Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 6 Número 3: Octubre 2008 ISSN: 1690-3110

S. V. E. M.

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

S. V. E. M.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Junta Directiva SVEM
Período 2008-2010

Presidente:
Dr. Claudio Urosa Páez

Secretaria:
Dra. Rusty Molina de Albarrán

Tesorera:
Dra. Gisela Merino de Méndez

Vocales:
Dra. Nancy Salaverría de Sanz
Dr. Enrico Sabatino

e-mail: svem50@cantv.net
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 LATINDEX: 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)

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.

Arte Digital
Coop. Serv. MID548 r.l. 0414-748.90.35

Corrección
Lic. Rosa María Vázquez. 0416-274.7257

Impresión
Editorial Venezolana C.A.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 6 - Número: 3 - Octubre 2008

Contenido

Editorial
LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE VENEZUELA
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Revisiones
DISFUNCIÓN BETA PANCREÁTICA
Miguel Angel Contreras Zambrano 1

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO
Belinda Hómez de Delgado 6

Trabajos Originales
EFECTO DE LA COMBINACIÓN ROSIGLITAZONA/METFORMIN Y DE LA MONOTERAPIA CON METFORMIN SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO
Pereira Antonio, Paoli Mariela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba 13

NIVELES DE ELEMENTOS TRAZA EN UÑAS DE NEONATOS; RELACIÓN CON EL PESO Y EL ESTRATO SOCIOECONÓMICO
Jauri Villarroel, Dilzo Paredes, Marino Alarcon, Pablo Carrero, Angel Villarroel, Luis Carlos Rodriguez, Reina Alfonzo, Paredes Christian 20

Casos Clínicos
IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO
C. Molina, V. Villarroel, G. Arata-Bellabarba, J. La Cruz 25

Anuario 2008 30

Instrucciones a los autores 34

Contents

Editorial
THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF VENEZUELA
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Review
BETA PANCREATIC DYSFUNCTION
Miguel Angel Contreras Zambrano 1

UPDATE ON THE TREATMENT OF THE HYPERPARATHYROIDISM.
Belinda Hómez de Delgado 6

Original Works
EFFECT OF THE ROSIGLITAZONE/METFORMIN COMBINATION AND THE MONOTHERAPY WITH METFORMIN ON THE COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME.
Pereira Antonio, Paoli Mariela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba 13

LEVELS OF TRACE ELEMENTS IN THE NAILS OF NEONATES; RELATIONSHIP WITH WEIGHT AND SOCIOECONOMIC STRATUM
Jauri Villarroel, Dilzo Paredes, Marino Alarcon, Pablo Carrero, Angel Villarroel, Luis Carlos Rodriguez, Reina Alfonzo, Paredes Christian 20

Clinical Cases
THE IMPORTANCE OF FAMILY HISTORY IN BREAST AND OVARIAN CANCER
C. Molina, V. Villarroel, G. Arata-Bellabarba, J. La Cruz 25

Yearbook 2008 30

Instructions to authors 34

LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE VENEZUELA. Editorial

Gabriela Arata de Bellabarba

Con motivo de la Incorporación del Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos como Miembro Correspondiente Nacional a la Academia Nacional de Medicina, queremos expresarle al fundador de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, y Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, con 48 años de antigüedad, nuestras más sinceras felicitaciones por tan merecida distinción.

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela es una corporación oficial, científica y doctrinaria que representa a la ciencia médica nacional. El origen directo de la Academia Nacional de Medicina fue el Colegio de Médicos de Venezuela, el cual había sido creado en la capital de la República por Ley del Congreso Nacional el 10 de Mayo de 1902. En 1904, el Presidente Cipriano Castro derogó la ley creadora del Colegio y lo transformó en la Academia Nacional de Medicina. Después de deliberaciones para seleccionar a los miembros, la Academia se instaló por primera vez el 11 de julio de 1904. En 1941, el Congreso Nacional elevó a 120 el número de Académicos distribuidos así: 40 Individuos de Número, 50 Miembros Correspondientes Nacionales y 30 Miembros Correspondientes Extranjeros. La Gaceta Médica de Caracas es el órgano de difusión de la Academia así como de los Congresos Venezolanos de Ciencias Médicas. Esta revista fue creada por la Sociedad de Médicos y Cirujanos en 1893 siendo su primer Director el Dr. Luis Razetti. Ha sido el órgano de difusión de la referida Sociedad y sucesivamente del Colegio de Médicos de Venezuela, y por último, de la Academia Nacional de Medicina. Es la publicación médica más antigua de Venezuela. La labor cumplida por la Academia, ha sido útil y meritoria como lo podemos constatar en las páginas de la Gaceta Médica. No se puede escribir sobre la evolución de la medicina nacional sin consultar la Gaceta Médica. La Academia siempre ha sido activa, atendiendo el cumplimiento de los objetivos para los cuales fue creada. Nos complace mucho saludar la incorporación a la Academia Nacional de Medicina del Doctor Jesús Alfonso Osuna Ceballos, en calidad de Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 21, el cual había sido ocupado por el muy apreciado y distinguido Maestro, Profesor, Doctor Mario Spinetti Berti. Seguros estamos que el Doctor Osuna sabrá honrar tal distinción.

Fuente: Datos históricos, organización, objetivos y labor cumplida por la Academia Nacional de Medicina - Dr. Tulio Briceño Maaz – Individuo de Número.

Rev Venez Endocrinol Metab 2008; 6 (3): 1-5

DISFUNCIÓN BETA PANCREÁTICA. Revisión

Miguel Angel Contreras Zambrano
Centro Médico El Valle, Nueva Esparta, Venezuela.

RESUMEN
La disfunción beta pancreática es una realidad fisiopatológica que conduce a una pérdida gradual en la eficacia de los opciones terapéuticas utilizadas en la DM. La evidencia actual establece que tanto en los diabéticos como en la condición de prediabetes, la disfunción de la célula beta es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de resistencia a la insulina. Cada vez toma más importancia la necesidad de mantener el control glucémico a largo plazo utilizando opciones terapéuticas que aseguren la preservación del funcionamiento de la masa beta pancreática.
Palabras clave: Disfunción célula beta., masa pancreatica.

ABSTRACT
The dysfunction pancreatic beta is a physiopatological reality that conducts to a gradual loss in the efficacy of the therapeutic options utilized in the DM. The current evidence establishes that so much in the diabetic as in the condition of prediabetes, the dysfunction of the cell beta is the first demonstrable defect with limitation of the capacity of clearing in the presence of resistance to the insulin. Each time takes more importance the need to maintain the control glucémico long-term utilizing therapeutic options that assure the preservation of the operation of the pancreatic mass.
Key words: Beta cell dysfunction, pancreatic mass

El deterioro progresivo de la función beta pancreática en la Diabetes Mellitas tipo 2 (DM2) fue señalado por el estudio UKPDS (Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido), el cual determinó que independientemente de la terapéutica utilizada (dieta, insulina, sulfonilúreas o metformina) se produce un deterioro progresivo del-control glucémico. Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio fue que después de 6 años de monoterapia con sulfonilureas, el 62% de los pacientes con un valor de HOMA-β <27% (como expresión de secreción de insulina) requirieron medicamentos adicionales para lograr un mejor control de la glucemia. En contraste, solo 28% de los pacientes con HOMA-β por debajo de 55% requirieron terapia adicional[1].

RELACION ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y FUNCION DE LAS CÉLULAS-β

La evidencia actual establece que tanto en los diabéticos como en la condición de prediabetes, la disfunción de la célula beta es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de resistencia a la insulina sin embargo, la sensibilidad de la insulina tiene un efecto modulador sobre la función de la célula beta. La naturaleza de esta relación es tan evidente, que la sensibilidad a la insulina y la función de la célula-² están inversa y proporcionalmente relacionadas, y el producto de estos dos parámetros es una constante, denominada **Índice de Disposición**. Este índice puede interpretarse como una medida de la habilidad de la célula-β para compensar la resistencia a la insulina[1].

MASA DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICA

La composición del páncreas adulto está determinada por un 99% de tejido exocrino constituido por microacinos que drenan sus secreciones en el ducto exocrino y un 1% de tejido endocrino formado por aproximadamente 1 millón de islotes de Langerhans. Cada islote humano contiene aproximadamente 3000 células -β que tienden a agruparse en el centro del acino[2].

Regulación de la masa de células-β pancreática

La masa beta pancreática es regulada por tres mecanismos independientes:

Artículo recibido en: Marzo 2008. **Aceptado para publicación en**: Jumio 2008.
Dirigir correspondencia a: Dr. Contreras M. miguelac@c-com.net.ve

a. **Replicación**: división mitogénica de las células pre-existentes.
b. **Neogénesis**: formación de nuevas células a partir de las células ductales epiteliales pre-existentes.
c. **Apoptosis***:* muerte celular programada.

La suma de los índices de replicación y neogénesis de las células beta menos el índice de apoptosis nos da el índice total de crecimiento de la masa beta[3] (Figura 1).

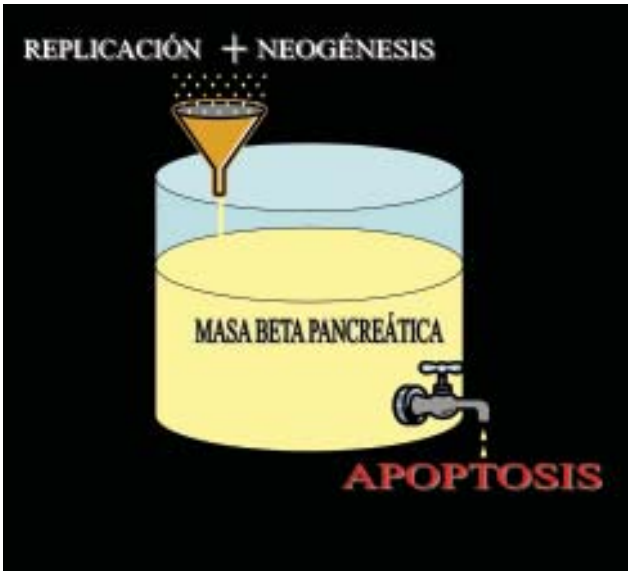

Fig. 1. Regulación de la masa beta pancreática

Evolución de la masa de células-β pancreática

El tamaño de la masa-β del adulto es determinado por su desarrollo durante la embriogénesis y la niñez. Los niños tienen tasa de replicación alta, la cual disminuye en forma importante después de la infancia temprana. No existen datos que apoyen la neogénesis como fuente de crecimiento en los humanos[5]. El periodo de incremento rápido de la masa beta durante la gestación y la infancia es vulnerable a factores nutricionales, ambientales y genéticos. El desarrollo insuficiente de la masa beta durante la gestación y la infancia puede predisponer al desarrollo de la Diabetes[4,5]. Finalmente, en los pacientes diabéticos se describe un aumento de hasta tres (3) veces en la tasa de apoptosis de las células beta pancreáticas[4,6].

Relación entre la célula-β, el envejecimiento y la diabetes

Si utilizamos la primera fase de la secreción de la insulina como medida de la función pancreática, encontramos que en individuos no diabéticos se produce un deterioro de este parámetro a razón de un 0,7% anual, y que en individuos con intolerancia a la glucosa, dicho parámetro se deteriora a un ritmo de 1,25% anual. Al momento del diagnóstico de diabetes, el paciente ya tiene un deterioro del 80% en este marcador[7]. Con respecto a la masa pancreática, ésta disminuye hasta en un 40% en los individuos con hiperglucemia en ayunas y en un 60% en los pacientes diabéticos[7,8] (Figura 2). La sensibilidad a la insulina per-se no disminuye con la edad y las alteraciones que se producen en ella son secundarias a cambios en la composición corporal y en la actividad física[1,7].

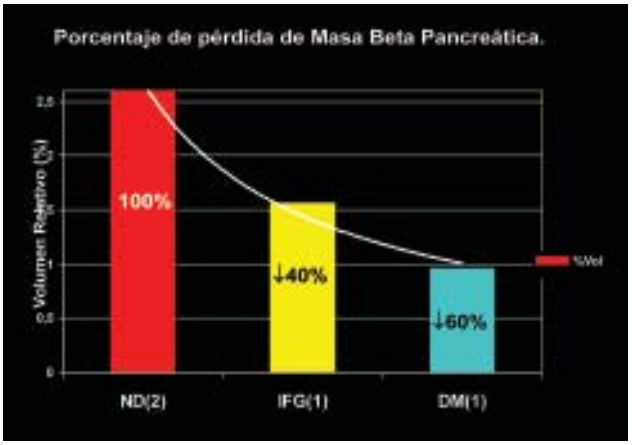

Fig. 2. Porcentaje de pérdida de la masa beta pancreática

FISIOPATOLOGIA.

Existen múltiples mecanismos implicados en la destrucción de la célula-β en la DM2, incluyendo la gluco-lipotoxicidad y los efectos de los productos adipocitarios (adipoquinas) inflamatorios, que originan resistencia a la insulina y aumento de la demanda secretoria de la célula-[29]. El incremento de la demanda metabólica origina múltiples señales apoptóticas que convergen en dos (2) vías ejecutorias comunes denominadas: Disfunción Mitocondrial y Estrés del Retículo Endoplásmico[10].

Disfuncion mitocondrial

El incremento del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos libres por medio de la oxidación mitocondrial determina generación de radicales libres (ROS) y disminución de la producción de ATP. La caída en la generación de ATP compromete la secreción de insulina y a su vez potencia el estrés del retículo endoplásmico, con la apoptósis consiguiente[10].

Estrés del retículo endoplásmico.
El retículo endoplásmico es una organela altamente dinámica con un rol central en la biosíntesis de lípidos y proteínas. Su funcionamiento está altamente determinado por el aporte energético mitocondrial (Figura 3) y cuando es sometido a sobrecargas metabólicas con déficit de sustrato (ATP) se induce la activación de señales de apoptosis a través del mecanismo de estrés del retículo endoplásmico[11].

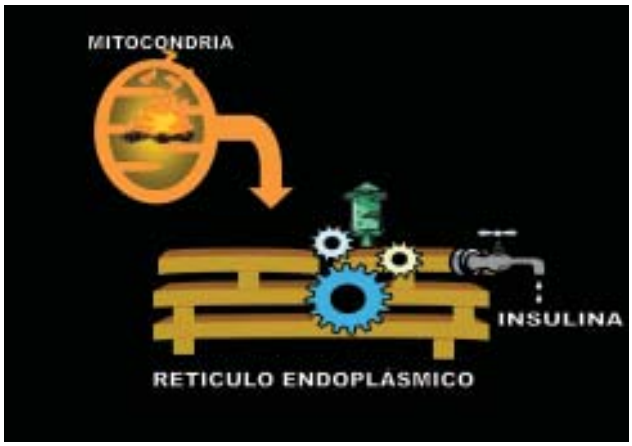

Fig. 3. Interacción Mitocondria-Retículo Endoplásmico

El incremento de la demanda metabólica produce, no solo aumento en la producción de insulina; también aumenta la síntesis de proinsulina lo cual favorece el estrés del retículo endoplásmico, potenciando así la disfunción de la célula beta[1].
El denominado Péptido Amiloide (IAPP) se encuentra coexpresado con la insulina en la célula beta, y se secretan simultáneamente. Este péptido inhibe directamente la secreción de insulina. El estrés del retículo endoplásmico estimula la liberación del IAPP, lo cual puede exceder su capacidad de solubilidad y con ello, facilita su transformación en oligomeros tóxicos que desecadenan respuestas apoptóticas[12].

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS: "EL REPOSO METABÓLICO"

Como se planteó anteriormente, la excesiva sobrecarga metabólica sobre la célula beta puede inducir disfunción y apoptósis a través de mecanismos donde están implicadas la mitocondria y el retículo endoplásmico[13,14].Una estrategia lógica sería favorecer el "descanso" necesario de la célula beta (reposo metabólico) para asì protegerla contra las agresiones del entorno corporal. Como ejemplo, se ha propuesto el uso de esquemas con insulina, tempranos e intensivos, que inducen remisión temporal de la disfunción[15].
En este contexto, las *sulfonilúreas* inducen mejoría inicial en la función de la célula beta por reducir la carga de la glucotoxicidad. Posteriormente, al producir estimulación crónica de la célula, acelerarían la velocidad de pérdida de la masa beta, con la disfunción consiguiente. Es importante resaltar, que las sulfonilureas aumentan las concentraciones de proinsulina[13].
La *metformina* puede disminuir la demanda secretoria de insulina y, a su vez, reduce los niveles de apoptosis al disminuir el–estrés oxidativo[9].
Las hormonas *incretinas* (GLP-1 y GIP) son péptidos liberados por el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes y tienen tres (3) tipos de efectos sobre la célula beta: *agudo:* potenciación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, *sub-agudo:* estimulación de la trascripción del gen de la insulina con aumento de su biosíntesis y *crónico:* estimulación de la proliferación de las células beta con inhibición de la apoptosis e inducción en la neogénesis a partir de células ductales precursoras[16].
Desde el punto de vista estructural, el punto básico de acción de las i*ncretinas* es reducir el estrés del retículo endoplásmico (Figura 4). Debemos hacer notar que los efectos anteriormente señalados fueron reportados en animales de experimentación y actualmente están en desarrollo los estudios para demostrar el efecto de esta modalidad terapéutica en el control glucémico a largo plazo[1].

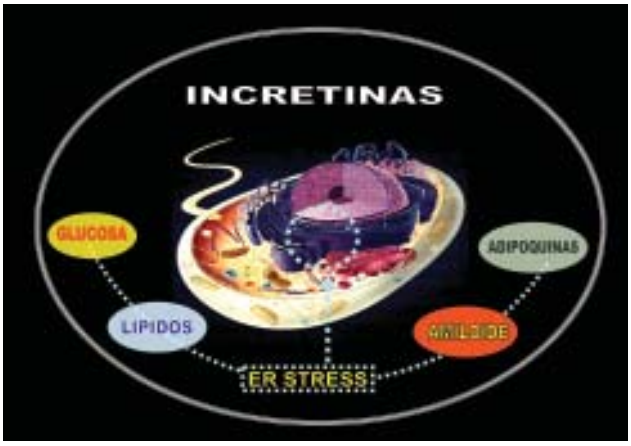

Fig. 4. Acción de las Incretinas sobre el estrés del retículo endoplásmico (RE)

Las *Tiazolidinedionas (TZD)* protegen a la célula beta de los efectos de la gluco-lipotoxicidad en forma simultánea: favorecen la disminución de los niveles de glucosa y el "secuestro" adipocitario de los ácidos grasos circulantes[1]. Además, optimizan el perfil secretor adipocitario: bloquean la producción de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y facilitan la producción de citoquinas protectoras como la adiponectina[1] (Figura 5). Desde el punto de vista estructural, las tiazolidinedionas optimizan la función mitocondrial y favorecen su biogénesis por estimular la vía reguladora del consumo energético conocida como AMPK (Proteina Cinasa Activada por AMP). En cuanto a los marcadores funcionales, las TZD reestablecen la primera fase de la secreción de la insulina en los pacientes diabéticos, disminuyen la secreción de proinsulina (aún en pacientes bajo tratamiento con sulfonilureas) y bloquean la producción del péptido amiloide[1].

Fig. 5. Acción Mitocondrial de las Tiazolidinedionas

Todo lo anteriormente planteado se resume en dos (2) estudios clínicos**: DREAM** (Evaluación de la Reducción del Riesgo para Desarrollar Diabetes con Rosiglitazona) **y ADOPT** (Ensayo sobre la Progresión de la Diabetes) (Figura 6). El estudio **DREAM** seleccionó 5300 pacientes mayores de 30 años con prediabetes, para recibir tratamiento con rosiglitazona por un promedio de 3 años. La conclusión final fue una reducción de un 60% en la incidencia de DM2 con el aumento consiguiente en la probabilidad de regresión a la normoglucemia[17]. En el estudio **ADOPT**[18] se seleccionaron 4300 pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y se evaluaron 3 estrategias terapéuticas de monoterapia: sulfonilúreas

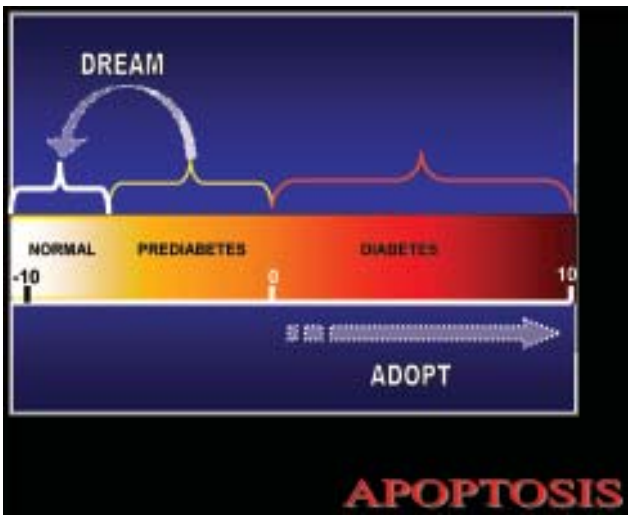

Fig. 6. Diseño de los estudios DREAM (Regresión a la normo-glucemia) y ADOPT (Retraso en la progresión)

(glibenclamida), metformina y tiazolidinedionas (rosiglitazona) por un periodo de 4 años. Los pacientes que recibieron rosiglitazona mostraron una reducción del 63% en el riesgo de desarrollar falla terapéutica comparado con glibenclamida, y de un 34% comparado con metformina. Se demostró que el efecto protector de la rosiglitazona se debió esencialmente a la acción sensibilizadora de la insulina y en menor grado, a aumento en la secreción de insulina. La metformina mostró un efecto intermedio tanto en el aspecto sensibilizador como en el efecto secretor. La sulfonilúrea mostró el peor perfil en cuanto a preservación de su efecto terapéutico en el tiempo[19].

CONCLUSIONES

1. La disfunción beta pancreática es una realidad fisiopatológica que conduce a una pérdida gradual en la eficacia de los opciones terapéuticas utilizadas en la DM.
2. La disfunción beta pancreática es un proceso que comienza a desarrollarse muchos años antes de que hagamos el diagnóstico de DM según los criterios actuales.
3. Cada vez toma más importancia la necesidad de mantener el control glucémico a largo plazo utilizando opciones terapéuticas que aseguren la preservación del funcionamiento de la masa beta pancreática.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Wajchenberg B. Beta- Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev 2007; 28:187-218.

2. Buttler P. Life and death of beta-cells in the islets of Langerhans in type 2 Diabetes. http://www.d4pro.com/idm/site/life and death of beta cells.
3. Rhodes, C. Type 2 Diabetes- a matter of b cell life and death? Science 2005; 21;307(5708):380-384.
4. Buttler P. The replication of b cells in normal physiology in disease and for therapy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:758-768.
5. Buttler P. Beta cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. Diabetes 2008;57:1584-1594.
6. Buttler P. ²-cell deficit and increased ² cell apoptosis in humans with type 2 Diabetes. Diabetes 2003;52:102-110.
7. Gerich J. Effect of aging on glucose homeostasis. Diabetes Care 2008;31:539-543.
8. Festa A. Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes. Comparison of surrogate markers with first phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. Diabetes 2008;57:1638-1644.
9. Standl E. The importance of b-cell management in type 2 diabetes. Int J Clin Pract Suppl 2007;153:10-19.
10. Prentki M. Islet ² cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest 2006;116:1802-1812.
11. Eizirik D. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. Endocr Rev 2008;29:42-61.
12. Butler P. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. Endocr Rev 2008;29:303-316.
13. Aston-Mourney K. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. Diabetologia 2008;51:540-545.
14. Nichols CG. ²-cell hyperexcitability: from hyperinsulinism to diabetes. Diabetes Obes Metab 2007 ;9 Suppl 2:81-88.
15. Li Y. Induction of long term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of ²-cell function. Diabetes Care 2004 ;27:2597-2602.
16. Perfetti R. The role of GLP1 in the regulation of islet cell mass. Horm Metab Res 2004;36:804-810.
17. Gerstein HC. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. Lancet 2006;368:1096-1105.
18. Kahn S. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-2443.
19. Goldstein Barry. Clinical Translation of "A Diabetes Outcome Progression Trial": *ADOPT* Appropriate Combination Oral Therapies in Type 2. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1226-1228.

Rev Venez Endocrinol Metab 2008; 6 (3): 6-12

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO. Revisión

Belinda Hómez de Delgado
Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo. Maracaibo, Edo. Zulia, Venezuela.

RESUMEN
En condiciones normales, el calcio principalmente, y el fósforo y el calcitriol secundariamente, son los reguladores de la parathormona (PTH). El reciente descubrimiento del receptor - sensor de calcio (R-SCa) ha permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la PTH. El manejo del hiperparatiroidismo (HPT) primario ha evolucionado paralelamente a los cambios en la presentación de la enfermedad, pues aunque la única alternativa de cura del HPT primario es la cirugía, recientemente se han propuesto otras alternativas terapéuticas, dependiendo de la severidad de las manifestaciones producidas por la enfermedad. Los criterios al respecto fueron publicados por el Instituto Nacional de Salud de Norteamérica. La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario, obligan a tomar medidas preventivas precoces, lo que requiere asesoría del paciente en lo que respecta a una dieta baja en fósforo y un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Los calciomiméticos y nuevos análogos de la vitamina D constituyen opciones terapeúticas prometedoras en el manejo del paciente con insuficiencia renal terminal. A pesar de los avances actualmente disponibles, el manejo del HPT secundario es difícil y complejo, en muchos casos debido a un tratamiento tardío y poco individualizado. En este artículo se presentará una revisión sobre el tema.
Palabras claves: Hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario.

ABSTRACT
Under normal conditions, primarily calcium and secondarily phosphorus and calcitriol, are the regulators of the parathyroid hormone (PTH). The recent discovery of the receptor-sensor of calcium (R-SCA) has allowed a major advance to understand the regulatory mechanisms of PTH. The management of the primary hyperparathyroidism (HPT) has evolved in parallel with changes in the presentation of the disease. Although the only cure of the primary HPT is surgery, there has been recently proposed other forms of therapy, depending on the presentation of the disease. The criteria in this regard were published by the National Institute of Health of America. The complexity and irreversibility in the evolution of the secondary HPT, forces to take preventive early measures, which requires recommendation to the patient about a diet low in phosphorus and an adequate supplementation of calcium and vitamin D. Calcimimetics and new analogues of vitamin D are promising therapeutic options to manage the patient with end-stage renal failure. Despite of currently available advances, the management of secondary HPT is difficult and complex, in many cases, because of a late and not individualized treatment. A review on the subject will be presented in this article.
Key words: Primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism.

Las glándulas paratiroides regulan la concentración del calcio sérico y el metabolismo óseo a través de la secreción de la paratohormona (PTH). En esta revisión se presentan algunos aspectos fisiopatológicos y clínicos del hiperparatiroidismo que nos permitirán una mejor comprensión del manejo de esta patología.

FUNCIONES DE LA PTH

Las glándulas paratiroides regulan la concentración del calcio sérico y el metabolismo óseo a través de la secreción de PTH y sus acciones sobre el hueso, estimulando la liberación de calcio y fósforo sobre el riñón; favoreciendo la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo, así como la activación de la 1α hidroxilasa para producir 1,25$(OH)_2$D (calcitriol), que a su vez promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo. Todas estas acciones de la PTH tienen como objetivo final la elevación de los niveles de calcio en el líquido extracelular.

REGULACIÓN DE LA PTH

En condiciones normales, el calcio

Artículo recibido en: Febrero 2008. **Aceptado para publicación en**: Mayo 2008.
Dirigir correspondencia a: Dra. Belinda Hómez. belindahomez@hotmail.com

principalmente y el fósforo y el calcitriol, secundariamente, son los reguladores de la PTH. Existen situaciones patológicas, como la insuficiencia renal crónica (IRC), donde las paratiroides presentan una regulación anormal por el calcio, lo cual se explica por la alteración conjugada de varios de sus reguladores, como es la presencia de niveles elevados de fósforo y toxinas urémicas junto a disminución del calcio y el calcitriol, lo que origina una elevación del umbral del calcio para el control de la PTH, observándose que niveles normales de calcio se acompañan de valores de PTH anormalmente altos[1,2].

Estas evidencias hicieron sospechar la existencia de un receptor-sensor de calcio (R-SCa) en las membranas de las células paratiroideas, capaz de regular la secreción de PTH en función de los niveles de calcio extracelular. Este R-SCa recientemente descubierto, es un receptor transmembrana acoplado a proteínas G, que se expresa en múltiples tejidos además de las paratiroides, como riñón, hueso, tracto gastrointestinal, cerebro y sistema monocito-macrófago, posee una gran región extracelular amino-terminal que es capaz de responder a elevaciones de calcio extracelular activando una serie de cascadas intracelulares en las células paratiroideas cuyo resultado final es la inhibición de la secreción de PTH; en el riñón, el R-SCa regula la excreción de calcio y de otros iones divalentes[1,2].

Estudios en humanos han mostrado que en la IRC la expresión del R-SCa en las glándulas paratiroideas se encuentra reducida[1,2], lo que podría explicar, al menos en parte, la baja sensibilidad de la glándula a la acción del calcio. En otro estudio se encontró que la baja expresión del R-SCa es más acentuada en las zonas nodulares características del hiperparatioidismo (HPT) secundario severo autónomo[3].

Dado que los principales reguladores de la función de las glándulas paratiroideas son el calcio, el fósforo y el calcitriol, es de esperar que exista una relación entre estos y la expresión del R-SCa. Aunque se trata de un R-SCa su expresión en las glándulas paratiroides y en el riñón parecen no depender de los niveles de calcio. En dos estudios realizados en ratas suplementadas con calcio se obtuvo un amplio rango de niveles de calcio sérico que no se correlacionaron con la expresión del R-SCa en las paratiroides o el riñón[4,5]. La regulación del R-SCa por el calcitriol ha mostrado resultados contradictorios; mientras un estudio en ratas no mostró correlación entre ambos niveles[4], en otro se observó una correlación positiva[5]. Los resultados de los estudios que evalúan la influencia del fosfato en la expresión del R-SCa han sido inconsistentes. Dos estudios iniciales no mostraron relación entre la expresión del R-SCa y una dieta alta[6] o baja en fósforo[7]; sin embargo, en un estudio más reciente se encontró que una dieta alta en fósforo fue capaz de disminuir la expresión del R-SCa en zonas de proliferación aumentada[8].

HIPERPARATIROIDISMO

Se define como la hiperfunción de las glándulas paratiroides. El HPT se clasifica en:

Primario: Caracterizado por niveles elevados de PTH que coexisten con valores altos de calcio sérico, debido a una inapropiada secreción de PTH por parte de la glándula paratiroides. Desde el punto de vista histopatológico, es causado por un adenoma benigno (75-80%), por hiperplasia difusa resultado de uno de los 2 tipos de neoplasias endocrinas múltiples (NEM) (15-20%) o por un carcinoma (0,5-1%).

Secundario: Caracterizado por elevaciones de PTH en respuesta a las variaciones de sus reguladores como son el calcio, el fósforo y el calcitriol. Desde el punto de vista histopatológico comienza con una hiperplasia difusa en respuesta a factores externos, en esta fase es totalmente reversible si se corrige la alteración de sus reguladores; sin embargo, cuando persisten en forma prolongada ocurre la mutación genética sobre oncogenes o genes supresores y aparece la nodularidad con proliferación celular agresiva y autonomía funcional. Se cree que el R-SCa junto al receptor para la vitamina D (R-Vit.D), regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis en las células paratiroideas tanto en situaciones normales como patológicas; sin embargo, no está clara su participación en las mutaciones responsables de la aparición de la nodularidad de la glándula[3,9].

Terciario: Es el HPT secundario de muy larga data que da origen a mutaciones genéticas con la aparición de autonomía, nodularidad e irreversibilidad. Se presenta en aquellos pacientes que tienen varios años en diálisis e incluso luego de un transplante renal exitoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas son dependientes de:

- Hipercalcemia (polidipsia, poliuria, náuseas, vómitos, alteraciones neuromusculares, neuropsiquiátricas, gastrointestinales y cardiacas).
- Manifestaciones renales (nefrolitiasis en 10-25 % de los pacientes y nefrocalcinosis)[10]
- Alteraciones esqueléticas (osteitis fibrosa quística, osteoporosis)[11]
- Otras: Hipertensión arterial en 50% de los pacientes debido a las alteraciones en el metabolismo del calcio y del efecto vasoconstrictor de la PTH, anemia, úlcera péptica, pancreatitis y otros[12]**.** El seguimiento de largas cohortes ha mostrado aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con hipercalcemia crónica debido a HPT severo, especialmente cuando se encuentra asociado a hipertensión arterial, hiperuricemia e intolerancia a los carbohidratos. Algunos estudios han encontrado elevaciones de citoquinas inflamatorias como la IL-6 en casos de HPT y se ha propuesto a ésta como la posible conexión entre el HPT y las complicaciones cardiovasculares[13]. Asímismo, se ha encontrado incremento de malignidad en 40% de los pacientes con formas severas de HPT según resultados de un estudio sueco[14].

MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El manejo del HPT primario ha evolucionado paralelamente a los cambios en la presentación de la enfermedad. En el pasado era un diagnóstico muy raro asociado con serias complicaciones que tenían como única opción terapéutica la paratiroidectomía. A partir de 1970, con la determinación rutinaria de calcio sérico, la incidencia se incrementó hasta alcanzar cifras de 1/500 a 1/1000 personas, con manifestaciones muy discretas de la enfermedad que incluyeron opciones de manejo médico. La recomendación del Instituto Nacional de Salud Norteamericano (INS) en su mesa de trabajo sobre HPT primario asintomático, actualizada en el 2002[15], concluyó que la cirugía debe ser considerada siempre una opción apropiada, pero muchos pacientes con HPT primario asintomático pueden ser adecuadamente monitorizados sin necesidad de realizar cirugía.

Las indicaciones actuales para cirugía son: presencia de manifestaciones clínicas, litiasis o nefrocalcinosis, fracturas o hallazgos de osteitis fibrosa, enfermedad neuromuscular clásica, hipercalcemia sintomática, calcio sérico > de 1 mg/dL por encima de lo normal, calcio urinario > de 400 mg/24horas, depuración de creatinina < de 70%, densidad mineral ósea con T score ≤2,5 en cualquier sitio, edad < de 50 años y condiciones que impidan un adecuado seguimiento[15].

La evaluación pre-operatoria actual de un paciente con diagnóstico de HPT primario debe incluir:

- Ecograma de cuello: que con frecuencia detecta enfermedad paratiroidea y orienta sobre el estado de la tiroides y nos permite detectar enfermedad nodular de la misma para evitar confusiones cuando coexiste con enfermedad paratiroidea
- Gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi: con adquisición de imágenes a los 10 min. y 2 horas, que nos da información acerca de captación única en un 80-90% de los casos; casos de captación múltiple en un 50%, donde la sensibilidad es pobre; o una captación ectópica de las paratiroides, en cuyo caso es de gran utilidad porque evita exploraciones innecesarias del cuello y la cirugía va dirigida al sitio de la captación ectópica[16].

La gammagrafía con sestamibi es de elección especialmente en pacientes que van a ser reintervenidos por recidivas de HPT.

En relación al abordaje quirúrgico, tradicionalmente ha involucrado una gran incisión en cuello para explorar ambos lados con anestesia general, la cual produce un alto porcentaje de éxito (90-97%). En lo que respecta a las complicaciones, dependerán en gran medida de la experiencia del cirujano, pudiendo ocurrir parálisis de las cuerdas vocales (1%), hipoparatiroidismo permanente (4%) e hiperparatiroidismo persistente o recidivante (3%)[16]**.**

Con el advenimiento del gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi, que puede localizar 80-90% de los adenomas únicos, se ha despertado el interés en realizar una exploración unilateral del cuello con una técnica denominada paratiroidectomía mínimamente invasiva radioguiada con ^{99m}Tc sestamibi, que reduce el tiempo quirúrgico y de recuperación, así como las complicaciones post operatorias y los costos, incluso puede detectar adenomas ectópicos y de esta manera evitar

exploraciones innecesarias del cuello. Con ésta técnica, se deben administrar aproximadamente 3 horas antes de la intervención quirúrgica, 20mCi de sestamibi endovenoso obteniendo imágenes a los 10 min y 2 horas. Posteriormente se mide con una sonda de telurato de cadmio la radioactividad en cada cuadrante cada 10 segundos, lo que nos permite confirmar la glándula afectada porque generalmente posee un 30-50% más radioactividad que las glándulas restantes y generalmente coincide con la captación del gammagrama pre-operatorio. Inmediatamente después de extraer la glándula afectada, se realiza en la misma un contaje y se corrobora el conteo en la zona intervenida, para así obtener un alto grado de seguridad de éxito. Se debe explorar la glándula homolateral, pues una segunda glándula agrandada obliga a realizar una exploración bilateral.

Los inconvenientes de la cirugía mínimamente invasiva son los siguientes: 1.-Requiere tecnología adicional (sonda); 2.-Tiene una mayor tasa de persistencia (3,6-7,9%)[17]; 3.-Requiere reconvertir a cirugía tradicional en caso de: carcinoma, la no identificación de glándula patológica, identificación de una segunda glándula patológica y falta de descenso significativo de la PTH intraoperatoria.

Las contraindicaciones de la cirugía mínimamente invasiva son: 1.-Gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi negativo; 2.-Reintervención por persistencia de HPT; 3.-Patología tiroidea concomitante y 4.-Enfermedad poliglandular sospechada (captación múltiple) o conocida (NEM o HPT renal) ya que pueden haber adenomas dobles (5%), hiperplasia de las 4 glándulas (9%) o glándulas ectópicas (15-20%)[18].

Hay divergencia en relación a la utilidad de la determinación de PTH intra-operatoria (basal y 30-60 min. post-extirpación). Quienes la recomiendan consideran que una disminución del 75% de los valores entre la primera y la última determinación es muy útil en la demostración del éxito quirúrgico. Los que no justifican su uso, se basan en casos en los que ha habido una disminución significativa en el post-operatorio pero que en el seguimiento, a los pocos meses, se observan elevaciones patológicas que han ameritado reintervenciones.

El cuidado post-operatorio amerita vigilar el nivel de calcio durante las siguientes 48 horas, por la posibilidad de hipocalcemia; hay quienes recomiendan en los casos ambulatorios administrar calcio y calcitriol en forma rutinaria; sin embargo, otros lo desaconsejan por el riesgo de hipercalcemia y porque alarga el período de recuperación del tejido remanente.

La indicación para manejo médico del HPT primario se reserva para el paciente asintomático que no tiene criterio quirúrgico según las pautas del INS. Los fundamentos para este manejo son los siguientes: la falta de progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y malignidad se limita a casos de HPT severo, la falta de evidencia que la paratiroidectomía elimina el incremento de la mortalidad por causa cardiovascular o malignidad y la existencia de técnicas de monitoreo sencillas.

En caso de manejo médico se recomienda:

- Evaluación cada 6 – 12 meses de tensión arterial, calcio sérico y urinario, creatinina, y densidad mineral ósea
- Mantenerse hidratado
- Evitar inmovilización prolongada
- Restringir el calcio de la dieta a menos de 800 mg/diario, aunque un estudio a corto plazo en pacientes con 1,25 $(OH)_2$ D elevado, encontró que una dieta alta en calcio disminuyó 1,25 $(OH)_2$ D y la PTH a expensas de un incremento de calcio sérico y urinario[19]

Se han descrito otras alternativas terapéuticas como las hormonas sexuales, el raloxifeno y los bifosfonatos. En relación a las hormonas sexuales, se ha observado en mujeres post-menopaúsicas que el reemplazo con estrógenos y progestágenos puede reducir el calcio y fósforo sérico, calcio urinario e hidroxiprolina y la resorción ósea[19]. El Raloxifeno puede disminuir el calcio sérico y el recambio óseo[20]. Los Bifosfonatos, utilizados por vía endovenosa, disminuyen la hipercalcemia en forma aguda, y por vía oral, el alendronato ha mostrado incrementar la densidad ósea con pocos cambios en el nivel de calcio[21,22]**.** Los calciomiméticos (Cinacalcet), representan una nueva clase de agentes terapéuticos que aumentan la sensibilidad del R-SCa al calcio extracelular y esto conlleva a una disminución de la PTH y del calcio sérico; aunque solo ha sido avalado para el tratamiento del HPT secundario, también ha mostrado efecto en HPT primario[23]. Algunos grupos han propuesto utilizar en casos seleccionados calciomiméticos como una prueba que predice respuesta a la cirugía, ya que pequeños estudios prospectivos han mostrado que un 25% de los pacientes que no reunían

criterios para cirugía según el INS al cabo de 5-10 años clasifican para ella[24].

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO POR IRC

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario obliga a tomar medidas preventivas precoces, comenzando por cambiar el concepto de que el HPT secundario es parte de la evolución de la IRC y esto amerita un manejo precoz de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico para evitar la proliferación y modificación de las células paratiroideas.

Los pilares fundamentales de la prevención y tratamiento del HPT secundario se basan en 3 puntos principales: control de la hiperfosfatemia, normalización de los niveles de calcio y normalización de los niveles de vitamina D. El manejo de cada una de estas alteraciones dependerá de la severidad del daño renal.

1.-Control de la hiperfosfatemia:

Objetivo: Mantener el fosfato sérico entre 2,5-4,8mg/mL (0,8-1,5 mm/L)

Si la filtración glomerular es alrededor de 60 mL/min, se puede manejar únicamente con dieta baja en fósforo, esta es difícil de lograr, ya que en una dieta mediterránea se deben restringir los lácteos, legumbres y proteínas. Hay evidencia de que este tipo de dieta retarda la aparición de HPT secundario[24]. En la medida que la filtración glomerular va cayendo y se acerca a 30 mL/min, la dieta suele ser insuficiente y se requiere la administración de secuestradores de fosfato, de los cuales existen varios tipos: los que contienen sales de calcio, los compuestos que contienen aluminio y las resinas secuestradoras de fosfato, la selección del tipo a utilizar dependerá de los niveles de calcio y la disminución de la filtración glomerular.

2.-Normalizar los niveles de calcio

Objetivo: Mantener el calcio entre 8,4-10,2 mg/dL (2-2,5mmol/L)

En las fases iniciales de la IRC se puede lograr con el uso de secuestradores de fosfato que contienen sales de calcio, siempre que el producto fosfo-cálcico se mantenga normal (<55 mg^2/dl^2). En la medida que avanza la IRC los niveles de calcio se normalizan o incluso se elevan y en este momento las sales de calcio deben retirarse ya que aumentan el producto fosfo-cálcico y con ello las calcificaciones vasculares. A este respecto es importante considerar que en la medida que progresa la IRC se requieren niveles más altos de PTH en forma compensadora para lograr mantener normal el recambio óseo, debido a que existe disminución en la sensibilidad a la PTH. De manera que si los valores de PTH se llevan a lo normal con suplementos de calcio y vitamina D se puede originar una enfermedad ósea adinámica, y como consecuencia, las temidas calcificaciones extra-esqueléticas. Por tal motivo, los valores de PTH incrementan de forma inversa a la disminución del filtrado glomerular y cuando un paciente llega a requerir diálisis los valores no deben ser < de 250 pmol/L[26].

En las fases avanzadas de la IRC terminal o cuando están en diálisis, los niveles de calcio suelen estar elevados y en este caso los calciomiméticos o los análogos de la vitamina D son de utilidad.

3.- Normalizar los niveles de vitamina D

Objetivo: Mantener niveles de 25 (OH)D > 30ng/mL (75 nmol/l) (esta es la que se determina como medida del estado de la vitamina D en sangre), siempre que el producto fosfo-cálcico lo permita, ya que la administración de vitamina D no sólo aumenta la absorción intestinal de calcio sino también la de fósforo, lo que obliga a un monitoreo estricto del calcio y fósforo sérico. Tradicionalmente se ha utilizado el calcitriol. Hoy se dispone de nuevos análogos de la vitamina D como son el paricalcitol y el doxercalciferol, que producen adecuado control de la PTH sin grandes cambios en los niveles de calcio y fósforo sérico[27,28]; y también se ha asociado con una mayor sobrevida[29]. Sin embargo, no se dispone de grandes estudios comparativos directos con el calcitriol, tampoco se han evaluado los efectos de estos nuevos análogos de la vitamina D en lo que respecta a calcificaciones vasculares y respuesta esquelética.

Si a pesar de los tratamientos mencionados, los niveles de PTH continúan elevados, debe recurrirse a la paratiroidectomía[30] después de la localización de la glándula con sestamibi. Existe discusión acerca de cual sería la extensión más adecuada de la cirugía, así como, si debe realizarse implante o no. Cualquiera de los casos puede terminar en HPT recidivante, situación en la que deben aplicarse las mismas medidas que al inicio de la IRC.

CONCLUSIONES

El reciente descubrimiento de los R-SCa ha permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la PTH.

Aunque la única alternativa de cura del HPT primario es la cirugía, los cambios en la presentación de la enfermedad debido a una detección precoz, permiten un manejo médico como opción al paciente asintomático.

El advenimiento del gammagrama con ^{99m} Tc sestamibi que puede localizar 80-90% de los adenomas únicos ha despertado el interés en realizar una técnica quirúrgica para el tratamiento del hiperparatiroidismo denominada paratiroidectomía mínimamente invasiva radioguiada con ^{99m} Tc sestamibi.

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario, obligan a tomar medidas preventivas precoces, lo que requiere asesoría al paciente en lo que respecta a una dieta baja en fósforo y un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Los calciomiméticos y nuevos análogos de la vitamina D constituyen opciones terapeúticas prometedoras en el manejo del paciente con insuficiencia renal terminal.

El manejo del HPT, a pesar de los avances actualmente disponibles, es difícil y complejo, en muchos casos debido a un tratamiento tardío y poco individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kifor O, Moore FD, Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+ sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1598-1606.
2. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. Kidney Int 1997; 51: 328-336.
3. Yano S, Sugimoto T, TsukamotoT, Chiara K, Kobayashi A, Kitasawa S, Maeda S, Kitasawa R: Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2000; 58:1980-1986.
4. Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, Hadfield S, Petty BA, Brown EM, Hebert SC, Nemeth EF, Fox J: Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma calcium or 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology 1995;136: 499-504.
5. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, Slatopolsky E: Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. Am J Physiol 1996; 270:454-460.
6. Kuizon BD, Salusky IB, Shoback D, Cambia E, Jueppner H, Goodman WG: Increased calcium-sensing receptor expression in calcium-supplemented rats with renal failure. Bone 2001; 28: 134-141.
7. Caride AJ, Chini EN, Homma S, Dousa TP, Penniston JT:mRNAs coding for the calcium-sensing receptor along the rat nephron: effect of a low-phosphate diet. Kidney Blood Press Res 1998; 21: 305-309.
8. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA: Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. Kidney Int 1999; 55: 1284-1292.
9. Messa P, Sindici C, Cannella G, Mioti V, Risaliti A, Gropusso M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int 1998; 54: 1704-1713.
10. Mitlak B, Daly M, Potts JJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1991; 6:S103-110.
11. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, and Silverberg SJ : The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years.J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3462–3470.
12. Alon U.S., Monzavi R., Lilien M., Rasoulpour M., Geffner M.E., Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets : role of secondary hyperparathyroidism. IPNA 2003; 1000 -1007.
13. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2275-2285.
14. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. Am J Epidemiol 1988; 127:1031-1040.
15. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel H: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:5353-5361.
16. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr BC: A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132:359-372.
17. Mitchell BK, Merrel RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 1995; 75: 483-498.

18. Akerstom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984; 95: 14-21.
19. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ: Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1174-1178.
20. Insogna KL, Mitnick ME, Stewart AF, Burtis WJ, Mallette LE,. Broadus AE: Sensitivity of the parathyroid hormone–1,25-dihyd roxyvitamin D axis to variations in calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1985; 313:1126-1130.
21. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY . Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3319-3325.
22. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW : Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:581-587.
23. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:135-141.
24. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP: Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. Am J Med 2002; 113:681-684.
25. Slatopolsky E.,Finch J.L.,Denda M. : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 1996; 97; 2534-2540.
26. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F.Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. NDT 2000; 342: 1478-1483.
27. Sprague SM, Lerma E, McCormmick D, Abraham M, Batlle D Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. Am J Kidney Dis 2001;38:S51–S56.
28. Frazao J, Chesney RW, Coburn JW. Intermittent oral 1alpha-hydroxyvitamin D2 is effective and safe for the suppression of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. 1alpha D2 Study Group. Nephrol Dial Transplant 1998;13 Suppl 3:68–72.
29. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofshun N, Lazarus JM, Thadhani R.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003;349:446-456.
30. Kaye M., Rosenthal L., Hill R.O., Tabah R.J. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. Clin Nephrol 1993; 39: 192-197.

Rev Venez Endocrinol Metab 2008; 6 (3): 13-19

EFECTO DE LA COMBINACIÓN ROSIGLITAZONA/ METFORMIN Y DE LA MONOTERAPIA CON METFORMIN SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Antonio Pereira[1], Mariela Paoli[2], Valeri Lenin[2], Gabriela Arata-Bellabarba[3]

[1]Unidad de Medicina Interna [2]Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes. [3]Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Comparar el efecto de la combinación rosiglitazona/metformin con el de metformin como monoterapia, sobre los componentes del síndrome metabólico (SM).

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado. Se incluyeron 25 pacientes de ambos sexos, entre 20 y 75 años que cumplían con los criterios diagnósticos de la ATP III para SM. Se les registró tensión arterial (TA), talla, peso y circunferencia abdominal (CA). Se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se les determinó antes y a los 4 meses del tratamiento glicemia e insulinemia en ayunas y 2 horas post carga y perfil lipídico. Se calculó el índice HOMA. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: Grupo A, 11 pacientes (10 mujeres y 1 hombre), edad promedio 43,45±14,98 quienes recibieron metformin (500 mg) combinado con rosiglitazona (2 mg) en una tableta dos veces al día; Grupo B, 14 pacientes (13 mujeres y 1 hombre), edad promedio 44,21±10,28 quienes recibieron metformin 850 mg en una tableta dos veces al día.

Resultados: Las variables estudiadas no fueron diferentes entre ambos grupos, antes del tratamiento. Con ambos tratamientos, el IMC y la CA disminuyeron significativamente aunque el cambio porcentual fue mayor en el grupo A (IMC: 8,1% versus 3,4%; CA: 9,7% versus 4%; p<0,05). En el grupo A hubo disminución significativa del HOMA y la insulina en ayunas y postcarga. En el grupo B se observó disminución significativa de la TA y de los niveles de insulina en ayunas y postcarga y mejoría no significativa del HOMA. No se observaron cambios significativos en el perfil lipídico. Hubo una correlación positiva de la CA con el HOMA (r=0,618; p=0,0007).

Conclusiónes: Ambas terapias fueron beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con SM, observándose, una mayor reducción de la CA y del HOMA en aquellos que recibieron la combinación rosiglitazona/metformin y una mayor reducción de las cifras tensionales en los que recibieron metformin como monoterapia.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, metformin, rosiglitazona

ABSTRACT

Objective: To compare the effect of the combination rosiglitazone/metformin with the metformin as monotherapy, on the components of the metabolic syndrome (MS).

Methods: A double blind, randomized, clinical study was carried out. Twenty five patients of both sexes, between 20 and 75 years of age, with the diagnosis of MS (ATP III criteria) were included. Blood pressure (BP), height, weight and abdominal circumference (AC) were registered. Fasting and 2 hours post load plasma glucose and insulin levels and fasting lipid profile were measured. The body mass index (BMI) and the HOMA index were calculated. The patients were distributed at random in two groups: Group A, 11 patients (10 women and 1 man), average age 43,45±14,98 who received metformin (500 mg) in combination with rosiglitazone (2 mg) in a tablet two times a day; Group B, 14 patients (13 women and 1 man), average age 44,21±10,28 who received metformin 850 mg in a tablet two times a day.

Results: The studied variables were not different between both groups, before the treatment. With both treatments, the BMI and the AC diminished significantly though the percentage of change was bigger in the group A (BMI: 8,1 % versus 3,4 %; AC: 9,7 % versus 4 %; p <0,05). There was a significant decrease of the HOMA index and the fasting and post load insulin levels in the group A. In the group B was observed significant decrease of the values of BP and of the fasting and postload insulin levels and a not significant improvement of the HOMA index. Significant changes were not observed in the lipid profile. There was a positive correlation of the AC with the HOMA index (r=0,618; p=0,0007).

Conclusions: Both therapies were beneficial in the treatment of the patients with MS. A major reduction of the AC and of the HOMA index in those who received the combination rosiglitazone/metformin and a major reduction of the values of blood pressure in those who received metformin as monotherapy were observed.

Key words: Metabolic Syndrome, metformin, rosiglitazone

Artículo recibido en: Junio 2008. **Aceptado para publicación en**: Agosto 2008.

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata-Bellabarba. arabella@inter.net.ve

INTRODUCCIÓN

En el Síndrome Metabólico (SM), la alteración de base es la resistencia a la insulina y las principales complicaciones son el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y un incremento del riesgo para enfermedades cardiovasculares (ECV), el cual a menudo antecede a la aparición de la diabetes[1-3]. Se ha demostrado que uno de cada cinco individuos con resistencia a la insulina eventualmente desarrollará DM2 y un porcentaje sustancial de ellos puede ser susceptible a una estrategia para prevenir o retrasar la aparición de ésta y de ECV[4,5].

Las recomendaciones para el tratamiento del SM se basan en la corrección de los componentes del mismo y/o la corrección de la alteración de base, la resistencia insulínica. En relación al último aspecto, entre las estrategias terapéuticas disponibles, de no mejorar el cuadro con los cambios en el estilo de vida, se encuentran las biguanidas, representadas por el metformin, y las tiazolidinedionas (TZD). La eficacia del metformin como monoterapia ha sido demostrada en pacientes con DM2; produce una disminución en la producción hepática de glucosa y un aumento en la sensibilidad a la insulina, y a diferencia de las sulfonilureas y las TZD, disminuye el peso en pacientes con y sin diabetes y produce reducción de la grasa corporal total y visceral, aportando por ende un beneficio cardiovascular adicional en individuos insulino-resistentes[6-8]. Las TZD son ligandos con alta afinidad para PPAγ que actúan como sensibilizadores de la acción de la insulina[9]; su tratamiento en pacientes con DM2 o sin ella durante tres a seis meses incrementa la captación de glucosa estimulada por insulina en los tejidos periféricos[9-11]. La rosiglitazona puede producir un incremento en el peso corporal y su acción sobre los triglicéridos (Tg) y el colesterol de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL) es controvertida, según algunos autores aumenta estos lípidos[12,13]; pero según otros, los disminuye, sobre todo las LDL pequeñas, densas y más aterogénicas, mientras que es clara la elevación del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL)[14,15]. Fonseca y cols.[16], demostraron que los niveles de hemoglobina glicosilada, la sensibilidad a la insulina y la función de la célula β mejoran con la administración combinada de metformin y una TZD (rosiglitazona). Estos efectos las hacen interesantes en el tratamiento global del riesgo cardiovascular secundario a las situaciones de resistencia a la insulina como es el SM. El objetivo de este trabajo fue evaluar, en pacientes con SM, la eficacia del tratamiento con la combinación metformin y rosiglitazona en comparación con metformin como monoterapia, durante un seguimiento de 4 meses de tratamiento.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Institución y se rigió por la Declaración de Helsinki. Se incluyeron 25 pacientes procedentes de las consultas de Medicina Interna y de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 75 años de edad que cumplían con los criterios diagnósticos de la ATP III para SM, a saber: Obesidad abdominal (circunferencia abdominal: hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm); Tg > 150 mg/dL; c-HDL: hombres < 40mg/dL y Mujeres < 50mg/dL; Presión arterial ≥130 / ≥85 mm Hg; Glicemia en ayunas ≥110 mg/dL. Se realizó el diagnóstico cuando se presentaron tres de los cinco criterios[4]. Se excluyeron del estudio los pacientes con DM, hipotiroidismo, enfermedad hepática (definida como valores de aminotransferasas plasmáticas superiores al rango considerado normal), enfermedad renal clínicamente significativa (creatinina sérica >1.5 mg/dL en hombres y >1.4 mg/dL en mujeres), insuficiencia cardiaca clase funcional III-IV (NYHA), patologías respiratorias y mujeres embarazadas o en etapa de lactancia. Durante el estudio no se modificó el tratamiento convencional (hipolipemiantes orales, medicamentos antihipertensivos, antiplaqueta-rios, entre otros), que venían recibiendo los pacientes seleccionados.

A todos se les registró la presión arterial por el método auscultatorio, la talla y peso, para la obtención del IMC y la CA. Después de un ayuno de 12 horas, se obtuvo sangre de la vena antecubital para la determinación de: glicemia e insulina en ayunas, perfil lipídico (Tg, colesterol total-Ct, c-HDL y c-LDL). Se calculó el índice HOMA según la fórmula: Glicemia (mmol/L) x Insulina (mU/ml) / 22,5, considerando resistencia a la insulina un valor > 2,5. Además, se determinó la glicemia e insulinemia a las 2 horas post carga de 75 gr. de glucosa. Estas variables fueron cuantificadas al inicio del estudio y al culminar

el período de investigación. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: Grupo A, formado por 11 pacientes (10 mujeres y 1 hombre), con edad promedio de 43,45±14,98 quienes recibieron Metformin (500 mg) combinado con Rosiglitazona (2 mg) en una tableta (Avandamet®) administrada dos veces al día; Grupo B, formado por 14 pacientes (13 mujeres y 1 hombre) con edad promedio de 44,21±10,28 quienes recibieron Metformin 850 mg también en una tableta dos veces al día (Glucofage®). El producto fue entregado en envases especiales marcados A y B cuyo contenido no era conocido por el investigador directo ni por el paciente. En todos los casos el tratamiento se inició con la mitad de la dosis estipulada y se realizaron aumentos progresivos, con el objeto de evitar efectos colaterales gastrointestinales. Se les instruyó para seguir durante el estudio una dieta Paso 1, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), distribuida de la siguiente manera: 50% de las calorías provenientes de carbohidratos, 30% de lípidos (<10% de grasas saturadas), con un máximo de 300 mg/día de colesterol, y el restante 20% de las calorías aportadas por proteínas y 35 g/día de fibra. Se proporcionó información y consejo nutricional a cada paciente al momento de su inclusión en el estudio y a los 2 meses. Además se incentivó a incrementar el nivel de actividad física a sesiones de 20 – 30 minutos de ejercicio aeróbico 3 a 5 veces por semana.

La determinación de la glicemia, Tg, Ct y c-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Boehringer Mannhein Diagnostica y auto analizador Technicon. El c-HDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las LDL, VLDL y quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotungstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el c-HDL. El cLDL se calculó por la fórmula de Friedewald: c-LDL = Ct – (Tg/5 + c-HDL). La insulina se determinó por quimioluminiscencia con reactivos de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, USA) con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 6,5 y 5,4 respectivamente.

La significancia estadística de las diferencias entre las variables continuas de un mismo grupo, antes y después del tratamiento se realizó mediante la aplicación del test de t de student para datos pareados; el análisis entre los grupos se realizó mediante el test de t de student para datos no pareados. Las variables categóricas fueron analizadas mediante el chi cuadrado. Se consideró significativa una p<0,05.

RESULTADOS

El 36,4% de los pacientes del grupo A y el 21,4% de los pacientes del grupo B presentaban HTA, recibiendo tratamiento con IECA, betabloqueantes y diuréticos tiazídicos. El 63,6% de los pacientes del grupo A y el 85,5% de los pacientes del grupo B presentaban algún tipo de dislipidemia, la mayoría tratados con estatinas.

Las variables antropométricas, clínicas y metabólicas no fueron diferentes entre ambos grupos, antes de iniciar el tratamiento (Tabla I). Es notoria en ambos grupos la elevación en las concentraciones promedio de Tg y la disminución en las de c-HDL, criterios para el diagnóstico de SM, así como la elevación del HOMA (>2,5).

En la tabla I, se muestra el comportamiento de las variables al inicio y luego de cuatro meses de tratamiento. En el grupo A, quienes recibieron la combinación de metformin/rosiglitazona se observó una disminución significativa en el peso corporal (p=0,001), en el IMC (p=0,001) y la CA (p=0,001). La insulina en ayunas disminuyó (p=0,001), al igual que el HOMA (p=0,009). En lo que concierne a la tensión arterial sistólica y diastólica, Tg y c-HDL, hubo cambios beneficiosos aunque no llegaron a ser estadísticamente significativos. El Ct y el c-LDL aumentaron levemente pero la diferencia no fue significativa. En lo que respecta al grupo B, tratados con Metformin como monoterapia, también se obtuvo una disminución significativa en el peso (p=0,004), el IMC (p=0,009) y la CA (p=0,03). En este grupo se observó una disminución significativa de la presión arterial (p<0,01). La insulina en ayunas (p<0,01) y post-carga (p<0,001) disminuyeron significativamente, y el HOMA mejoró, aún cuando la diferencia no fue significativa. El colesterol total y el c-LDL mostraron una ligera elevación, no significativa, y el resto de las variables (c-HDL, glicemia en ayunas y glicemia 2 horas post-carga) no tuvieron diferencias al comparar sus valores al final del tratamiento con los valores registrados al inicio del mismo. Cabe destacar que en el Grupo A, el 81,8% de los pacientes presentaron una reducción del valor de HOMA y en el Grupo

Tabla I. Efecto del tratamiento combinado (grupo A) y de la monoterapia (grupo B) sobre las variables clínicas y metabólicas.

Variables	Grupo A Antes	Grupo A Después	Grupo B Antes	Grupo B Antes
Peso (kg.)	91,68±25,31	84,36±24,13****	86,62±60	83,51±16,26***
IMC (kg/m^2)	36,40 ±9,23	33,55±9,15****	33,78±5,88	32,71±6,26**
CA (cm)	115,91±16,45	104,36±14,59****	106,86±14,90	102,79±17,56*
TAS (mmHg)	126,73±15,80	121,82±10,79	137,43±10,29	128,71±9,53***
TAD (mmHg)	80,45±13,68	75,45±5,22	84,29±5,14	77,86±5,79**
Colesterol total (mg/dL)	178,36±71,50	180,70±36,43	160,64±49,70	173,58±54,10
Tg (mg/dL)	215,09±160,04	162,90±50,90	190,07±83,41	162,74±39,07
c-HDL (mg/dL)	36,69±7,24	38,36±13,13	39,93±11,55	39,63±12,19
c-LDL (mg/dL)	98,65±64,59	109,71±37,01	88,83±45,54	100,87±46,23
Glicemia ayunas (mg/dL)	94,45±24,83	91,09±21,54	89,36±12,82	88,93±24,53
Glicemia 2 hs (mg/dL)	112, 82±37,66	108,73±31,09	107,29±30,23	105,14±34,72
Insulina Ayunas (mU/ml)	13,66±3,99	7,92±4,20****	16,24±7,26	10,59±6,49**
Insulina 2 hs (mU/ml)	41,03±21,87	25,60±17,75	56,27±27,95	24,59±15,76****
HOMA	3,29±1,63	1,87±1,30**	3,53±1,49	2,49±2,09

IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; TAS: tensión arterial sistólica;
TAD: tensión arterial diastólica, TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. c-LDL: lipoproteína de baja densidad.
HOMA: Homeostasis Assessment Model
* p<0,05 **p<0,01 ***p<0,005 ****p<0,001 Frente a antes del tratamiento

B fue del 71,4%. Es de hacer notar que no se encontraron diferencias significativas en relación a efectos colaterales de ambos tratamientos y en pocos casos solo se reportaron leves molestias gastrointestinales al inicio de la terapia. Tampoco se observaron variaciones significativas en los niveles de las aminotransferasas.

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de cambio observado en las variables antropométricas y clínicas en cada uno de los grupos. Se evidencia una mejoría clara con ambos tratamientos. El porcentaje de disminución del IMC y la CA fue significativamente mayor con la combinación rosiglitazona/metformin (Grupo A) ya que el primero disminuyó 8,1% versus 3,4% con metformin (Grupo B) y la CA disminuyó 9,7% versus 4% (p<0,05 para ambos). El porcentaje de disminución de la TAS y TAD fue mayor con el tratamiento con metformin (Grupo B), aunque no llegó a ser diferente significativamente. El porcentaje de mejoría en los niveles de insulina en ayunas, insulina a las 2 horas post-carga de glucosa y en el HOMA fueron significativos con ambos tratamientos; no hubo diferencias entre ambos tipos de tratamiento (Fig 2).

Después del tratamiento se obtuvieron correlaciones positivas y altamente significativas de la CA con la insulina en ayunas (r=0,696; p=0,0001), el HOMA (r=0,618; p=0,0007), y el cambio porcentual del HOMA (r=0,513; p=0,007).

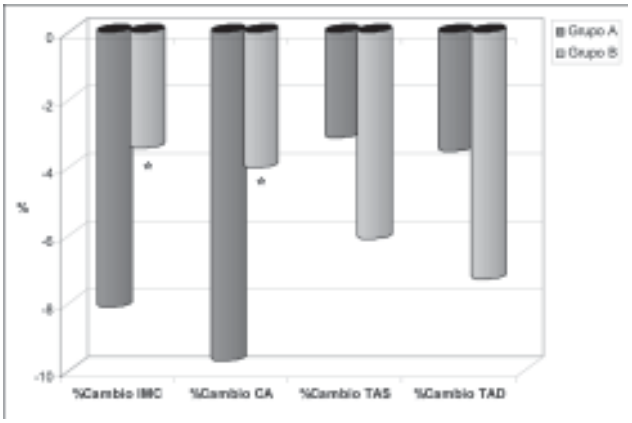

Fig. 1. Porcentaje promedio de cambio del índice de masa corporal (IMC), de la circunferencia abdominal (CA), de la tensión arterial sistólica (TAS) y de la tensión arterial diastólica (TAD) con el tratamiento, en el grupo A (rosiglitazona/metformin) y en el grupo B (metformin). *p<0,05

Con respecto a los antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

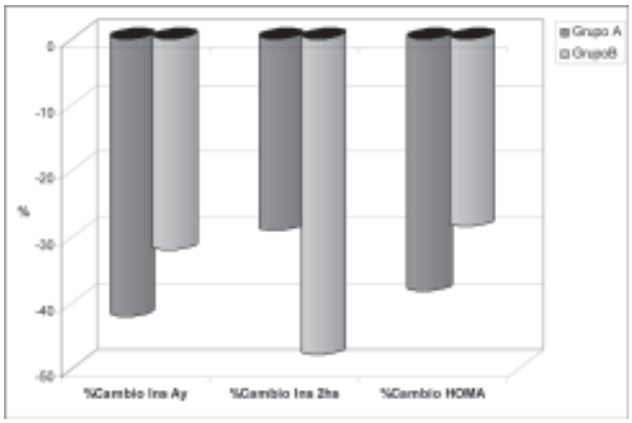

Fig. 2. Porcentaje promedio de cambio en la concentración de insulina en ayunas (Ins Ay), insulina a las dos horas postcarga (Ins 2 hs) y en el valor de HOMA con el tratamiento, en el grupo A (rosiglitazona/metformin) y el grupo B (metformin).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demostraron que ambas estrategias terapéuticas son efectivas para el tratamiento del SM. Está demostrado que el metformin disminuye el peso en pacientes con diabetes o sin ella, además reduce la grasa corporal total y visceral[17]. En nuestro estudio, la combinación rosiglitazona/metformin fue más efectiva en la reducción de la CA y el IMC que la monoterapia. Esto contrasta con lo reportado por Lebovitz y cols.[18] y Gómez y cols. [19] quienes obtuvieron un aumento del peso corporal al suministrar TZD, tanto en forma de monoterapia como en combinación con metformin. Fonseca y cols[16], en pacientes con DM2 observaron aumento del peso corporal sin afectar de forma significativa la CA, empleando la combinación de rosiglitazona/metformin. En este trabajo todos los pacientes recibieron recomendaciones generales sobre la dieta y el ejercicio a seguir, sin embargo fueron variables no controladas.

En nuestro estudio no se observaron cambios significativos sobre el metabolismo lipídico con ninguno de los dos tratamientos. Otros autores[13,20], han reportado, con la administración de la rosiglitazona, un incremento de los Tg, ácidos grasos libres y de c-LDL de mayor tamaño. La combinación rosiglitazona/metformin ha mostrado ser efectiva y bien tolerada en pacientes con DM2, mejorando los niveles de hemoglobina glucosilada, la resistencia a la insulina y la masa grasa total y visceral[21]. De igual manera, el metformin ha sido ampliamente estudiado en la DM2 mostrando efectos beneficiosos tanto en el metabolismo lipídico como glucídico; en un estudio reciente se demostró reducción de los niveles de glicemia, insulinemia, Tg, colesterol y ácidos grasos libres tanto pre como postprandiales en pacientes con DM2 sin obesidad[22]. En los pacientes con resistencia a la insulina, el metformin reduce la oxidación de ácidos grasos en un 10 a un 30%, de modo que al disminuir las concentraciones de ácidos grasos libres se incrementa, no solamente la sensibilidad a la insulina, sino también ayuda a corregir la alteración en la secreción de la insulina por la célula beta pancreática y el perfil lipídico[6]. En la revisión de la literatura no se encontraron estudios del uso de estos medicamentos en pacientes con SM, sin DM2, que sirvan de comparación a nuestros resultados, pero nos llamó la atención la ausencia de cambios significativos en las variables lipídicas, lo cual debe revisarse en otros estudios al respecto.

En ambos grupos el tratamiento mejoró las cifras promedio de TAS y TAD, pero los cambios fueron significativos solo en el grupo que recibió metformin en monoterapia. Un estudio experimental recientemente demostró en ratas diabéticas que el tratamiento con metformin disminuyó significativamente la presión arterial y restauró la función endotelial, sin efecto significativo sobre el nivel de glucosa sanguínea[23]. Por otro lado, Parulkar y cols.[20] han descrito que las TZDs reducen las cifras tensionales en pacientes con DM2 e HTA, en pacientes diabéticos no hipertensos, obesos sin diabetes mellitus, e hipertensos no diabéticos. Aunque diversas líneas de investigación sugieren que los agonistas PPAγ pueden ejercer efectos directos sobre el tono vascular (a través del bloqueo de la actividad de los canales de calcio en el músculo liso o de la inhibición de la liberación de endotelina o por el incremento de la liberación del péptido natriurético tipo C), es difícil diferenciar los efectos indirectos del PPAγ mediados por la sensibilización a la insulina, de su efecto vascular directo[20].

Ambos tratamientos fueron efectivos para mejorar la sensibilidad a la insulina, aunque la disminución del HOMA fue significativa solo con la combinación rosiglitazona/metformin. Al tomar en cuenta la CA como variable clínica sugestiva de resistencia a la insulina y considerando la correlación obtenida con insulina en ayunas y HOMA al final del cuarto mes de tratamiento, se podría concluir que una

mejoría de la resistencia a la insulina en el SM, se puede ver perfectamente expresada en una reducción de la CA. El efecto beneficioso obtenido sobre la resistencia a la insulina (HOMA), sustrato fisiopatológico del SM, podría verse reflejado en una reducción de la mortalidad global y el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, sin embargo se requiere de un estudio que incluya mayor número de pacientes, durante mayor período de tiempo para confirmar esta aseveración.

Como bien mencionan Carella y Conte[24] en su revisión sobre las opciones terapéuticas para el SM en pacientes obesos, si los cambios en estilo de vida no son suficientes para mejorar los componentes del síndrome, es necesario adicionar tratamiento con medicamentos, entre los cuales el metformin y las TZDs son buenas opciones. Sin embargo, con las evidencias actuales, que demuestran que la rosiglitazona en DM2, no tiene efecto o puede aún aumentar los problemas cardiovasculares[25-27], no se recomienda como primera opción.

En resumen, se puede concluir que ambas terapias son beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico y sus diferentes componentes, definido según los criterios del ATP III, observándose, en este grupo de pacientes, una mayor reducción de la CA y del HOMA en aquellos que recibieron la combinación rosiglitazona/metformin y una mayor reducción de las cifras tensionales en los que recibieron metformin como monoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doelle GC. The clinical picture of metabolic syndrome: an update on this complex of conditions and risk factors. Postgrad Med 2004;116:30-38.
2. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109:433-438.
3. Batsis JA, Nieto-Martínez RE, López-Jimenez F. Metabolic Síndrome: from global epidemiology to individualized medicine. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 509-524.
4. NIH Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
5. Prisant LM. Preventing type 2 diabetes mellitus. J clin pharmacol 2004;44:406–413.
6. Patanè G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. Diabetes 2000; 49:735-740.
7. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. Diab Vasc Dis Res 2008; 5: 157-167.
8. Strack T. Metformin: a review. Drugs Today (Barc) 2008; 44: 303-314.
9. Wilson TM , Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliewer SA, Lehmann JM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor ã agonism and the anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones. J Med Chem 1996;39:665–668.
10. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med 1994; 331:1188-1193.
11. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. Diabetologia 2001; 44: 2210-2219.
12. Doggrell SA. Clinical trials with thiazolidinediones in subjects with type 2 diabetes – is pioglitazone any different from rosiglitazone? Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 405-420.
13. Vergès B. Effects of glitazones in the treatment of diabetes and/or hyperlipidaemia: glycaemic control and plasma lipid levels. Fundam Clin Pharmacol 2007; 2: 15-18.
14. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazona in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. Diabetes Care 2002; 25:708-711.
15. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes Care. 2007;30:217-223.
16. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 2000; 283:1695-702.
17. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Am J Med. 1997;102:99-110.
18. Lebovitz, H. Clinician's manual on insulin resistance. Science press. 2004.

19. Gómez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18:127-34.
20. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. Ann Intern Med 2001. 134:61–71.
21. Hamann A, García-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 6-13.
22. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Smidt UM, Pedersen O, Parving HH, Vaag AA. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2008; 158:35-46.
23. Majithiya JB, Balaraman R. Metformin reduces blood pressure and restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci 2006; 78: 2615-2624.
24. Carella AM. Conte M. Therapeutic options for metabolic syndrome in obese patients. Clin Ter 2007; 158: 457-464.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-2471.
26. Robinson JG. Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? PPAR Res 2008; 2008: 891425.
27. Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma-mediated effects in the vasculature. Circ Res 2008; 102: 283-294.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, código M-827-05-07-B.

NIVELES DE ELEMENTOS TRAZA EN UÑAS DE NEONATOS; RELACIÓN CON EL PESO Y EL ESTRATO SOCIOECONÓMICO

Jauri Villarroel[1], Dilzo Paredes[1], Marino Alarcón[2], Pablo Carrero[2], Angel Villarroel[1], Luis Carlos Rodriguez[1], Reina Alfonzo[1], Christian Paredes[1]

[1]Laboratorio de Investigación Nutricional (LIN), Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. [2]Instituto Venezolano de Investigación Química (IUAIQUIM). Facultad de Ciencias. Dpto. de Química, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Obtener información sobre los "valores de referencia" del Cu y Zn en las uñas de neonatos de la ciudad de Mérida y evaluar su posible relación con el sexo, el peso y el estrato socioeconómico.

Métodos: Se incluyeron 62 neonatos a término, 27 varones y 35 hembras; 12 con peso < 2,5 kg, 44 entre 2,5 y 3,8 kg y 6 >3,8 kg. Se les tomó muestra de las uñas de los dedos de las manos. Estas muestras recibieron pre-tratamiento con ácido nítrico y peróxido de hidrógeno, y se trataron por digestión húmeda asistida con microondas. Las concentraciones de Cu y Zn se determinaron por espectroscopia de absorción atómica acoplado a un sistema de inyección en flujo continuo (FIAS-AAS). El estrato socioeconómico se evaluó mediante el método de Graffar Modificado.

Resultados: La concentración promedio de Cu y Zn en uñas fue de 17.07 ± 2.50 y 85.51 ± 10.89 μgg^{-1}, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la concentración de estos dos elementos entre los varones y las hembras. El peso mostró una correlación directamente proporcional con la concentración de Cu y Zn (r= 0,718 p<0.0001 y r= 0.749 p<0.0001, respectivamente), y los niveles promedio en los neonatos con bajo peso, fueron significativamente menores a los de peso normal y alto. Al relacionar los niveles de Cu y Zn con el estrato socioeconómico se observó una correlación significativas (r= -0.483 p<0.0001 y r= -0.504 p<0.0001), y los niveles más bajos de Cu y Zn predominaron en los estratos sociales IV (clase obrera) y V (clase marginal).

Conclusiónes. Los valores de referencia en uñas de recién nacidos para el Cu fueron de 17,12 ± 3,74 μgg^{-1} y para el Zn de 84,95 ± 11,84 μgg^{-1}. A menor peso y estrato social, menor nivel de Cu y Zn.

Palabras clave: Uñas, neonato, peso, estrato socioeconómico.

ABSTRACT

Objective: To obtain information about the reference values of Cu and Zn in the nails of neonates from Merida city and assess their possible relationship with sex, weight and socioeconomic status.

Methods: Sixty two newborns at term, 27 males and 35 females were included. Twelve had weight <2.5 kg, 44 between 2.5 and 3.8 kg and 6 newborns weighed > 3.8 kg. Samples were taken from the nails of the fingers. These samples were pre-treated with nitric acid and hydrogen peroxide, and were treated by wet digestion assisted with microwave. The concentrations of Cu and Zn were determined by atomic absorption spectroscopy coupled to a system of continuous flow injection (ISAF-ASA). The socioeconomic status was assessed using the method of Graffar Modified.

Results: The main concentration of Cu and Zn in nails was 17.07 ± 2.50 and 85.51 ± 10.89 μgg-1, respectively.There was no significant difference in the concentration of these two elements between males and females. The weight showed a directly proportional correlation to the concentration of Cu and Zn (r = 0,718; p <0.0001 and r = 0,749; p <0.0001, respectively), and the mean levels in newborns with low weight, were significantly lower than those of normal and high weight. The levels of Cu and Zn showed a significant correlation with the socioeconomic status (r = -0483; p <0.0001 and r = -0504; p <0.0001) and the lowest levels predominated in the IV (working class) and V (marginal class) social stratum.

Conclusions. The reference values in nail of neonates were 17.12 ± 3.74 μgg-1 for the Cu and 84.95 ± 11.84 μgg-1 for the Zn. Lower weight and social stratum were associated with lower level of Cu and Zn.

Key Words: Nails, neonate, weight, socioeconomic stratum.

Artículo recibido en: Febrero 2008. **Aceptado para publicación en**: Mayo 2008.

Dirigir correspondencia a: Dr. Jauri Villarroel. jaurivil@ula.ve

INTRODUCCIÓN

Los elementos traza u oligoelementos son especies químicas presentes en los tejidos corporales en cantidades muy pequeñas. El cobre (Cu) y el cinc (Zn) son elementos traza esenciales para mantener la vida, el crecimiento y la nutrición infantil[1]. En la etapa de rápido crecimiento en los primeros meses de vida y en ciertas situaciones fisiológicas, la ingesta de estos elementos se debe aumentar o de lo contrario, se pueden ver retardos en el crecimiento y enfermedades carenciales[2]. Durante estos períodos, los síntomas de deficiencia son más notorios[1,2]. Wilhelm y cols.[3], demostraron que los niños menores de dos años con frecuencia tienen bajas concentraciones de cinc, porque sus requerimientos son altos durante esta fase de crecimiento rápido. Existe un interés creciente en determinar los elementos traza en los seres humanos, para establecer su posible rol en los procesos metabólicos e identificar sus posibles alteraciones[3]. La uña es un excelente tejido de excreción de sustancias del cuerpo, que presenta bondades especiales dado que refleja un modelo a largo plazo del metabolismo mineral, con una baja tasa de crecimiento. El estudio de los elementos traza en uñas humanas es de reciente aparición y evidencia las alteraciones del metabolismo sistémico que afecta la composición de la uña; a pesar de ser una matriz especial para el monitoreo biológico, no ha sido estudiada en profundidad[3-5]. Las uñas representan la historia evolutiva del status mineral de un individuo, ya que las concentraciones de los minerales en ellas no reflejan el status del mineral en el momento de la toma de la muestra, sino a largo plazo (meses y/o años previos)[3,6]. Una alternativa muy importante para diagnosticar los trastornos debidos a alteraciones en los niveles corporales de estos elementos es el conocer sus valores en uñas, en los diversos grupos etarios de una determinado población[2]. Por consiguiente, el objetivo del trabajo fue obtener información sobre los valores de referencia de cobre y cinc en uñas de recién nacidos que asistieron a la consulta pediátrica de la Cruz Roja en la ciudad de Mérida. También se investigó la relación entre las concentraciones de estos elementos en uñas, con el sexo, el peso y el estrato social.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos. Se estudiaron 62 muestras de uñas provenientes de recién nacidos (RN) a término, (27 varones y 35 hembras) que asistieron a consulta en La Cruz Roja – Mérida. Se obtuvo información mediante la aplicación de una encuesta semi-estructurada y previamente ensayada, que incluía: 1.-La aceptación por escrito y voluntaria de la participación del RN en la investigación, por parte de su representante, después de explicársele el procedimiento experimental a seguir, de acuerdo con las normas internacionales vigentes; 2.-Datos de identificación y peso, y 3.-La encuesta socioeconómica mediante el método de Graffar modificado[7].

Procedimiento. Las muestras de uña se cortaron de los dedos de las manos con un cortaúñas de acero inoxidable y se almacenaron en bolsitas hasta el momento del análisis. Se pesaron aproximadamente 100 mg de uñas que se colocaron en tubos calibrados a 2 mL previamente rotulados. Las uñas se lavaron cada una por separado con agua desionizada y acetona, y luego se secaron a temperatura ambiente por varios minutos. A cada uno de los tubos se les adicionó 400 µL de ácido nítrico 65% y 60 µL de peróxido de hidrógeno al 30%. Los tubos se taparon con teflón y se dejaron a temperatura ambiente por 24 horas[8]. Luego se llevó cada tubo al microondas con el siguiente programa de disolución: 70 ω por 5 minutos y 210 ω por 5 minutos. Se dejaron enfriar las muestras por 5 minutos antes de ser retiradas del horno, a fin de permitir escapar los vapores por medio de la trampa; finalmente las muestras se llevaron a un volumen de 1 mL con agua desionizada. Se tomaron 30 µL de la muestra mediante una jeringa Hamilton y se introdujeron de forma firme y constante al sistema de inyección en flujo acoplado al espectrofotómetro de absorción atómica (FIA-AAS)[9-12]. La exactitud del método fue evaluada por el análisis de material estándar certificado de la Marca Seronorm™ Trace Elements Serum, Lote 704121, obteniéndose un valor porcentual DER < 5%, lo cual es satisfactorio para la metodología empleada, y por un estudio de recuperación del analito en la muestra, el cual obtuvo una recuperación del 100 ± 3 %, lo cual está dentro de lo propuesto por las normas internacionales[13]. El límite de detección calculado como tres veces la desviación estándar del blanco fue de 0,13 mg Cu/L y 0,04 mg Zn/L.

Análisis Estadístico. Los resultados se muestran en tablas y gráficos. Para obtener la inferencia estadística se empleó la prueba ANOVA con el DMS (Mínima Diferencia Estadística) como prueba post hoc para variables cuantitativas y se realizaron los análisis de correlación de Pearson y de Spearman.

RESULTADOS

La concentración promedio de Cu en las uñas de los RN fue de 16,3 ± 3,07ìgg^{-1} para varones y 16,1 ± 3,06 ìgg^{-1} para las hembras. La concentración promedio de Zn fue en varones de 81,40 ± 84,19 y en hembras de 82,0 ± 3,19 µgg^{-1}. No se encontraron diferencias significativas en estos elementos entre varones y hembras.

Al relacionar los niveles de Cu y Zn en uñas con el peso de los RN se obtuvieron correlaciones directas significativas (r= 0,718 p<0.0001 y r= 0,749 p<0.0001), a menor peso menor concentración de Cu y Zn en uñas (Fig 1). Los niveles promedio, de ambos elementos, fueron significativamente mayores en los niños con peso al nacer mayor de 3.800 gr que en el grupo de niños con peso entre 2.500 y 3.800 g (p<0,005) y de niños con menos de 2.500 g (p<0,001) (Tabla I).

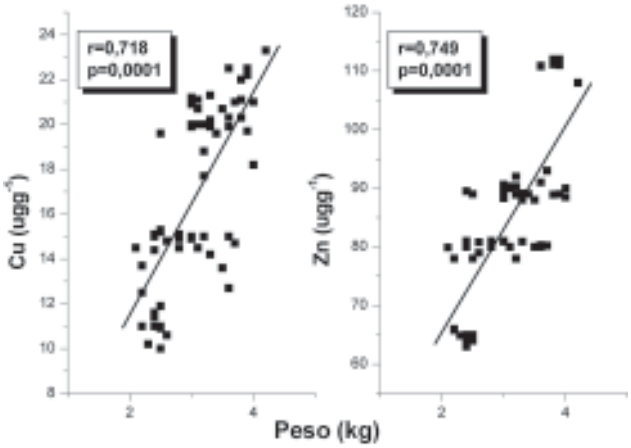

Fig 1. Correlaciones entre el peso corporal y los niveles de Cu y Zn en los recién nacidos estudiados.

Los niños fueron ubicados en los estratos sociales II (clase media alta), III (clase media baja), IV (clase obrera) y V (clase marginal); no se encontraron niños en estrato I (clase alta). Al relacionar este nivel socioeconómico con los niveles de Cu y Zn en los RN, se observaron correlaciones inversas significativas (r= -0,483; p<0.0001 y r= -0,504; p<0.0001), esto es, al aumentar la numeración del estrato social, que refleja menor nivel socioeconómico, se observó menor concentración de Cu y Zn en uñas (Fig 2). Los niveles promedio de Cu y Zn en los estratos socioeconómicos IV y V, es decir, clase obrera y marginal, fueron significativamente menores a los promedios de los estratos mas altos (p<0,005) (Tabla II).

Tabla I. Concentraciones de Cu y Zn en uñas de RN, de acuerdo al peso corporal

Peso (g)	n	Cu (X ± DS)	Zn (X ± DS)
<2.500	12	12,95 ± 1,85	71,82 ± 9,15
> 2500 a 3800	44	17,12 ±3,74**	89,95 ±11,84*
> 3800	6	21,15 ±1,92**†	99.75 ±11,68**†
Total	62	17,07 ± 2,50	85,51 ± 10,89

* p<0,01 ** p< 0,001 vs < 2.500 g.
† p<0,005 vs 2.500 a 3.800 g

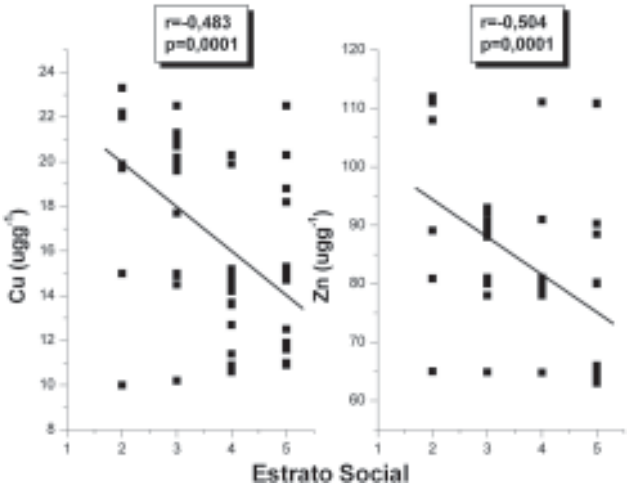

Fig 2. Correlaciones entre el estrato social y los niveles de Cu y Zn en los recién nacidos estudiados.

Tabla II. Concentraciones de Cu y Zn en uñas de RN, de acuerdo al estrato socioeconómico

Estrato Social	n	Cu (X ± DS)	Zn (X ± DS)
II (Media Alto)	07	18,87 ±4,76	96,86 ±18,76
III (Medio Bajo)	23	19,05 ±3,04	87,19 ± 6,06
IV (Obrero)	17	14,46 ±2,58 *†	80,67 ± 9,86 *
V (Marginal)	15	14,66 ±3,78 *†	76,22 ±16,84 *†
Total	62	16,76± 3.54	85,23±12,88

* p<0,005 vs estrato II; † p < 0,005 vs estrato III

DISCUSIÓN

Los valores de referencia obtenidos en este estudio para el Cu y el Zn en uñas de RN fue de 17,12 ± 3,74 μgg^{-1} y de 84,95 ± 11,84 μgg^{-1} respectivamente. Cabe destacar, que son inexistentes los parámetros de referencias en uñas de RN, para comparar nuestros resultados. Con respecto al sexo de los RN, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de estos minerales, resultados similares a los reportados por Sirota y cols. 1988[14], y contrario a lo publicado por Alexiou y cols. 1980[12], quienes encontraron que estos niveles de Cu y Zn en uñas fueron mayores en el sexo masculino, aunque este estudio fue realizado en el grupo de 6 a 11 años de edad.

Alexiou y cols. 1980[12], encontraron que los niveles de Cu y Zn en uñas disminuyen con la edad, como demostraron en su estudio realizado en escolares entre 6 y 11 años, con un promedio de Cu y Zn a los 6 años de 24 ± 15.1 μgg^{-1} y 75 ± 35 μgg^{-1} respectivamente, y a los 11 años de edad de 18 ± 13 μgg^{-1} y 58,3 ± 42 μgg^{-1} respectivamente; este comportamiento se debe a que con el aumento de la edad, la velocidad de crecimiento es menor. De allí la explicación a los niveles más altos de Cu y Zn en uñas de RN de nuestro estudio, momento de la vida que presenta una fase de crecimiento rápido, que comienza a disminuir después del primer trimestre de nacimiento[3].

Al relacionar el peso con la concentración de Cu y Zn en uñas de RN se encontró una alta correlación, esto se debe a que la uña es una matriz de eliminación, siempre y cuando el status corporal de estos minerales se encuentren en concentraciones normales. Cabe destacar, que en este estudio, los RN que tiene bajo peso, tienen también bajos niveles de estos oligoelementos en las uñas, debido a que tienen que reutilizarlos para el rápido crecimiento y desarrollo de esta etapa tan vulnerable como es la del RN, no alcanzando las concentraciones para su normal eliminación[14-16].

El estrato socioeconómico influye en los niveles de Cu y Zn en uñas de los RN, siendo mas bajos los niveles en estratos de mayor pobreza, probablemente reflejo de trastornos nutricionales; igual hallazgo es citado por Tarcan y cols. 2004[16].

Es conocido que en RN con bajo peso o en condiciones socioeconómicas deficientes, son más frecuentes las enfermedades carenciales, incluyendo las de tipo infeccioso, situaciones que coinciden con los más bajos niveles de Cu y Zn. Sería interesante ampliar los estudios al respecto, determinar si el bajo peso y el bajo estrato social podrían ser predictivos de déficit de estos elementos, e incluso investigar si tendría algún beneficio el suplemento de Cu y Zn en la evolución de estos niños, conociendo que son elementos que intervienen en el crecimiento y el desarrollo, además de ser responsables del origen de enfermedades carenciales. En conclusión podemos decir que los valores de referencias de Cu en uñas de RN fueron de 17,12 ± 3,74 μgg^{-1} y para el Zn de 84,95 ± 11,84 μgg^{-1}. Con respecto al peso y al estrato socioeconómico se observó una fuerte asociación con los niveles del Cu y Zn, a menor peso y más bajo estrato social, menor concentración de Cu y Zn en uñas de los RN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black R. Micronutrients in pregnancy. Brit J Nutr 2001; 85:S193-197.
2. Bhan M, Sommerfelt H Strand T. Micronutrient deficiency in children. Brit J Nutr 2001; 85: S199-203.
3. Wilhelm M, Hafner D, Lobeck I, Ohnesorge F. Cadmium, copper, lead and zinc concentration in hair and toenails of young children and family members: a follow-up study. Scienc Tot Environ 1994; 141:275-280.
4. Sahuquillo A, Rubio R, Ribó J, Ros E, Vela M. Application of focused-microwave wet digestion to the determination of trace metals in human gallstones by ICP/AES. J Trace Elem 2000; 14:96-99.
5. Bermejo P, Muñiz O, Moreda A, Bermejo A. Experimental designs in the optimization of ultrasonic bath-acid-leaching procedures for the determination of trace elements in human hair samples by atomic absorption spectrometry. Foren Scien Internat 2000; 107: 105-120.
6. Donma O, Günbey S, Ali M, Donma, M. Zinc, copper and magnesium concentration in hair of children from southeastern turkey. Biol Trace Elem Res 1990; 24:34-47.
7. Méndez H. Estratificación social- método graffar modificado. Arch Ven Puer Ped. 1986; 49: 93-104
8. Villarroel J, Paredes D, Carrero P, Burguera M, Alarcón OM, Rondón W. 14º Congreso Latinoamericano de Nutrición 2006; Sesión Nutrición Experimental NE 0012
9. Aydemir F, Cadvar A, Soylemez F, Cengiz B. Biol Trace Elem Res. Plasma zinc levels during pregnancy and its relationship to maternal and nenonatal characteristics: a longitudinal study. 2003; 91:193-202.

10. Srivastava S, Meherotra P, Srivastava SP, Siddiqui M.Some essential elements in maternal and cord blood in relation to birth weight and gestational age of the baby. Biol Trace Elem Res. 2002; 86:97-105.
11. Burguesa JL, Burguesa M, Gallignani M. Direct determination of sodium and potassium in Blood serum by flow injection and atomic absorption spectrophotometry. An. Acad.brasil. Cienc. 1993; 55: 210-212.
12. Alexiuo D, Koutselinis A, Manolidis C, Boukis D, Papadatos J, Papadatos C. The contento f trace elements (Cu, Zn, Fé, Mg) in fingernails of children. Dermatológica 1980; 160:380-382.
13. Fernández D, Vásquez A, Ocando A, Manzanilla J, García C, Nava M, Martínez J, Hernández M, Granadillo V. VI Congreso Venezolano de Química. Sociedad Venezolana de Química 2003; 296: 976-979.
14. Sirota L, Straussberg R, FisKman P, Dulitzky F, Djaldetti M. X-Ray Microanalysis of the Fingernails in Term and Preterm Infants. Pediactr Dermatol 1985; 3: 184-186.
15. Dini E. Vitaminas y minerales en el crecimiento. En: Centro de Atención Nutricional Infantil, Antímano (CANIA). Nutrición en Pediatría. Editorial Fundación Polar. Caracas- Venezuela. 1999. pp 147.
16. Tarcan A, Gürakan B, Tiker F, Özbek N. Influence of feeding formula and breast milk fortifier on lymphocyte subsets in very low birth weight premature newborns. Biol Neonate 2004; 86: 22-28.

Rev Venez Endocrinol Metab 2008; 6 (3): 25-29

IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO. Caso clínico

C. Molina[1], V. Villarroel[1], G. Arata-Bellabarba[1], J. La Cruz[2]
[1]Laboratorio de Neuroendocrinología de la Reproducción. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. [2]Servicio Ginecología y Obstetricia IAHULA. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN
Objetivo: Presentar el caso de una paciente, quien acudió para evaluación ginecológica. La misma resultó clínicamente sana pero en su grupo familiar destaca la alta frecuencia de cáncer de mama y de ovario, lo cual indujo a sospechar alto riesgo para el cáncer de mama hereditario (CaMH); a propósito del mismo se revisa esta patología y se resalta la importancia de la historia familiar.
Caso clínico: Mujer de 25 años de edad, que acude a la consulta para realizar control ginecológico. Diagnostico: paciente clínicamente sana, pero con antecedentes familiares, de alta frecuencia de cáncer de mama (CaM) y cáncer de ovario, razón por la cual se procede a investigar al grupo familiar. Se revisan las historias clínicas del archivo del IAHULA y se entrevistan los familiares. Familia no consanguínea, padres sanos, mayores de 70 años sin cáncer, 3 hermanos y 7 hermanas. Cuatro hermanas fallecieron en un periodo de 9 años, en edades comprendidas entre 24 y 35 años: 3 por CaM y 1 por Ca de ovario, tía materna con CaM y abuela paterna con probable Ca de ovario (síndrome ascítico no ictérico) ambas fallecidas en el medio rural. Antecedentes personales de las 4 hermanas fallecidas: menarquia en promedio de 12.3 años, paridad y lactancia 2/4, nulípara 2/4, ninguna obesa, ni hábitos alcohólicos. Al momento del diagnóstico todas en estadios avanzados de cáncer. Tipo histopatológico del CaM: ductal infiltrante poco diferenciado (2/3), lobulillar y medular (2/3); bilateral (1/3); sin determinar receptores de estrógeno, progesterona o andrógenos. Metástasis a cerebro y pulmón (2/3) durante tratamiento. En ovario: cistoadenoma mucinoso, estadio IV, recidiva al año a pesar del tratamiento. Sobrevida de 3 meses a 3 años. A la paciente se le recomendó realizar el estudio genético para poder precisar el riesgo de padecer cáncer de Mama y ovario Hereditario (CaMH) y establecer las medidas de vigilancia.
Conclusiones: Se recomienda que ante una paciente con antecedentes familiares de CaM, se investigue a fondo su historia familiar, la cual aún en ausencia de marcadores genéticos, permite sospechar la presencia de un CaMH el cual requiere de un protocolo de prevención y vigilancia diferente al CaM esporádico.
Palabras claves: Cáncer hereditario de mama y ovario; historia familiar.

ABSTRACT
Objective: To present the case of a patient, who went for a gynecological assessment. She was healthy but in his family group stressed a high frequency of breast and ovarian cancer, which led to suspect high risk for hereditary breast cancer (HBCa). This condition is reviewed, highlighting the importance of family history.
Case report: A 25 year old woman who consults for a gynecological examination. Healthy patient with a high frequency of breast cancer (BCa) in her family. Not consanguineous family. Healthy parents, 3 brothers and 6 sisters. Four sisters died within a period of 9 years, aged between 24 and 35 years old: 3 from BCa and 1 from ovarian cancer. Maternal aunt with BCa and paternal grandmother with ovarian cancer. Personal history of the 4 deceased sisters: average age of menarche 12.3 years, parity and lactation 2/4, nulliparous 2/4, no obesity, non-alcoholic habits. Initial diagnosis in advanced stages of cancer. Histopathological type of BCa: poorly differentiated (2/3), lobular and medullary (2/3); bilateral 1/3; lung and brain metastases during treatment (2/3). In ovarian: mucinous cystadenoma stage IV, recurrence in one year despite treatment. Survival between 3 months and 3 years. The patient is recommended to perform the genetic study in order to clarify the risk of suffering BCa and surveillance measures.
Conclusions: It is recommended in a patient with a family history of BCa, to carry out a thorough investigation of family history, which, even in the absence of genetic markers, allows to suspect the presence of hereditary breast cancer.
Key words: Hereditary breast cancer, family history.

Artículo recibido en: Marzo 2008. **Aceptado para publicación en**: Junio 2008.
Dirigir correspondencia a: Dra. Carmen Molina. vega@ula.ve

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama (CaM) son probablemente esporádicos, se ha descrito, que aproximadamente de un 5-10% son debidos a una predisposición genética hereditaria por lo que en algunas familias, existen múltiples casos de CaM, denominado cáncer de mama hereditario (CaMH)[1-2]. La influencia de la historia familiar en el riesgo de padecer CaM, se estudió comparando la incidencia de CaM en los familiares de los pacientes afectos de CaM, con un grupo control de individuos de la población sin antecedentes familiares de CaM. A pesar de que estos estudios muchas veces carecían de rigor para definir al grupo control, se pudo observar el agrupamiento de casos en una misma familia. Se estudiaron también los árboles genealógicos de las pacientes diagnosticadas de CaM para intentar estimar el riesgo de sus familiares a desarrollar la enfermedad[3,4]. Estudios posteriores, más rigurosos, demostraron que el riesgo de padecer CaM en las mujeres que tienen madre o hermana con CaM es dos o tres veces superior al del resto de la población. En aquellos casos en que estaban afectas ambas, la madre y la hermana, el riesgo aumentaba hasta 6.5 veces respecto a la población sin antecedentes familiares de primer grado[1-5].

Los casos de CaMH representan del 5 al 10% de todos los casos de CaM. Ante la evidencia de la presencia de factores heredados responsables del agrupamiento familiar del cáncer de mama, se han realizado grandes esfuerzos por determinar el patrón de herencia del CaM en estas familias[4,5]. La predisposición al CaM tiene una herencia dominante, con un 50% de riesgo de transmitir los alelos de las mutaciones a los hijos, y por tanto un 50% de riesgo de ser portador de la mutación genética[6]. La genética molecular ha demostrado, en estos casos, una predisposición hereditaria[5]. Los antecedentes familiares de CaM existen en ambos grupos, sin embargo en la forma heredable son de mayor frecuencia, van asociados a la presencia de marcadores genéticos, y se presentan con características diferentes al compararlo con el CaM no hereditario o esporádico[2,4,7,8,9]. La edad de aparición es considerablemente inferior, la tumoración es frecuentemente bilateral y en algunas familias aparecen tumores asociados: ovario, colon, próstata, endometrio y sarcomas[2-4]. Entre las explicaciones genéticas del CaMH y del cáncer ovárico se involucra, entre otras, una mutación de la línea germinal en genes altamente penetrantes tales como el BRC1 y BRC2[8,9, 10,11,12.] Normalmente las proteínas codificadas por los genes de BRCA1 y de BRCA2 contribuyen a reparar las mutaciones que pudiesen ocurrir y una mutación heredada dentro de cualquiera de estos genes, supresores del tumor, aumenta grandemente la probabilidad de cáncer [13-14]. A través de los marcadores genéticos se puede confirmar el diagnóstico, sin embargo cuando el paciente no puede acceder a ellos el estudio genealógico, es la única herramienta disponible para identificarlos. Varios trabajos han demostrado que la historia familiar es una herramienta muy útil para identificar estos pacientes[15,16,17]. En este caso, los antecedentes familiares de una paciente, no portadora de cáncer de mama, permiten sospechar que las hermanas fallecidas por cáncer de mama fueron debidas al CaMH.

CASO CLINICO

Mujer de 25 años que consulta para examen ginecológico. Clínicamente sana, sin embargo en sus antecedentes llama la atención la alta frecuencia de CaM razón por la cual se procede a investigar el grupo familiar. Se revisan las historias clínicas del archivo de IAHULA y se entrevista a los familiares de la misma. De la historia familiar se destaca: familia no consanguínea, natural de los Pueblos del Sur del estado Mérida y de escasos recursos económicos. La abuela paterna murió con probable cáncer de ovario y la tía materna por CaM. Padres vivos, mayores de 70 años y aparentemente sanos. Diez hijos: siete hembras y tres varones. Cuatro de las siete hermanas han fallecido en un lapso de 9 años. Se revisaron las historias clínicas; de las 4 hermanas, tres fallecieron por CaM y una por Ca de ovario. La edad al diagnóstico fue de 24 a 35 años. Tres tuvieron hijos, a los cuales amamantaron. Ninguna fumadora, ni alcohólicas, ni obesas, no habían consumido anticonceptivos hormonales. Las características individuales de las hermanas de la paciente se presentan en la Tabla I.

En base a los datos obtenidos se elaboró el árbol genealógico de la familia (Fig. 1). Este árbol de tres generaciones, nos muestra que los padres están vivos y libres de enfermedad oncológica a los 70.

Tabla I. Caracteristicas Clínicas de las hermanas de la paciente

Caso	N° 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Edad al diagnostico	27	31	25	35
Menarguia	11	14	12	13
Gesta	0	1	1	3
Producto	0	hembra	hembra	varones
Lactancia	0	6 meses	1 año	+ 1 año c/u
Antecedentes en mama/ edad	0	Fibroadenoma 27 años	Fibroadenoma 23 años	0
Motivo de Consulta	Tumor mama derecha	Tumor mama izquierda	Tumor mama derecha	Aumento volumen abdominal

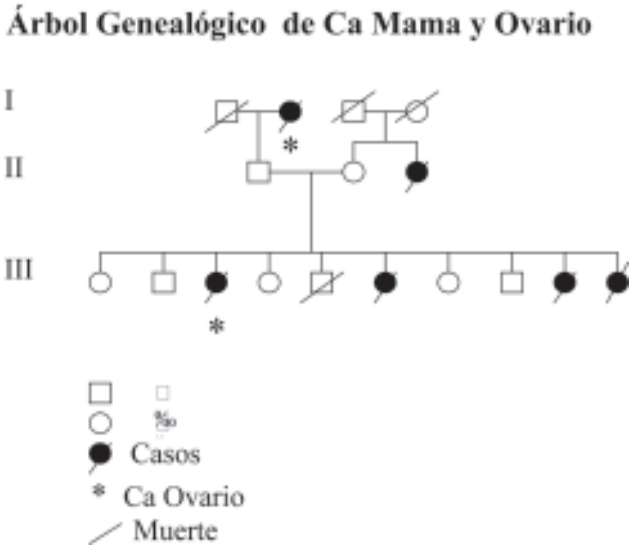

Fig. 1.

DISCUSIÓN

El estudio retrospectivo de esta familia permite inferir que las hermanas de esta paciente fallecieron por un cáncer de mama y ovario hereditario. Los estudios realizados sobre CaMH sugieren que los genes predominantes de la susceptibilidad heredada al cáncer de mama se transmiten de manera autosómica dominante[3,11,18]. En esta familia los progenitores están libres de enfermedad a los 70 años, pero la abuela paterna muere en el medio rural por cuadro ascítico, no ictérico, posiblemente Ca de ovario y una tía materna por CaM. Desde los primeros estudios realizados en cáncer de mama hereditario se estableció en las familias la diferenciación en dos grupos, moderado y alto riesgo, ambos probablemente con diferentes bases moleculares subyacentes[1-7]. El grupo de moderado riesgo se caracteriza por una historia familiar menos llamativa, sin casos de cáncer de ovario y con una edad media al diagnóstico más avanzada. Puede que en estas familias la aparición de casos no sea debida a un gen de predisposición heredado de forma dominante. En el grupo de alto riesgo se encontrarían aquellas familias con múltiples casos de cáncer de mama (al menos tres) en parientes cercanos, que son diagnosticados a una edad muy joven, pudiendo existir también casos de cáncer de ovario y que parecen ser el resultado de la mutación de un gen autosómico dominante de alta penetrancia como el BRCA1 ó BRCA2[7,8,9,10,11,12]. En estas familias, la susceptibilidad puede ser transmitida por los padres a los hijos con un patrón autosómico dominante, según el cual cada hijo tiene una probabilidad del 50% de ser portador de la mutación heredada. La frecuencia de mutaciones dominantes relacionadas con CaM en la población general, se estima que es del 0,33% y explica aproximadamente un 5% de los casos de CaM[13-18].

Algunos de los indicios que orientan sobre la existencia de un síndrome de predisposición heredada en una familia son: la edad precoz de aparición, la alta frecuencia de bilateralidad o de tumores multifocales, y la presencia de dos o más familiares de primer grado, afectos de CaM[2,7]. En el patrón de herencia autosómica dominante, uno de los padres está afecto, sin embargo en esta familia los padres no han mostrado evidencia de cáncer, aunque está el antecedente de CaM en la tía materna y un cáncer de ovario en la abuela paterna.

Al intentar estudiar el CaMH nos encontramos con varias dificultades, entre ellas destaca la heterogeneidad genética del CaM, ya que es muy probable que existan múltiples alteraciones genéticas para explicar los diferentes síndromes hereditarios. Por otra parte, existe una heterogeneidad epidemiológica, inter e intrafamiliar, que no tiene por que tener necesariamente una base genética, ya que pueden intervenir otros factores como los ambientales[18]. En general, la enfermedad suele desarrollarse a partir de la tercera década, y por ello, para realizar este tipo de estudios, hay que utilizar familias de edad suficientemente avanzada, como para

aumentar la probabilidad de que la enfermedad se haya desarrollado. Tampoco hay que olvidar que al ser una enfermedad tan frecuente, es posible que una mujer perteneciente a una familia de alto riesgo desarrolle CaM de forma esporádica. Por último, no todas las mujeres que hereden el gen de la susceptibilidad al CaM van a desarrollar la enfermedad [15,19]

La conducta que actualmente está planteada para aquellas familias de alto riesgo es la detección en las mujeres portadoras de una mutación en los genes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario BRCA, una vigilancia intensiva, quimioprevención y cirugía profiláctica[18,19,20,21,22]. En aquellas que resulten positivas para los BRCA se debe hacer una vigilancia intensiva que logre detección precoz del cáncer. El seguimiento incluye el auto examen de las mamas, mensual, a partir de los 20 años ó 5 años antes de la edad del familiar más joven afectada de cáncer. Un examen clínico cada 6 meses. Una mamografía anual a partir de los 25 años. Una ecografía mamaria complementaria en aquellas con alta densidad mamaria y una resonancia magnética. Con respecto a la quimioprevención la experiencia se obtuvo en un subgrupo muy pequeño de pacientes[21,22, 23, 24, 25] en las cuales, el uso del tamoxifeno redujo en un 62% la incidencia de CaM en aquellas pacientes BRCA2 con receptor a estrógenos positivos; pero no hubo beneficio en aquellas con mutación de BRCA1[26,27]. En principio, no debe recomendarse la quimioprevención fuera de ensayos clínicos. Con respecto a la cirugía profiláctica hay pocas experiencias y los resultados son contradictorios[23,24]. La mastectomía bilateral profiláctica es una de las estrategias; en portadoras de mutación en los genes BRCA1/2 la reducción reportada ha sido del 90%[28]. Con la salpingo-ooforectomía bilateral hay una reducción del riesgo de CaM del 50%, y del 90% para Ca de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA[20, 23, 24].

Se concluye que ante una paciente con antecedentes familiares de CaM y ovario , se debe investigar a fondo el grupo familiar, y de ser posible realizar el estudio genético, con la finalidad de detectar los individuos susceptibles a padecer esta patología para así incluirlos en protocolos adecuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Macmillan RD. Screening women with a family history of breast cancer-results from the British familial Breast Cancer Group. Eur J Surg Oncol 2000; 26:149-152.
2. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 1997; 71: 800-809.
3. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. Arch Intern Med 1981; 141:607-611.
4. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. JAMA 1993 ;270:1563-1568.
5. Johnson N, Lancaster T, Fuller A, Hodgson SV. The prevalence of a family history of cancer in general practice. Fam Pract 1995; 12: 287-299.
6. King MC, Rowell S. Genetic analysis of breast and ovarian cancer in families. Cancer Treat Res 1994; 71:51-62.
7. Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. Medicine 1998; 77: 208-226.
8. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY, Goldgar D, Narod SA, Lynch HT, Lenoir GM. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? Am J Hum Genet 1997;60: 486-495.
9. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, Pruss D, Tavtigian SV, Teng DH, Adey N, Staebell M, Gumpper K, Lundstrom R, Hulick M, Kelly M, Holmen J, Lingenfelter B, Manley S, Fujimura F, Luce M, Ward B, Cannon-Albright L, Steele L, Offit K, Thomas A. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. JAMA 1997; 278:1242-1250.
10. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 36:1409-1415.
11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378:789-792.
12. Gallardo MC, Faúndez PJ, Cruz A, Rodríguez M, Álvarez Z M, Carvallo. Determinación de una mutación en el gen BRCA1 en una familia que presenta cáncer de mama hereditario. Rev Méd Chile 2004; 132: 203-210.

13. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familiar breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250 :1684-1689.
14. de Sanjosé S, Léoné M, Bérez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, Louat T, Vilardell L, Borras J, Viladiu P, Bosch FX, Lenoir GM, Sinilnikova OM. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. Int J Cancer 2003; 106:588-559.
15. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA 1993; 270: 338-343.
16. Márquez A. A, Trujillo Vilchez R. Cáncer de mama hereditario(I). Disponible en http://www.airtel.net/personal/rafaeltrujillo/
17. Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. JAMA 1993;270: 1563-1568.
18. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Genetics of breast and ovarian cancer (PDQ). Disponible en http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/genetics/breast-and-ovarian.
19. Anderson E, Berg J, Black R, Bradshaw N, Campbell J, Carnaghan H, Cetnarkyj R, Drummond S, Davidson R, Dunlop J, Fordyce A, Gibbons B, Goudie D, Gregory H, Holloway S, Longmuir M, McLeish L, Murday V, Miedzybrodska Z, Nicholson D, Pearson P, Porteous M, Reis M, Slater S, Smith K, Smyth E, Snadden L, Steel M, Stirling D, Watt C, Whyte C, Young D. Prospective surveillance of women with a family history of breast cancer: auditing the risk threshold. Brit J Cancer 2008; 98:840-844.
20. Bermejo Pérez MJ., Márquez Calderón S. Efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2006.
21. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346 : 1616-1622.
22. Zelnak A, O´Regan R. Chemoprevention of breast cancer. Curr Probl Cancer 2004; 28: 201-217.
23. González V. M., Larraín D., Figueroa M.M. ¿Se justifica la ooforectomía, como medida profiláctica en la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de mama, en las pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 BRCA2? Rev Chil Obstet Ginecol 2004; 69:100-106.
24. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta : American Cancer Society, 2008. www.cancer.org/downloads/STT/2008
25. King MC; Wieand S; Hale K; Lee M; Walsh T; Owens K; Tait J; Ford L; Dunn BK; Costantino J; Wickerham L; Wolmark N; Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project JAMA 2001; 286 : 2251- 2256.
26. Rebbeck TR; Levin AM; Eisen A; Snyder C; Watson P; Cannon-Albright L; Isaacs C; Olopade O; Garber JE; Godwin AK; Daly MB; Narod SA; Neuhausen SL; Lynch HT; Weber BL Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1475-1479.
27. Alés Martínez J. E. Quimioprevención del cáncer de mama. Oncología (Barc.). [periódico en la Internet]. 2006 Ene [consultado 2008 Nov 21]; 29(1): 24-29. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.
28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055-1062.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el programa de Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Innovación. Café Brasil.

ANUARIO 2008

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

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

- ALGUNOS PENSAMIENTOS SOBRE LA ELEVACIÓN DEL COLESTEROL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
Mark A. Sperling 25
- TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (HC) DE LA TALLA BAJA SIN DEFICIENCIA DE HC
PR Paul Czernichow 27
- DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA
Dr. Roberto Lanes 30
- AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO EN LA ADOLESCENTE Y ADULTA JOVEN
Dr. Anselmo Palacios 35
- ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
PR Paul Czernichow 39

Instrucciones a los autores 41

- SOME THOUGHTS ABOUT HIGH CHOLESTEROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
Mark A. Sperling 25
- GH TREATMENT OF NON GROWTH HORMONE DEFICIENT SHORT STATURE
PR Paul Czernichow 27
- ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE GROWTH HORMONE DEFICIENCY: CHANGES DETECTED WITH SUBSTITUTIVE THERAPY
Dr. Roberto Lanes 30
- ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HIRSUTISM IN ADOLESCENT AND YOUNG ADULT
Dr. Anselmo Palacios 35
- AETIOLOGY AND TREATMENT OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM
PR Paul Czernichow 39

Instructions to authors 41

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 6 - Número: 2 - Junio 2008

Contenido

Editorial

CAMBIO CLIMÁTICO: EFECTOS SOBRE LA SALUD
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Revisiones

SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL
Gisela Merino, Maria Esperanza Velásquez 3

HORMONAS EN LA MAMA: DE LA FISIOLOGÍA A LA ENFERMEDAD
Belinda Hómez de Delgado 9

GRELINA EN REGULACIÓN DEL APETITO Y PAPEL EN OBESIDAD Y TRASTORNOS ALIMENTARIOS: ABORDAJES TERAPÉUTICOS
Sonia Tucci 15

Trabajos Originales

ACTIVIDAD FÍSICA DETERMINADA POR PODOMETRÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO
Andrés Bermúdez, Mariela Paoli 24

Casos Clínicos

PUBERTAD PRECOZ MIXTA SECUNDARIA AL DIAGNÓSTICO TARDÍO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Jorge Chirinos, Yajaira Briceño, Nolis Camacho, Mariela Paoli 31

Instrucciones a los autores 36

Contents

Editorial

CLIMATIC CHANGE: EFFECTS ON THE HEALTH
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Review

FOLLOW-UP OF ENDOCRINE LATE EFFECTS IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS
Gisela Merino, Maria Esperanza Velásquez 3

HORMONES IN THE MAMMARY GLAND: FROM PHYSIOLOGY TO DISEASE
Belinda Hómez de Delgado 9

GRELINA IN REGULATION OF THE APPETITE AND ROLE IN OBESITY AND FOOD DISORDERS: THERAPEUTIC BOARDINGS
Sonia Tucci 15

Original Works

PHYSICAL ACTIVITY DETERMINED BY PEDOMETER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
Andrés Bermúdez, Mariela Paoli 24

Clinical Cases

MIXED PRECOCIOUS PUBERTY SECUNDARY TO A LATE DIAGNOSIS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA
Jorge Chirinos, Yajaira Briceño[1], Nolis Camacho, Mariela Paoli 31

Instructions to authors 36

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 6 - Número: 3 - Octubre 2008

Contenido

Editorial
LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE VENEZUELA
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Revisiones
DISFUNCIÓN BETA PANCREÁTICA
Miguel Angel Contreras Zambrano 1

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO
Belinda Hómez de Delgado 6

Trabajos Originales
EFECTO DE LA COMBINACIÓN ROSIGLITAZONA/METFORMIN Y DE LA MONOTERAPIA CON METFORMIN SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO
Pereira Antonio, Paoli Mariela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba 13

NIVELES DE ELEMENTOS TRAZA EN UÑAS DE NEONATOS; RELACIÓN CON EL PESO Y EL ESTRATO SOCIOECONÓMICO
Jauri Villarroel, Dilzo Paredes, Marino Alarcon, Pablo Carrero, Angel Villarroel, Luis Carlos Rodriguez, Reina Alfonzo, Paredes Christian 20

Casos Clínicos
IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO
C. Molina, V. Villarroel, G. Arata-Bellabarba, J. La Cruz 25

Instrucciones a los autores 30

Contents

Editorial
THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF VENEZUELA
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Review
BETA PANCREATIC DYSFUNCTION
Miguel Angel Contreras Zambrano 1

UPDATE ON THE TREATMENT OF THE HYPERPARATHYROIDISM.
Belinda Hómez de Delgado 6

Original Works
EFFECT OF THE ROSIGLITAZONE/METFORMIN COMBINATION AND THE MONOTHERAPY WITH METFORMIN ON THE COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME.
Pereira Antonio, Paoli Mariela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba 13

LEVELS OF TRACE ELEMENTS IN THE NAILS OF NEONATES; RELATIONSHIP WITH WEIGHT AND SOCIOECONOMIC STRATUM
Jauri Villarroel, Dilzo Paredes, Marino Alarcon, Pablo Carrero, Angel Villarroel, Luis Carlos Rodriguez, Reina Alfonzo, Paredes Christian 20

Clinical Cases
THE IMPORTANCE OF FAMILY HISTORY IN BREAST AND OVARIAN CANCER
C. Molina, V. Villarroel, G. Arata-Bellabarba, J. La Cruz 25

Instructions to authors 30