaluation of Effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:113-7

# AETIOLOGY AND TREATMENT OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

*PR Paul Czernichow.*

Hôpital Necker Enfants Malades. Paris France.

In the past a minority of children with congenital hypothyroidism (CH) were clinically detected. The diagnosis, nowadays, is based on neonatal screening and the confirmation of the disorder obtained by measuring plasma TSH and T4. Measurement of plasma thyroglobulin, thyroid US and scintigraphy are useful for a better classification of the disease. Plasma T4 and T3 as well as bone X ray of the knee are good indicators of the severity of fetal hypothyroidism.

The incidence of CH is quite stable across countries and is about 1:3 000 to 4 000 newborns with the exception of African American population where the incidence is around 1:10 000 newborns.

It is well known that this disorder is sporadic but there are also familial forms in about 2% of the cases. This observation is strongly in favour of a genetic contribution to developmental anomalies of the thyroid gland.

Studies in knockout mice have demonstrated a critical role for several genes in the early events of thyroid organogenesis. To date, 4 genes have been involved; three of them encode transcription factors while the other encodes the thyrotropin hormone receptor (TSHR). In mice, Ttf-1 inactivation leads to absence of thyroid tissue associated with severe defects in the lung and the forebrain, indicating a critical role of this factor in early events of organogenesis. Ttf-2 inactivation has revealed that this factor is required for the downward migration of the thyroid gland as well as for palate closure, with knockout mice showing either athyreosis or ectopic gland associated with cleft palate. Pax 8-knockout mice demonstrated severe thyroid hypoplasia with complete absence of follicular structures whilst defects in TSH secretion and action (like in TSHR inactivation) are associated with a small orthotopic thyroid gland, indicating that the action of TSH through its receptor is not required for migration but is essential for the proliferation and for the maintenance of the differentiated function of the thyroid follicular cells.

That these genetic factors may be involved in the pathogenesis of TD in humans is supported by recent reports which have identified germline mutations of these 4 candidate genes in about 20 patients with TD. Homozygous *TTF-2* (or *FOXE1*) mutations are reported in 2 familial cases of athyreosis associated with cleft palate and choanal atresia in one case. This association,

known as Bamforth syndrome, is consistent with the developing expression profile of *TTF2*.

Heterozygous *TTF-1* (or *NKX2.1*) mutations produce a predominantly neurological phenotype (choreo-athetosis) with possible pulmonary lesions, that is associated with generally mild thyroid dysfunction with a normal or hypoplastic thyroid gland.

Heterozygous mutations of *PAX8* have been identified in some families with an isolated thyroid phenotype (consisting of an orthotopic thyroid hypoplasia) that may be associated with cystic lesions and kidney malformations e.g. unilateral renal agenesis and a left sided uretero-pelvic obstructio. All of these associations are in keeping with experimental evidence that the proteins are expressed in several other developing organs, respectively lung and ventral forebrain for Ttf1, and kidney for Pax8.

Inactivating mutations of the *TSHR* gene, either homozygous or compound heterozygous have been observed in a few cases of thyroid hypoplasia.

Therefore, taken together, these data argue in favour of a significant genetic contribution in TD, implicating at least these 4 candidate genes. However, despite intensive research programs throughout the world, abnormalities in these 4 genes have been found in only a small proportion of TD cases, most of them with syndromic phenotypes, suggesting that none of them is a major genetic factor in this disorder and that other genes may be involved. A linkage analysis performed in 19 TD multiplex families supported this view showing the exclusion of the 4 candidate genes in 5 families that demonstrated for the first time the relevance of other genes

In about 10-20%, the TG has a normal shape (although sometimes enlarged) and location and in this situation there is most probably a defect in one of the genes coding an enzyme or protein involved in the biochemical mechanism responsible for thyroid hormone synthesis. These are: sodium iodide symporter gene, thyroglobulin gene, pendrin, thyroid peroxidase (TPO), and thyroid oxydase 1 and 2 (THOX1 and THOX2). These patients present a normal or enlarged gland and the majority has a positive perchlorate discharge test.

The treatment of CH is not modulated by the etiology. The goal is to correct as **soon** and as **quickly** as possible

the state of hypothyroidism by thyroid hormone administration. L T4 is given on a weight basis and a dose of 10 µg /Kg /Day is usually optimal although a larger dosage might be necessary mostly in the most severe form of hypothyroidism. It is important to educate the parents for compliance so they are full aware of the extreme importance of the LT4 administration. When there is evidence of fetal hypothyroidism (low plasma T3, absence of distal femoral epiphysis calcification) a more specific surveillance and evaluation of psycho-motor development is necessary .Appropriate care might be necessary if there is evidence of delayed development.

## REFERENCES

1. Castanet M Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J.: Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009.
2. Castanet M Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J.: Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000;343:441.
3. Leger J Marinovic D, Garel C, Polak M, Czernichow P: High prevalence of thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *Ped Res* 2001;49:OR2. should be *JCEM* 2002
4. Abramowicz MJ Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C: Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1997;99:3018.
5. Gagne N Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G: Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: Are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities ? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1771.
6. Castanet M., Sura-Trueba S., Chauty A., Carre A., de Roux N., Heath S., Leger J., Lyonnet S., Czernichow P., Polak M.: Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Eur J Hum Genet* 2005;13:232.
7. Damante G Tell G, Di Lauro R: A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. *Progr nuc acid res* 2000;66:307.
8. Postiglione M. P., Parlato R., Rodriguez-Mallon A., Rosica A., Mithbaokar P., Maresca M., Marians R. C., Davies T. F., Zannini M. S., De Felice M., Di Lauro R.: Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15462.
9. Clifton-Bligh RJ Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee K: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19:399.
10. Castanet M Park SM, Smith A, Bost M, Léger J, Lyonnet S, Pelet A, Czernichow P, Chatterjee K, and Polak M: A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis, and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002;11:2051.
11. Trueba S. S., Auge J., Mattei G., Etchevers H., Martinovic J., Czernichow P., Vekemans M., Polak M., Attie-Bitach T.: PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:455.
12. Krude H Schuetz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Grüters A: Choreoathetosis, Hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2.1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109:475.
13. Macchia PE Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Grüters A, Busslinger M, Di Lauro R: Pax8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998;19:83.
14. Meeus L., Gilbert B., Rydlewski C., Parma J., Roussie A. L., Abramowicz M., Vilain C., Christophe D., Costagliola S., Vassart G.: Characterization of a novel loss of function mutation of PAX8 in a familial case of congenital hypothyroidism with in-place, normal-sized thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4285.
15. Bretones P Duprez L, Parma J, David M, Vassart G, Rodien P: A familial case of congenital hypothyroidism caused by a homozygous mutation of the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2002;11:977.
16. Park S. M., Clifton-Bligh R. J., Betts P., Chatterjee V. K.: Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizygoty for inactivating mutations of the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:220.
17. Dentice M., Cordeddu V., Rosica A., Ferrara A. M., Santarpia L., Salvatore D., Chiovato L., Perri A., Moschini L., Fazzini C., Olivieri A., Costa P., Stoppioni V., Baserga M., De Felice M., Sorcini M., Fenzi G., Di Lauro R., Tartaglia M., Macchia P. E.: Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1428.
18. Perry R Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szotz F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G: Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4072.
19. Léger J Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P: Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575.