

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 2 Número 3: Octubre 2004 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



1922



*Diabetes*

*Hormona  
de Crecimiento*

*Hemostasia*

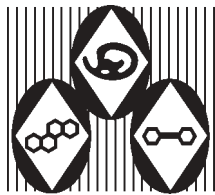
*Dispositivos*



**Ahora  
en Venezuela**

2004

*Novo Nordisk Venezuela Casa de Representación, C.A.  
Av. Orinoco, Torre D&D, piso PT-Sur.  
Urbanización Las Mercedes, Caracas, Venezuela.  
Telf.: (0212) 993.51.77 - [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)*



**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2004-2006

*Presidente*

Dr. Franklin Ablan Candia

*Secretario*

Dr. Claudio Urosa

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Anabel Mejías

Dr. Mario Briceño

Colegio Médico del Edo. Miranda,  
Av. El Golf, Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela

e-mail: svem@cantv.net  
www.svem.org

**Publicación:**

La revista Venezolana  
de Endocrinología se publica  
cuatrimestralmente.

**Registro:**

ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:**

pp.200202ME1390

Está registrada en el Índice de  
Revistas Venezolanas de Ciencia  
y Tecnología (REVENCYT)  
Código RVR034.

*Arte Digital:*

MID548 r.l. 0414-748.90.35 - (0274) 414.84.16

*Impresión:*

Editorial Venezolana C.A.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

---

## 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 aparece en 3 números anuales y publica: **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.

## Comité Editor

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

## Dirección

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida - Venezuela. Fax: (58 274) 263.14.62; 271.0436. e-mail: josunac@cantv.net. arabella@icnet.com.ve

## 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 \$ 70; no está incluido el gasto del envío.



---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen: 2 • Número: 3 • Octubre 2004

---

## Contenido

### Editorial

DIABETES MELLITUS TIPO 2: SOBREPESO  
Y OBESIDAD COMO FACTORES DE  
RIESGO.

Jesús A Osuna C.

1

### Revisión

RELACIONES ENTRE EL SISTEMA  
ENDOCANABINOIDE Y APETITO:  
NUEVOS HORIZONTES EN EL MANEJO  
DE LA OBESIDAD.

Tucci SA, Kirkham TC.

2

### Trabajos Originales

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN  
DE LEPTINA, INSULINA, NOREPI-  
NEFRINA Y PRESIÓN ARTERIAL EN  
EMBARAZADAS SANAS.

Salas-Paredes AJ, Velázquez-Maldonado E,  
Villarroel V, Arata-Bellarbarba G.

10

FRECUENCIA DE OBESIDAD Y  
SOBREPESO EN ESCOLARES DE LA ZONA  
URBANA DE Mérida-Venezuela.

Ramírez I, Bellabarba A. S, Paoli-Valeri M,  
Arata-Bellarbarba G.

16

### Casos Clínicos

GLUCAGONOMA.

Gómez-Pérez R, Cammarata-Scalisi F,  
Petrosino-Tepedino P, Arenas A, Milano M,  
Concho H, Uzcátegui Estrella, Ortiz J,  
Parlapiano D, Uzcátegui L, Caraballo Y,  
Ferrer L.

22

26

### Instrucciones a los autores

## Contents

### Editorial

TYPE 2 DIABETES MELLITUS: OVER-  
WEIGHT AND OBESITY AS RISK FACTORS.

Jesús A Osuna C.

1

### Review article

INTERACTIONS BETWEEN THE ENDO-  
CANNABINOID SYSTEM AND APPETITE:  
NEW TRENDS IN THE MANAGEMENT OF  
OBESITY.

Tucci SA, Kirkham TC.

2

### Original works

RELATIONSHIP BETWEEN LEPTIN, INSU-  
LIN AND NOREPINEPHRINE CONCEN-  
TRATION, AND BLOOD PRESSURE IN  
NORMAL PREGNANT WOMEN.

Salas-Paredes AJ, Velázquez-Maldonado E,  
Villarroel V, Arata-Bellarbarba G.

10

OBESITY AND OVERWEIGHT FRE-  
QUENCY IN SCHOOL-CHILDREN FROM  
AN URBAN AREA FROM MÉRIDA- VENE-  
ZUELA.

Ramírez I, Bellabarba A. S, Paoli-Valeri M,  
Arata-Bellarbarba G.

16

### Clinical cases

GLUCAGONOME.

Gómez-Pérez R, Cammarata-Scalisi F,  
Petrosino-Tepedino P, Arenas A, Milano M,  
Concho H, Uzcátegui Estrella, Ortiz J,  
Parlapiano D, Uzcátegui L, Caraballo Y,  
Ferrer L.

22

26

### Instructions to authors

---

# DIABETES MELLITUS TIPO 2: SOBREPESO Y OBESIDAD COMO FACTORES DE RIESGO. Editorial

*Jesús Alfonso Osuna C.*

El incremento de la prevalencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2 en la última década ha creado una situación de alarma en el sector salud. Las proyecciones sobre el crecimiento del problema a escala mundial hasta el año 2025, justifican plenamente tal grado de preocupación. Al factor heredo-familiar, se suman los ambientales, complicando aún más la historia y la evolución de la diabetes mellitus. El control del sobrepeso y de la obesidad juega un papel fundamental en las acciones preventivas de esta enfermedad. Sobre este tema disertó magistralmente el Profesor Edward Horton, investigador del Joslin Diabetes Center de Boston, Massachusetts, EUA, en el VII Curso de Postgrado, organizado por el Servicio de Endocrinología y Diabetes del Centro Médico Docente La Trinidad.

La prevalencia del sobrepeso y de la obesidad ha aumentado dramáticamente en la última década, tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo<sup>1,2</sup>. Paralelamente ha ocurrido un incremento de la diabetes mellitus. Es así como entre 1991 y el año 2000 en los Estados Unidos de Norteamérica el número de individuos con IMC $\geq$ 25 aumentó de 45% hasta 56,4% (25%) y en el mismo lapso la diabetes tipo 2 y la diabetes gestacional aumentaron de 4,9% hasta 7,3% (49%)<sup>3</sup>. En dicho país la obesidad en los niños fue catalogada como epidemia, ocurriendo junto con ella un aumento sensible de la diabetes mellitus tipo 2<sup>4,5</sup>.

Para el año 2000, se estimó que de 35 millones de diabéticos en el continente americano, 19 millones de personas en el grupo de adultos (54%) vivían en América Latina y el Caribe<sup>6</sup>. Los registros de morbilidad y mortalidad en nuestro país son muy parecidos a los de nuestros vecinos. Entre los factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2, el sobrepeso y la obesidad son los más importantes, ya que junto con el estilo de vida, son modificables. Se ha comprobado que el sobrepeso disminuye la esperanza de vida<sup>1,7,8</sup>; además, la obesidad aumenta la morbilidad para alteraciones metabólicas como la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo, aumentando el riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 y para la enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>.

En este número de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Sonia Tucci, y Tim

Kirkham, nos presentan una revisión muy actualizada sobre el mecanismo de acción de los endocannabinoides y su uso potencial para el tratamiento de la obesidad. A su vez, Irene Ramírez y cols., presentan sus observaciones en relación con las alteraciones del peso corporal en escolares de la zona urbana de Mérida. Los datos obtenidos revelan un aumento de la incidencia del sobrepeso y de la obesidad en la muestra estudiada. Queda para estudios posteriores, establecer la disponibilidad y la calidad de los alimentos que consumen nuestros niños, independientemente del estrato social del cual provengan.

Nunca será suficiente nuestra preocupación en relación con la diabetes mellitus, puesto que la información más reciente sobre su prevalencia, nos presenta un panorama que justifica todo esfuerzo para su control. Repetimos el mensaje de la Federación Internacional de Diabetes: las acciones individuales no son suficientes para detener la presente epidemia. Una acción concertada es necesaria por parte de los profesionales de la salud, los diseñadores de políticas y el sector privado, para reducir el nivel de riesgo total en la población del mundo. Y agregamos, se requiere la sensibilidad manifiesta del Estado Venezolano, para enfrentar la diabetes mellitus, como problema de salud pública.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray GA. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:787-804.
2. Kuczmarski RJ y cols. *Obes Res* 1997;5:542-548.
3. Mokdad L y cols. *Diabetes Care* 2002;28:1278-1283.
4. Sinha R y cols. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
5. Rosenbloom A y cols. *Diabetes Care* 1999;22:345-354.
6. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Venezuela 2003.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. Colditz GA y cols. *Ann Int Med* 1995;122:481-486.
9. Caballero A E. *Diabetes. Curr Diabetes Reports* 2004;4:237-246.

# RELACIONES ENTRE EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE Y APETITO: NUEVOS HORIZONTES EN EL MANEJO DE LA OBESIDAD.

**Sonia A. Tucci, Tim C. Kirkham**

Escuela de Psicología, Universidad de Liverpool, Eleanor Reathbone Building, Bedford Street South, Liverpool, L69 7ZA, Inglaterra.

## RESUMEN

La obesidad ha sido reconocida como una epidemia global. En la mayoría de los casos, la obesidad es el producto de un estilo de vida cada vez más sedentario aunado al consumo excesivo de alimentos asequibles, altamente apetitosos y calóricamente densos. Las décadas pasadas han sido testigo del gran esfuerzo dedicado a la búsqueda de tratamientos efectivos contra la obesidad, sin embargo los resultados obtenidos hasta el momento no han sido satisfactorios. Un aspecto importante del proceso de desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para la obesidad se basa en el entendimiento de los procesos psicológicos y fisiológicos que gobiernan el apetito y la regulación del peso corporal. Los descubrimientos recientes referentes a los cannabinoides endógenos han comenzado a esclarecer dichos procesos. Los conocimientos actuales indican que el sistema endocanabinoide parece ejercer un papel clave en las fases apetitiva y consumatoria de la motivación alimentaria, posiblemente mediando las ansias y el placer por las comidas más deseadas que son, generalmente, los alimentos calóricamente más densos. Además, los endocannabinoides parecen modular componentes centrales y periféricos asociados con el metabolismo de las grasas y de la glucosa. Los antagonistas selectivos de los receptores cannabinoides han demostrado ser capaces de suprimir la motivación para la ingesta y reducir preferencialmente el consumo de alimentos apetitosos con alto valor energético. La siguiente revisión resume los avances recientes y las teorías actuales en este campo concluyendo que los endocannabinoides representan un blanco apasionante en la investigación sobre nuevas tratamientos anti-obesidad.

## ABSTRACT

Obesity has been described as a global epidemic. In most instances, obesity is a product of progressively less energetic lifestyles and the overconsumption of readily available, palatable, and highly caloric foods. Past decades have seen massive investment in the search for effective anti-obesity therapies, so far with limited success. An important part of the process of developing new pharmacological treatments for obesity lies in bettering our understanding of the psychological and physiological processes that govern appetite and body weight regulation. Recent discoveries concerning the endogenous cannabinoids are beginning to give greater insight into these processes. Current research indicates that endocannabinoids may be key to the appetitive and consummatory aspects of eating motivation, possibly mediating the craving for and enjoyment of the most desired, most fattening foods. Additionally, endocannabinoids appear to modulate central and peripheral processes associated with fat and glucose metabolism. Selective cannabinoid receptor antagonist drugs have been shown to suppress motivation to eat, and preferentially reduce the consumption of palatable, energy-dense foods. Here we review the background to these developments, and current theoretical accounts. We conclude that endocannabinoids represent an exciting target for new anti-obesity therapies.

## INTRODUCCIÓN

Los sistemas de control del apetito evolucionaron durante cientos de miles de años siempre en

presencia de limitaciones en la disponibilidad de alimentos. Esto condujo a una maximización de las oportunidades alimentarias lo que hizo que la especie

---

Recibido: Febrero 2004; Aceptado: Abril 2004

Dirigir correspondencia a: Sonia Tucci Email: [sonia.tucci@liverpool.ac.uk](mailto:sonia.tucci@liverpool.ac.uk).

humana desarrollara una predisposición psicológica a sobre-alimentarse con una marcada preferencia por alimentos calóricamente densos, aceptando una gran variedad de alimentos y desplegando una capacidad aparentemente ilimitada de almacenar el exceso de energía en el tejido adiposo<sup>1</sup>. Los últimos 50 años han evidenciado un cambio radical en este hecho, especialmente en la sociedades modernas, donde existe prácticamente una disponibilidad ilimitada de alimentos lo cual, en presencia de dichos mecanismos reguladores, ha comenzado a comprometer seriamente el sistema controlador del balance energético<sup>2</sup>. Según reportes epidemiológicos recientes la prevalencia de la obesidad ha experimentado un aumento alarmante, lo cual es una fuerte indicación de la necesidad de frenar esta tendencia en la sociedad moderna<sup>3</sup>. A pesar de que evolutivamente, los seres humanos estamos diseñados para maximizar nuestra oportunidades alimentarias, los estudios iniciales sobre la fisiología y farmacología del apetito se enfocaron principalmente en la búsqueda de una señal bioquímica supresora de la ingesta o “señal de saciedad”, sin tomar en cuenta que la presencia de sistemas diseñados para limitar la ingesta o mantener nuestro peso corporal en un nivel arbitrario va en contra de los mecanismos mencionados anteriormente. De manera similar, los argumentos basados en que la obesidad común podría derivar de algún trastorno genético carecen de validez. Basta comparar la masa corporal promedio de los americanos con la de sus ancestros en el viejo mundo para darse cuenta que el ambiente ha sido mucho más influyente que los genes. En las sociedades modernas, es la susceptibilidad al aspecto, sabor e incluso pensamientos sobre alimentos, lo que nos induce a la sobre-ingesta. La aceptación de este hecho ha llevado a un redireccionamiento de la investigación hacia el estudio de los mecanismos apetitivos en vez de los mecanismos de saciedad. Un mejor conocimiento de los factores responsables de las ansias o del placer derivado de comer tendría implicaciones cruciales en el esclarecimiento de los procesos motivacionales generales del apetito así como importantes implicaciones clínicas. Debido a esto, la siguiente revisión se enfoca en una de las familias de neurotransmisores recientemente descubiertas, los cannabinoides endógenos y su implicación en los mecanismos fisiológicos normales que inducen apetito y estimulan la ingesta.

### Canabis y sistema endocanabinoide

Las acciones psicotrópicas y medicinales de *Cannabis sativa* (marihuana) han sido conocidas por la humanidad desde hace miles de años. El componente

psicoactivo de la marihuana fue caracterizado por primera vez en 1964 por Gaoni y Mechoulam quienes aislaron  $\Delta^9$ - tetrahidrocannabinol (THC) y otras moléculas relacionadas<sup>4</sup>. En 1990 el descubrimiento de receptores específicos para THC condujo a la revelación de un sistema de neuromoduladores conocido actualmente con el nombre de el sistema endocanabinoide<sup>5, 6</sup>. Este sistema comprende los receptores (CB1 y CB2)<sup>7</sup>, los ligandos endógenos (endocannabinoides) y las proteínas responsables de su síntesis e inactivación, así como otros blancos moleculares para los endocannabinoides<sup>8</sup>. Es importante resaltar que el sistema endocanabinoide presenta un alto grado de conservación evolutiva, lo cual es un indicativo de su papel relevante en el sistema nervioso<sup>9, 10</sup>.

Hasta la fecha dos tipos principales de receptores han sido identificados, los receptores CB1 o centrales, los cuales están distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y algunos tejidos periféricos y los receptores CB2 que se encuentran principalmente en células del sistema inmunológico<sup>11</sup>. El descubrimiento de receptores para los cannabinoides exógenos, condujo a la búsqueda de los ligandos endógenos. El primer endocanabinoide fue aislado en 1990<sup>12</sup>, este compuesto, anandamida, es un derivado del ácido araquidónico, el cual es sintetizado en el tejido cerebral y posee alta afinidad por los receptores CB1. La búsqueda de el ligando para el receptor CB2 llevó a la identificación de 2-araquidonoil glicerol (2-AG)<sup>13</sup>.<sup>14</sup> Tres nuevos candidatos para el papel de agonistas de los receptores cannabinoides han sido caracterizados recientemente: 2-araquidonil-gliceril-eter (noladin, 2-AGE), *O*-araquidonoil-etanolamina (virodhamina) y *N*-araquidonoil-dopamina (NADA)<sup>15-17</sup>. Anandamida, NADA y 2-AGE son funcionalmente más selectivos para CB1, virodhamina parece tener mayor afinidad por CB2 y 2-AG es equipotente en ambos receptores<sup>8</sup>. Anandamida y 2-AG son considerados los ligandos primarios de los receptores CB1 y CB2 y, en modelos animales ambas sustancias son capaces de producir efectos conductuales semejantes al THC<sup>18, 19</sup>.

### Canabinoides y apetito

La marihuana posee un amplio espectro de efectos, y dentro de estos está la tendencia a producir lo que ha sido descrito como un apetito voraz (munchies)<sup>20</sup>. THC es un orexígeno particularmente potente. Esta propiedad condujo a la aplicación clínica de dicha droga en el tratamiento de la inapetencia observada en pacientes con cáncer y SIDA<sup>21-23</sup>. A pesar de que por razones legales, el estudio sistemático de los correlatos fisiológicos y psicológicos de las acciones hiperfágicas de THC en humanos no ha sido posible,



estudios en modelos animales han producido suficiente evidencia que indicativa sobre la participación del sistema endocanabinoide en los efectos orexígenos de los cannabinoides exógenos.

Los datos reportados en la literatura en relación al tipo de conducta alimentaria motivado por la marihuana, indican que la droga aumenta del deseo de comer, las propiedades sensoriales de los alimentos y la preferencia por alimentos altamente apetitosos<sup>20, 24, 25</sup>; aunque se ha demostrado que los cannabinoides también aumentan el apetito por alimentos neutrales. Estudios en animales han ayudado a esclarecer la especificidad motivacional inducida por los cannabinoides. La especie más comúnmente usada, la rata, constituye un modelo útil debido a que es omnívoro, posee tendencias oportunistas y responde a comidas apetitosas de una manera similar a los humanos. Los primeros estudios que demostraron hiperfagia inducida por cannabinoides en ratas, señalaron que bajas dosis de THC administradas por vía oral aumentaban la ingesta alimentaria y particularmente el consumo de soluciones azucaradas<sup>26</sup>. Posteriormente, fue reportado que la administración de THC en los núcleos hipotalámicos laterales o ventromediales también producía hiperfagia en ratas con libre acceso a alimentos<sup>27</sup>, estas áreas han sido implicadas en la regulación del apetito<sup>28</sup>.

Estudios más recientes demostraron que, en animales completamente saciados por consumo voluntario de grandes cantidades de comida apetitosa THC fue capaz de inducir efectos orexígenos particularmente potentes<sup>29</sup>. Los efectos de THC en este modelo tienen un significado especial, ya que en primer lugar refuerzan la noción sobre la capacidad de las ratas y humanos de comer aun en estados de plétora y balance energético positivo; y en segundo lugar, demuestran que THC posee la capacidad de aumentar la ingesta en animales saciados a un nivel comparable con aquellos típicamente observados en ratas deprivadas de alimentos, es decir, que THC es capaz de crear, en los animales saciados, un comportamiento alimentario similar al generado por el ayuno.

Experimentos subsecuentes demostraron que la hiperfagia inducida por THC es mediada por receptores centrales CB1, ya que es atenuada por el antagonista selectivo SR141716, pero no por SR144258, que es un antagonista selectivo de los receptores CB2<sup>30</sup>. De gran importancia es el hallazgo de que el antagonismo agudo o crónico de los receptores CB1 suprime de una manera consistente el consumo de comida en animales de laboratorio, esto implica que, por lo menos en parte, la regulación neuroquímica del apetito esta modulada por el tono

endógeno de los endocannabinoides<sup>31-33</sup>. Dicha posibilidad fue posteriormente reforzada por la demostración de que anandamida y 2-AG aumentan el consumo de comida cuando son administrados sistémicamente o en determinadas áreas en el cerebro como el núcleo accumbens y el hipotálamo<sup>19, 34-38</sup>. Es importante resaltar que tanto el hipotálamo como el núcleo accumbens son regiones cerebrales que han sido firmemente asociadas con la motivación para la ingesta<sup>28, 39</sup>, y su sensibilidad a las acciones hiperfágicas de anandamida y 2-AG provee ulterior confirmación sobre el papel clave de los endocannabinoides en el control de la conducta alimentaria.

### **Papel del sistema endocanabinoide en el componente apetitivo de la conducta alimentaria.**

Los conceptos actuales sobre motivación alimentaria y otras conductas consideran que los dos componentes principales que gobiernan la búsqueda de alimento y su consumo son: querer y disfrutar (wanting and liking)<sup>40, 41</sup>. Estos componentes se relacionan respectivamente con la anticipación (o ansias) por el estímulo reforzador positivo, en este caso el alimento, y su potencial reforzamiento positivo (o placer) que deriva de su consumo. Estudios preliminares en humanos y animales de experimentación sugirieron que los cannabinoides aumentaban el consumo de los alimentos a expensas de un incremento en su palatabilidad (grado de aceptación por el individuo) acentuando el placer proporcionado por los mismos. Sin embargo evidencias recientes otorgan a los cannabinoides un papel clave en el aspecto anticipatorio de la motivación para la ingesta.

Gallate y cols proporcionaron evidencias iniciales de que los cannabinoides modificaban los componentes incentivos del apetito demostrando que las ratas tratadas con agonistas CB1 se esforzaban más que los controles para obtener comida apetitosa<sup>42</sup>. Experimentos usando el campo abierto (open field), demostraron que la administración de cannabinoides orientaba a las ratas saciadas hacia el alimento inmediatamente, mientras que normalmente, las ratas saciadas, en el campo abierto exhiben poca motivación para comer dedicándose mayormente a la exploración. Similarmente, en ratas alimentadas *ad libitum*, la administración sistémica o central de anandamida o 2-AG disminuye considerablemente la latencia para iniciar la ingesta<sup>1, 19, 43</sup>. Estos experimentos demuestran que la estimulación de los receptores CB1 aumenta la saliencia o valor incentivo de los alimentos, y por lo tanto, aumentan la motivación para acercarse al alimento e iniciar la ingesta. El efecto de los agonistas CB1 en la latencia (la



aparente mayor urgencia para comer después de la administración de cannabinoides) es similar al efecto que induce la privación alimentaria. En apoyo a dicha proposición está el hecho de que los ratones con delección genética del receptor CB1 se diferencian de los ratones normales porque poseen una respuesta hiperfágica reducida en respuesta al ayuno<sup>44</sup>.

La actividad endocanabinoide aumenta gradualmente durante los intervalos entre comidas, y cuando alcanza un nivel crítico, se dispara la motivación para comer. De acuerdo con esto, entre mayor tiempo entre comidas mayor actividad endocanabinoide y consecuentemente, mayor motivación para comer. Esta noción es apoyada por varios estudios que demostraron que la privación aguda de alimentos produce aumentos significantivos de anandamida y 2-AG especialmente en la corteza límbica e hipotálamo. Los resultados obtenidos en dichos estudios sugieren que la privación induce cambios en los niveles de endocannabinoides que parecen reflejar una activación específica de sistemas neurales involucrados en los componentes apetitivos de la motivación para comer, en oposición a aquellos responsables de mantener la ingesta una vez que el alimento esté disponible<sup>38</sup>. Otro hallazgo importante derivado de dichos estudios fue que los niveles hipotalámicos de 2-AG estaban reducidos en los animales no privados con acceso a comida apetitosa y sacrificados mientras aun permanecían altamente motivados para continuar la ingesta. En contraste, los animales que comieron hasta la saciedad, los niveles eran iguales a los de los controles el momento en que estaban saciados y su ritmo endógeno de alimentación naturalmente suprimía la ingesta<sup>38</sup>. La elevación de los niveles hipotalámicos de 2-AG durante la privación y su reducción durante la ingesta sugiere que una vez iniciada, la ingesta ya no depende de la actividad endocanabinoide para su mantenimiento. De hecho, pudiesen existir mecanismos específicos para suprimir los niveles de 2-AG durante la ingesta de manera de facilitar la saciedad.

El aumento substancial en los niveles de endocannabinoides en respuesta al déficit calórico fue también aparente en la corteza límbica, la magnitud de este aumento inducido por la privación sugiere activación de circuitos con participación específica en la generación de apetito y comportamiento de búsqueda de alimentos. Notablemente, esta región contiene el núcleo accumbens, un componente importante de los sistemas de reforzamiento positivo<sup>45</sup>.

El circuito neuronal responsable del reforzamiento positivo es el circuito dopaminérgico mesolímbico.

Dicho circuito está integrado por neuronas dopaminérgicas localizadas en el área ventral-tegmental las cuales inervan el núcleo accumbens<sup>46</sup>. Los reforzamientos positivos, ya sean naturales como los alimentos, o artificiales, como las drogas de abuso, estimulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Este circuito tiende a activarse ante la presencia de estímulos que predicen reforzamiento positivo<sup>41, 46, 47</sup>. La ingestión de alimentos causa liberación de dopamina en el núcleo accumbens, específicamente después de privación, o si el alimento es nuevo o apetitoso, la restricción calórica aumenta las propiedades reforzadoras de los alimentos y drogas de abuso<sup>48, 49</sup>. Por eso, no es fortuito que las dosis de THC que producen hiperfagia también inducen liberación de dopamina en el núcleo accumbens<sup>29, 50</sup>. La corteza del núcleo accumbens tiene una alta densidad de receptores CB1<sup>51</sup> y ha sido implicada en la identificación de la saliencia incentiva y orientación del individuo hacia estímulos potencialmente reforzadores, tales como alimento en un animal hambriento<sup>45</sup>. Dada esta asociación, es notable que se halla encontrado que la corteza del accumbens es un sitio particularmente sensible a la inducción de ingesta por cannabinoides<sup>38</sup>.

### **Papel del sistema endocanabinoide en el componente consumatorio de la conducta alimentaria.**

Aunque los datos descritos previamente apuntan hacia un papel primario de los endocannabinoides en el aspecto incentivo o “querer” de la motivación para la ingesta, también existe evidencia de una posible participación del sistema canabinoide en el componente consumatorio o “goce” de la ingesta. Los cannabinoides aumentan el consumo de soluciones azucaradas en la misma manera que lo hace el aumento de la apetitividad de la solución (aumento en la concentración de sucrosa). Por el contrario, las acciones de SR141716, replican el efecto de dilución de sucrosa indicando que la droga efectivamente reduce la capacidad reforzadora de la solución azucarada.

Las aparentes acciones duales de los cannabinoides en los procesos apetitivos y consumatorios de la conducta alimentaria no son incompatibles. De hecho, los sistemas motivacionales diseñados para aumentar la saliencia de los estímulos alimentarios, incentivar la búsqueda de alimentos e iniciar la ingestión serían menos efectivos si no estuvieran acoplados con la activación de sistemas responsables de mantener la ingesta una vez disponible el alimento. La naturaleza precisa del mecanismo de acción de los cannabinoides en la evaluación del valor

hedónico intra-ingesta no ha sido esclarecida, pero se cree que puede involucrar alteraciones de la actividad del sistema opioide.

Existe evidencia convincente que demuestra interacción entre cannabinoides y opioides en relación a la conducta alimentaria. Por ejemplo, dosis sub-anorécticas de naloxona bloquean efectivamente la sobre ingesta inducida por cannabinoides<sup>30</sup>, y la combinación de dos dosis silentes de SR 141716 y naloxona suprimen la ingesta<sup>52, 53</sup>

### **Papel potencial de los antagonistas cannabinoides como tratamientos anti-obesidad. Efectos anorexígenos de los antagonistas CB1**

Como complemento de las acciones de los agonistas CB1, están los datos que demuestran que el bloqueo de los receptores CB1 suprimen la ingesta alimentaria. La capacidad de los antagonistas CB1 de alterar la conducta alimentaria bloqueando las acciones de los ligandos endógenos claramente implica que los endocannabinoides median eventos durante la expresión normal de dicha conducta. Como se dijo anteriormente, la identificación de los receptores CB1 condujo a la síntesis de varios antagonistas. Uno de los más importantes ha sido el SR141716 (Rimonabant)<sup>54</sup>, este compuesto y su análogo AM251 inhiben la ingesta de alimentos cuando son administrados por vía sistémica o en los ventrículos cerebrales<sup>55</sup>.

Estudios preeliminares con SR141716, demostraron que dicho compuesto, administrado de manera aguda, atenúa preferencialmente el apetito por los alimentos palatables<sup>31, 33</sup>. Posteriormente se evidenció que aunque dichos alimentos son más susceptibles a las acciones anorécticas del SR141716 y sus análogos, los antagonistas CB1 también son efectivos en reducir la ingesta de alimentos menos apetitosos, como las dietas nutricionalmente balanceadas pero insípidas, comúnmente llamadas dieta de laboratorio<sup>55-57</sup>.

Los antagonistas CB1 administrados crónicamente suprimen la ingesta de una manera consistente, y consecuentemente, producen pérdida de peso. A pesar de que al cabo de algunas semanas aparece tolerancia a la acción anoréctica de dichas drogas, la reducción de el peso corporal se mantiene, lo cual en parte es una consecuencia dramática de la reducción inicial en la ingesta<sup>32, 57-59</sup>. Es importante resaltar que la tolerancia al efecto anoréctico de los antagonistas CB1 no es permanente ya que desaparece al interrumpir la administración de la droga por varios días. Las implicaciones de dichos estudios en tratamientos anti-obesidad se discuten en profundidad más adelante.

Las consecuencias del bloqueo de los receptores CB1 en el comportamiento alimentario sugieren que la liberación tónica de endocannabinoides influye en el control de la ingesta en animales adultos, aunque también hay indicadores de que el sistema cannabinoide es crucial en el control del apetito en estadios más tempranos del desarrollo. La iniciación de la succión en neonatos es cannabinoide dependiente<sup>60</sup>, anandamida y 2-AG se encuentran presentes en la leche materna<sup>61</sup>. La restricción de ácido araquidónico, que es el precursor de los endocannabinoides, en ratas gestantes lleva a una reducción de los niveles hipotalámicos de anandamida en las ratas recién nacidas<sup>62</sup>. Dichos animales no se alimentan normalmente y en consecuencia su peso corporal está disminuido, esto, nuevamente sugiere que los endocannabinoides juegan un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria.

Tomando en cuenta la evidencia acumulada en relación a la participación de los endocannabinoides en la regulación de la ingesta, es sensato considerar que las acciones anorécticas de los antagonistas CB1 tienen potencial en el tratamiento de la obesidad, y actualmente, varias compañías farmacéuticas están investigando esta posibilidad.

Según reportes preliminares (estudios clínicos en fase III) la administración de SR141716 a pacientes obesos, ha originado resultados prometedores en términos de ingesta y reducción de peso ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Estudios en animales han demostrado que la administración sub-crónica de SR141716 disminuye de una manera dosis dependiente la ingesta de dieta normal de laboratorio y la ganancia de peso en ratas normales y de una manera más marcada en ratas Zucker (*fa/fa*) genéticamente obesas<sup>57</sup>. Las ratas Zucker poseen niveles hipotalámicos elevados de 2-AG<sup>44</sup>, lo cual explica porque SR141716 es más eficiente en estos animales. SR141716 administrado crónicamente atenúa la ingesta de alimentos relativamente insípidos. La administración de supresores del apetito en pacientes obesos normalmente se acompaña de alguna restricción dietética, pero perseverar en un régimen dietético estricto, aun con la ayuda de drogas, es bastante arduo ya que siempre existe el riesgo potencial de sucumbir a la atracción de alimentos apetitosos, los cuales generalmente poseen un contenido calórico elevado. Por lo tanto, el efecto ideal de SR141716 sería en el apetito por dichos alimentos. Este punto ha sido investigado recientemente en experimentos en ratones con obesidad inducida por dietas altas en grasas. Este tipo de obesidad es un buen modelo para

la forma más común de obesidad en humanos. Dichos estudios reportaron que tanto SR141716 como AM251 fueron capaces de reducir la ingesta y el peso corporal de una manera dosis dependiente aún en presencia de dietas apetitosas y calóricamente densas, exhibiendo muy poca tolerancia a dichos efectos<sup>58, 59</sup>.

Aparte de tener un efecto en el componente alimentario del balance energético, los antagonistas CB1 parecen alterar el componente metabólico. Estos compuestos parecen aumentar la oxidación de ácidos grasos<sup>59</sup>, y mejorar la homeostasis de la glucosa en ratones obesos ya que disminuyen los niveles plasmáticos de insulina y atenúan la resistencia a la insulina. Adicionalmente, la presencia de receptores CB1 ha sido demostrada en los adipocitos, y la estimulación de dichos receptores aumenta, de una manera dosis-dependiente la lipogénesis<sup>63</sup> lo cual sugiere que el antagonismo de los receptores CB1 con SR141716 pudiese causar una interferencia directa con los procesos mediados por los cannabinoides que regulan el acumulo de grasa en el tejido adiposo. Estos hallazgos indican que los efectos anti-obesidad de los antagonistas de los receptores cannabinoides son mediados por mecanismos centrales y periféricos.

## CONCLUSIÓN

Los datos aquí presentados resumen los últimos avances en el campo de la investigación en apetito y cannabinoides. Actualmente existe abundante evidencia que establece que los endocannabinoides ejercen una importante función en la regulación del apetito. Estos neuromoduladores parecen jugar un papel importante en la orientación del individuo hacia los alimentos aumentando el valor incentivo o saliencia de los mismos. Adicionalmente, la estimulación de los sistemas cannabinoides también produce un activación en los sistemas que median el grado de agrado o placer por los alimentos, tal como el sistema opioide. Estas funciones combinadas sugieren un papel crucial de los endocannabinoides en la estimulación y mantenimiento del apetito especialmente por alimentos palatables. Adicionalmente, un número creciente de datos relaciona a los endocannabinoides con otros componentes del complejo rango de sistemas putativos neurales y hormonales implicados en la regulación de la ingesta y el balance energético. Estos datos están ayudando a desviar el foco de la investigación académica e industrial de las “señales de saciedad” hacia los mecanismos descuidados, pero conductualmente mas importante del hambre, procesos incentivos y reforzamiento orosensorial

positivo.

Como se discutió anteriormente, el problema de la obesidad en las sociedades modernas en el producto de nuestra capacidad de desear y disfrutar alimentos que poseen un atractivo interno derivado de su capacidad de proveer energía. Los procesos evolutivos combinados con cierta “ingenuidad” cultural en la creación de menús apetitivos aunado a las presiones de la sociedad moderna conspiran en proveernos con todas las delicias gastronómicas que podamos aspirar. Los descubrimientos descritos anteriormente indican que el sistema endocanabinoide, a través de la mediación potencial de nuestras ansias y placeres por los alimentos es un blanco prometedor (y probablemente muy efectivo) para manipulaciones farmacológicas diseñadas con el fin de controlar los tipos de patrones alimentarios que son menos susceptibles a las terapias actuales. Los antagonistas CB1 suprimen preferencialmente la ingesta de alimentos apetitosos y con mas alto contenido calórico. Y adicionalmente, estas drogas parecen ser mas efectivas durante la restricción alimentaria. De hecho, los antagonistas CB1 facilitan la reducción de peso al abolir los factores psicológicos mas importantes subyacentes en la sobreingesta y obesidad. La posibilidad ulterior de que drogas como el Rimonabant (SR141716) pudiese tener también acciones benéficas en el metabolismo graso y de la glucosa provee un espectro terapéutico aún más amplio. Desde luego, quedan todavía muchos aspectos por entender y resolver, puesto que nos encontramos en los primeros capítulos de lo que ha demostrado ser una interesante sección en la fisiología y psicología del apetito y de los abordajes terapéuticos de la epidemia global de la obesidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirkham T, Williams C. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev* 2001; 14:65-86.
2. Kirkham TC, Williams CM. Endocannabinoid receptor antagonists: potential for obesity treatment. *Treat Endocrinol*. 2004;3:345-360.
3. Yanovski S, Yanovski J. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
4. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86:1646.
5. Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1932-1936.
6. Matsuda L, Lolait S, Brownstein M, Young A, TI B. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346:561-564.

7. Pertwee R. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74:129-180.
8. De Petrocellis L, Cascio M, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141:765-774.
9. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Milone A, Di Marzo V. Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. *Neuroscience* 1999; 92:377-387.
10. Soderstrom K, Leid M, Moore F, Murray T. Behavioral, pharmacological, and molecular characterization of an amphibian cannabinoid receptor. *J Neurochem* 2000; 75:413-423.
11. Breivogel C, Childers S. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 1998; 5:417-431.
12. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258:1946-1949.
13. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:83-90.
14. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997; 388:773-778.
15. Bisogno T, Melck D, Bobrov MYu, Gretskaya NM, Bezuglov VV, De Petrocellis L, et al. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J* 2000; 351:817-824.
16. Huang S, Bisogno T, Petros T, Chang SY, Zavitsanos PA, Zipkin RE, et al. Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *J Biol Chem* 2001; 276:42639-42644.
17. Porter A, Sauer J, Knierman M, Becker GW, Berna MJ, Bao J, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:1020-1024.
18. Higgs S, Williams C, Kirkham T. Cannabinoid influences on palatability: microstructural analysis of sucrose drinking after delta(9)-tetrahydrocannabinol, anandamide, 2-arachidonoyl glycerol and SR141716. *Psychopharmacology* 2003; 165:370-377.
19. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav* 2002; 76:241-250.
20. Abel E. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975; 15:255-281.
21. Beal J, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:89-97.
22. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:289-301.
23. Plasse T, Gorter R, Krasnow S, Lane M, Shepard K, Wadleigh R. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40:695-700.
24. Hollister L. Hunger and appetite after single doses of marihuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:44-49.
25. Foltin R, Fischman M, Byrne M. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988; 11:1-14.
26. Brown J, Kassouny M, Cross J. Kinetic studies of food intake and sucrose solution preference by rats treated with low doses of delta9-tetrahydrocannabinol. *Behav Biol* 1977; 20:104-110.
27. Anderson-Baker W, McLaughlin C, Baile C. Oral and hypothalamic injections of barbiturates, benzodiazepines and cannabinoids and food intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11:487-491.
28. Elmquist J, Elias C, Saper C. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22:221-232.
29. Williams C, Rogers P, Kirkham T. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998; 65:343-346.
30. Williams C, Kirkham T. Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 7:333-340.
31. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132:104-106.
32. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa G. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63:PL113-7.
33. Simiand J, Keane M, Keane P, Soubrie P. SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 1998; 9.
34. Jamshidi N, Taylor D. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol* 2001; 134:1151-1154.
35. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol* 2004; 143:520-523.



36. Kirkham T, Williams C. Central administration of anandamide induces hyperphagia in satiated rats. *Soc Neurosci Abstr* 1999; 25:1885.
37. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1999; 143:315-317.
38. Kirkham T, Williams C, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002; 136:550-557.
39. Kelley A. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765-776.
40. Berridge K. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20:1-25.
41. Berridge K. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:173-198.
42. Gallate J, Saharov T, Mallet P, McGregor I. Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1999; 370:233-240.
43. Kirkham T, Williams C. Endocannabinoids: neuromodulators of food craving? In: Hetherington M, ed. *Food Cravings and Addiction*: Leatherhead Publishing, 2001:85-120.
44. Di Marzo V, Goparaju S, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410:822-825.
45. Kelley A. Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviors. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877:71-90.
46. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22:521-527.
47. Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 31:6-41.
48. Berridge K. Modulation of taste affect by hunger, energy satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 1991; 16:103-120.
49. Cabeza de Vaca S, Carr K. Food restriction enhances the central rewarding effect of abused drugs. *J Neurosci* 1998; 18:7502-7510.
50. Gardner E, Vorel S. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Disease* 1998; 5:502-533.
51. Herkenham M, Lynn A, Johnson M, LS M, de Costa B, Rice K. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11:563-583.
52. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology* 2001; 153:267-270.
53. Rowland N, Mukherjee M, Robertson K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology* 2001; 159:111-116.
54. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, et al. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995; 56:1941-1947.
55. Werner N, Koch J. Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. *Brain Res* 2003; 967:290-292.
56. Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol* 1998; 33.
57. Vickers S, Webster L, Wyatt A, Dourish C, Kennett G. Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003; 167:103-111.
58. Hildebrandt A, Kelly-Sullivan D, Black S. Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 462:125-132.
59. Ravinet-Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R345-353.
60. Fride E, Ginzburg Y, Breuer A, Bisogno T, Di Marzo V, Mechoulam R. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001; 419:207-214.
61. Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, Berger A, Crozier G, Fride E, et al. Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature* 1998; 396:636-637.
62. Matias I, Leonhardt M, Lesage J, De Petrocellis L, Dupouy JP, Vieau D, et al. Effect of maternal undernutrition on pup body weight and hypothalamic endocannabinoid levels. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:382-389.
63. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112:423-431.

# RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE LEPTINA, INSULINA, NOREPINEFRINA Y PRESIÓN ARTERIAL EN EMBARAZADAS SANAS.

*Alba Jeanette Salas Paredes<sup>1</sup>, Elsy Velázquez-Maldonado<sup>2</sup>, Vanesa Villarroel<sup>3</sup>, Gabriela Arata-Bellabarba<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Cátedra de Fisiología y Fisiopatología, Facultad de Farmacia; <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y <sup>3</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar a través de un estudio transversal si la concentración de leptina se correlaciona con la insulina y la norepinefrina y la posible relación de estas variables con la presión arterial en mujeres embarazadas.

**Métodos:** Se estudiaron 77 mujeres sanas: 61 embarazadas (Emb): 1<sup>er</sup> trimestre: 19; 2<sup>do</sup> trimestre: 24; 3<sup>er</sup> trimestre: 18 y 16 no embarazadas (No-Emb) como grupo control. En ayunas se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de leptina, insulina y glucosa. La concentración plasmática de norepinefrina (NE), presión arterial diastólica (PAD), sistólica (PAS) y media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) se determinaron en posición supina y después de 10 min en respuesta al cambio ortostático. Se calcularon los índices de resistencia (HOMA<sub>IR</sub>, Model Homeostasis Assessment) y sensibilidad a la insulina (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).<sup>IR</sup>

**Resultados.** En las Emb, los valores de presión arterial fueron normales, sin embargo, la PAD y la PAM fueron más bajas ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ ) en el segundo trimestre con respecto al control y entre el primero y tercer trimestre no hubieron diferencias. La FC, fue más alta ( $p < 0,0001$ ) en las Emb, particularmente en el tercer trimestre. La concentración de glucosa e insulina fue similar en los 3 trimestres, la resistencia a la insulina fue más baja ( $p < 0,05$ ) en el 2<sup>do</sup> trimestre, y la sensibilidad (QUICKI) fue más alta ( $p < 0,05$ ) en el 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> trimestre del embarazo. Entre los trimestres, la concentración plasmática de NE basal y en respuesta al cambio ortostático no fueron estadísticamente diferentes y tampoco hubo diferencias en relación con el grupo control. En el embarazo, el aumento en la concentración de leptina se correlacionó solo con la PAS y con el IMC. El aumento en la FC se correlacionó con la concentración plasmática de NE. La PAS y la FC se correlacionaron con el IMC, el cual a su vez, se relacionó con la NE.

**Conclusiones.** En mujeres embarazadas sanas, la leptina se correlaciona con la PAS y el IMC pero no con la concentración de insulina y NE, sin embargo, el incremento de la FC a través del embarazo se relacionó con el IMC y la concentración de NE.

**Palabras clave.** Embarazo, presión arterial, norepinefrina, leptina, insulina.

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the possible relationship between the plasma concentration of leptin, insulin and norepinephrine in healthy pregnant women and, to examine if these variables are related with blood pressure in this population.

**Methods.** Seventy seven healthy women were studied: 61 pregnant (1<sup>st</sup> trimester: 19; 2<sup>nd</sup> trimester: 24, 3<sup>rd</sup> trimester: 18) and 16 non-pregnant healthy women (controls). At baseline and fasting conditions a blood sample was taken for plasma determination of leptin, insulin and glucose. Plasma concentration of norepinephrine (NE), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were obtained at baseline supine position and after 10 min of standing position (orthostatic change). Insulin resistance index (HOMA<sub>IR</sub>, Model Homeostasis Assessment) and sensitivity sensitivity index (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) were calculated.

**Results.** In pregnant women, BP was normally, however compared with controls, second trimester pregnant women showed lower values of MBP, DBP ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$  respectively); no significant differences were observed between first and third trimester. HR was mainly and significantly higher at third trimester pregnant women ( $p < 0,0001$ ). No significant differences in glucose and insulin plasma concentration were observed between the studied groups, HOMA-IR was significantly lower at second trimester ( $p < 0,05$ ) and sensitivity index QUICKI was higher at first and second trimester of pregnancy ( $p < 0,05$ ). No significant differences of basal and orthostatic norepinephrine plasma concentrations were observed between the three trimesters pregnant women and controls. In pregnant women the increased levels of leptin are related to body mass index and SBP but not with insulin levels. The increased value of HR is related to plasma NE concentration. SBP and HR are related to BMI, which in turn, is related to NE concentration.

**Conclusions.** In healthy pregnant women, leptin was related to SBP and BMI but not with, NE, however, the increase in HR was significantly related to BMI and NE concentration.

**Key words.** Pregnancy, blood pressure, insulin, leptin and norepinephrine.

Recibido: Diciembre 2003; Aceptado: Marzo 2004

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata de Bellabarba, Apartado postal 522, Mérida-Venezuela. Fax 2742710436; e-mail: arabella@cantv.net.ve

## INTRODUCCIÓN

La leptina es una proteína de 16-kDa, que se expresa y se secreta en los adipocitos<sup>1</sup> y en los trofoblastos de la placenta humana<sup>2</sup>. Está implicada en la regulación del peso corporal: disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía además, actúa como una señal metabólica para los sistemas neuroendocrino y reproductivo<sup>3</sup>.

Se ha demostrado que la secreción de leptina se relaciona con la concentración de insulina y en el periodo postprandial los altos niveles de insulina estimulan su secreción, lo cual determina una disminución en la ingesta. Como consecuencia de ello, la secreción de insulina también disminuye en su fase tardía<sup>4,5</sup>. En estados de hiperleptinemia, la secreción de insulina no es inhibida por la leptina por el contrario, aumenta como consecuencia de una resistencia periférica a la insulina<sup>6</sup>. También se ha demostrado que la leptina estimula la síntesis de catecolaminas<sup>7</sup>. Durante el embarazo la concentración de leptina aumenta y después del parto disminuye significativamente, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo y a la contribución de la placenta<sup>8</sup>. El aumento en la concentración de leptina no inhibe la ingesta de alimentos, lo que ha sido interpretado como un estado de resistencia a la leptina<sup>9</sup>. Por otra parte, se ha reportado que conforme avanza el embarazo se produce un aumento progresivo en la secreción de insulina, este incremento se asocia con euglucemia en embarazos no complicados lo cual se ha interpretado como un mecanismo de compensación ante una disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>10</sup>. Algunos datos sugieren que la insulina modula la expresión de la leptina placentaria, sin embargo, existe controversia en la literatura con respecto a la relación entre leptina e insulina<sup>11,12</sup>.

Durante el embarazo se producen importantes cambios hemodinámicos que se acompañan de variaciones en la concentración de neurohormonas presoras y metabolitos vasoactivos<sup>13</sup>. El sistema nervioso autónomo ejerce un rol importante en la regulación de la función cardiovascular sin embargo, el mecanismo de acción en el embarazo es controversial. La función del reflejo baroreceptor y de la actividad simpática se ha reportado aumentada, disminuida o sin cambios<sup>14-17</sup>. Por otra parte tanto la leptina<sup>7</sup> como la insulina<sup>18</sup> estimulan la actividad simpática y a través de este mecanismo modulan la presión arterial. Poco se conoce sobre la relación entre la leptina, insulina, actividad simpática y presión arterial, en mujeres embarazadas normales. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la concentración de leptina se correlaciona con la insulina, la norepinefrina y a su vez como estas variables se

relacionan con la presión arterial en una muestra de mujeres embarazadas sanas.

## MÉTODOS

**Sujetos:** Se estudiaron: 61 mujeres embarazadas voluntarias en edad reproductiva de las cuales: 19 se correspondían al primer trimestre, 24 al 2<sup>do</sup> y 18 al 3<sup>er</sup>, clasificadas de acuerdo a la fecha de la última menstruación; como grupo control se estudiaron 16 mujeres no embarazadas, sanas y con normopeso. Criterio de inclusión: ausencia de endocrinopatías, patologías cardiovasculares y/o renales.

**Protocolo:** En condiciones básicas se registró el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal con la fórmula establecida por la Organización Mundial de la Salud (I.M.C= Kg./m<sup>2</sup>), la cual se empleó en las embarazadas por no existir una forma específica de estimación para ellas. Cada paciente se mantuvo en decúbito dorsal y se le colocó un catéter mariposa en la vena antecubital derecha, que se mantuvo permeable con solución fisiológica heparinizada. Después de permanecer 20 minutos en reposo, se le tomó la tensión arterial y la frecuencia cardiaca utilizando un sistema automático (Dinamap) y se obtuvo la primera muestra de sangre (en posición supina). Ésta se fraccionó en dos tubos, uno con anticoagulante y otro sin anticoagulante. Inmediatamente, se indicó adoptar la posición de pie y al cabo de 10 minutos se obtuvo la segunda muestra de sangre y se registro nuevamente la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Las muestras de sangre para norepinefrina se colocaron en tubos previamente enfriados, que contenían etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante y glutatión como antioxidante. Todas las muestras se centrifugaron a 4°C a 3500 r.p.m. El plasma o suero obtenido se fraccionó en alícuotas para su preservación a -70°C hasta el momento de su análisis.

**Procedimientos de laboratorio:** La concentración plasmática de glucosa se cuantificó por método enzimático con auto analizador ABA 100 y reactivos de CONCEPTA (USA). La concentración plasmática de insulina y leptina se determinaron por radioinmunoensayo con reactivos de Diagnostic Products Corporation. (U.S.A). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 6 y 8% para la insulina y 5,5 y 8,9% para la leptina, respectivamente. La NE se cuantificó por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica. Antes de efectuar la separación cromatográfica, se realizó la absorción de las catecolaminas en alúmina ácida, usando 1 ml de plasma y como estándar interno dyhydroxybenzylamina (DHBA) para determinar el porcentaje de extracción. La separación

cromatográfica se realizó en una columna de 10 cm, Brownlee, utilizando una fase móvil con ácido monocloroacético, hidróxido de sodio, EDTA, octanosulfónico y acetonitrilo a pH 3,1; con un flujo de 1mL/min. El voltaje aplicado fue de 705 mV.

Con los resultados de la glucosa e insulina en ayunas, se calcularon los índices de resistencia insulínica HOMA (Homeostasis model assessment) y QUICKI (the quantitative insulin sensitivity check index).

**Análisis estadístico:** Los datos se presentan en promedio  $\pm$  error estándar. Para determinar la diferencia entre los grupos, se empleó la *t* Student no pareada y el análisis de varianza (ANOVA). La interrelación entre las variables fue analizada utilizando el análisis de correlación de Pearson y el análisis de regresión simple. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

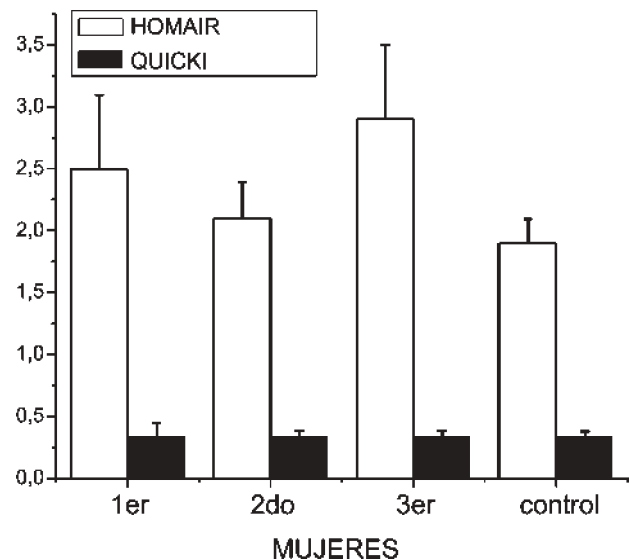
En la Tabla 1 se puede observar que en las embarazadas la edad promedio entre los 3 grupos fue similar, pero mayor que en las no embarazadas. La concentración plasmática de leptina fue significativamente mayor en la mujer embarazada que en la no embarazada, lo cual se corresponde con el aumento significativo en el IMC comparado con la no embarazada. En las embarazadas los valores de presión arterial, estuvieron dentro del rango normal, sin embargo, la PAD y la PAM fueron significativamente más bajas ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ ) en el segundo trimestre del embarazo con respecto al grupo control; entre el primer y tercer trimestre los valores fueron similares. En los tres grupos de embarazadas la frecuencia cardíaca fue significativamente más alta con respecto al grupo control; particularmente en el tercer trimestre ( $p < 0,0001$ ). La concentración promedio de glucosa fue similar en cada uno de los tres trimestres y no fueron diferentes a la obtenida el grupo control; la concentración promedio de insulina en las embarazadas fue de  $13 \pm 1$  UI/mL mientras que en el control fue de  $9 \pm 1$  UI/mL, significativamente menor ( $p < 0,05$ ).

La resistencia a la insulina evaluada a través del índice  $HOMA_{IR}$ , mostró un valor promedio de  $2,46 \pm 2,72$  en las embarazadas y de  $1,84 \pm 0,18$  en las controles, el cual tiende a ser mayor en la mujer embarazada sin embargo, no fue significativamente diferente ( $p = 0,068$ ) de la mujer no embarazada. De igual forma la sensibilidad a la insulina determinada a través del índice QUICKI no fue diferente entre los 3 grupos de mujeres embarazadas ni con respecto al grupo control (Fig 1).

**TABLA I. Edad, IMC, presión arterial, pulso y concentración de leptina e insulina en mujeres embarazadas y no embarazadas.**

	1 <sup>er</sup> Trim (n=19)	2 <sup>do</sup> Trim (n=24)	3 <sup>er</sup> Trim (n=18)	Control (n=16)
Edad (años)	29 $\pm$ 2	29 $\pm$ 1	26 $\pm$ 2	23 $\pm$ 1 <sup>a</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 $\pm$ 1,0	27,5 $\pm$ 1,1	28,3 $\pm$ 3,8	21,2 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup>
Leptina (ng/ml)	35,1 $\pm$ 3,7	36,4 $\pm$ 4,1	38,0 $\pm$ 2,7	13,6 $\pm$ 1,3 <sup>a</sup>
PAS (mmHg)	111 $\pm$ 4	106 $\pm$ 2	105 $\pm$ 5	105 $\pm$ 2
PAD (mmHg)	66 $\pm$ 2	62 $\pm$ 1 <sup>b</sup>	66 $\pm$ 3	67 $\pm$ 2
Pulso (lat/min)	72 $\pm$ 2 <sup>c</sup>	80 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	68 $\pm$ 2 <sup>c</sup>
PAM (mmHg)	81 $\pm$ 2	76 $\pm$ 1	79 $\pm$ 3	80 $\pm$ 2
Insulina (UI/mL)	12 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2	15 $\pm$ 3	9 $\pm$ 1
Glucemia (mg/dL)	80 $\pm$ 3	78 $\pm$ 2	77 $\pm$ 2	80 $\pm$ 3

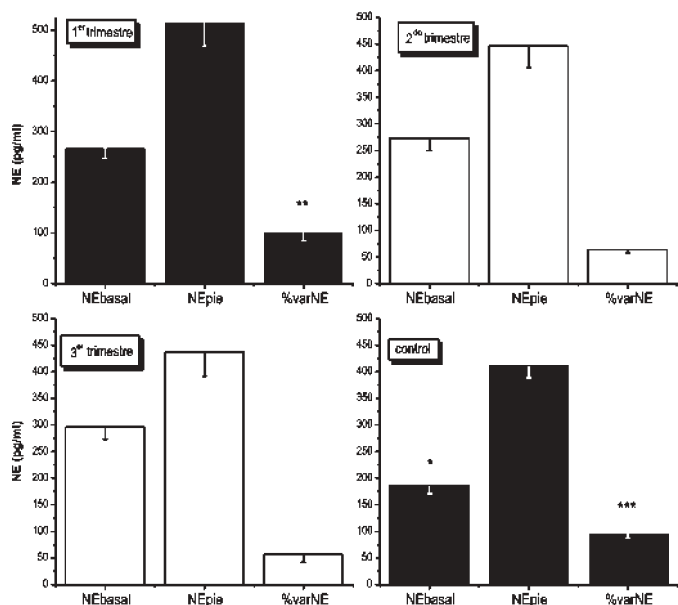
Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM).  
<sup>a</sup> $p < 0,01$  vs embarazadas; <sup>b</sup> $p < 0,01$  vs control; <sup>c</sup> $p < 0,01$  vs 2do y 3er trimestre; <sup>d</sup> $p < 0,01$  vs 1er y  $p < 0,005$  vs 2do trimestre; <sup>e</sup> $p < 0,05$  control vs 2do trimestre.



**Figura 1. Índice de resistencia a la insulina  $HOMA_{IR}$  e índice de sensibilidad a la insulina QUICKI en mujeres durante el 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo y en mujeres no embarazadas.**

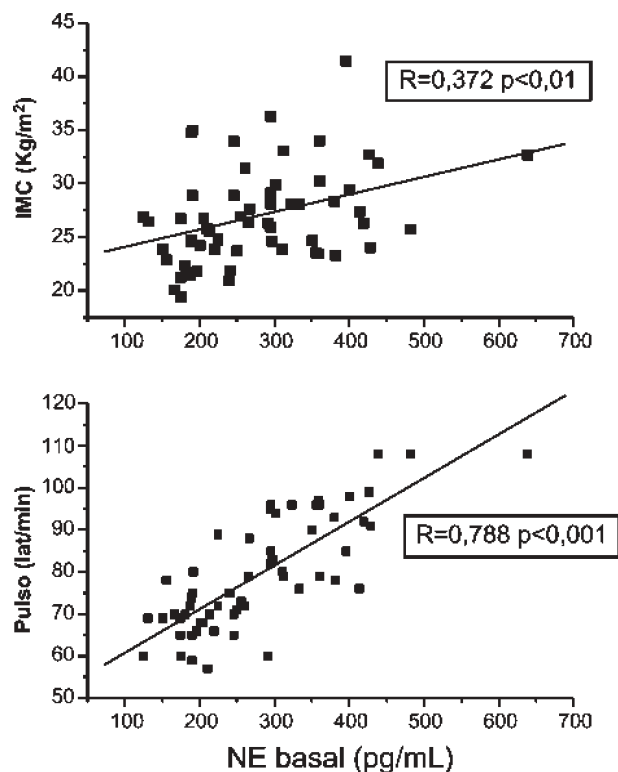
La concentración plasmática de NE basal mostró una tendencia a aumentar en la medida que avanza el embarazo, obteniéndose la mayor concentración durante el 3<sup>er</sup> trimestre. Al comparar con el valor promedio obtenido en el grupo control se observó un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en la concentración de NE basal durante el embarazo. En respuesta al cambio ortostático el incremento porcentual de NE fue significativamente mayor durante el 1er trimestre comparado con el 2<sup>do</sup> y el 3<sup>er</sup> y en relación con el grupo control el incremento de NE durante el 3<sup>er</sup> trimestre fue significativamente menor ( $p < 0,005$ ) que en el grupo control (Fig 2).





**Figura 2. Concentración plasmática de norepinefrina (NE) en mujeres embarazadas y en no embarazadas. \* NE basal:  $p < 0,05$  control vs grupos de embarazadas. \*\* %VarNE:  $p < 0,05$  1<sup>er</sup> trimestre vs 2<sup>do</sup> y 3<sup>ro</sup>.**

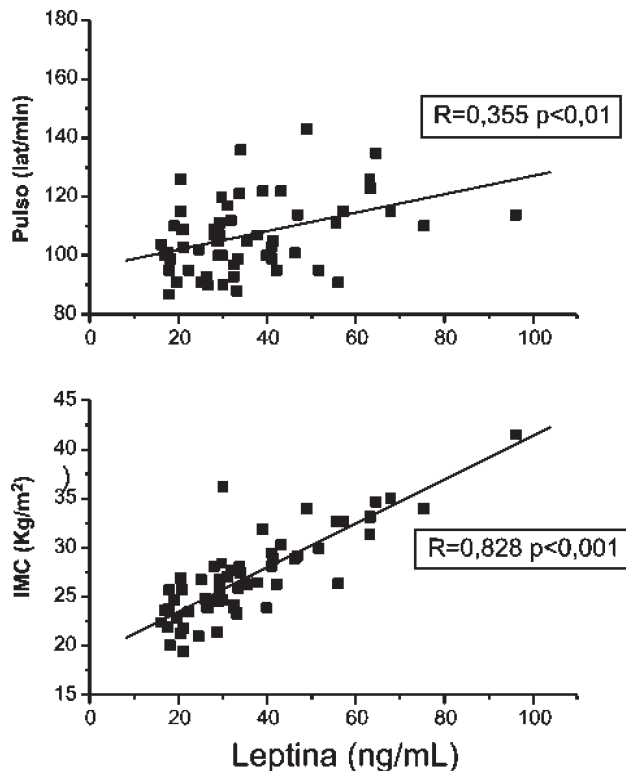
En las embarazadas la concentración basal de NE se correlacionó significativamente con el IMC y el pulso (Fig 3 A). La concentración de leptina se correlacionó



**Figura 3 A. Correlación entre el IMC y el pulso con la concentración de NE.**

Leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas.

con el IMC y la PAS (Fig 3 B) pero no con la insulina ó los índices de resistencia y sensibilidad. La PA y el pulso no se correlacionaron con insulina, índices ni NE pero si con el IMC : PAS:  $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ; PAD:  $r = 0,345$ ,  $p < 0,001$ ; PAM:  $r = 0,421$ ,  $p < 0,001$ ; pulso:  $r = 0,270$ ,  $p < 0,05$ .



**Figura 3B. Correlación entre el IMC y la PAS con la concentración de leptina.**

## DISCUSIÓN

En este estudio se confirma que en el embarazo normal se produce un aumento en la frecuencia cardiaca, lo cual se ha considerado como una adaptación hemodinámica del embarazo y es consecuencia del aumento de la volemia y tendencia a la disminución de la presión arterial por disminución de la resistencia periférica<sup>13,14</sup>. En esta adaptación cardiovascular el sistema nervioso autónomo juega un rol importante<sup>14</sup>, reportándose una disminución en la actividad parasimpática, expresada por una disminución de las pruebas reflejas cardiovasculares durante el embarazo<sup>19</sup> y resultados contradictorios en la actividad del sistema nervioso simpático, evaluada mediante la cuantificación de norepinefrina<sup>22,21</sup>.

En nuestro trabajo la concentración de NE basal fue significativamente mayor que la observada en mujeres no embarazadas lo cual corrobora lo reportado por Greenwood y cols<sup>15</sup>. El aumento en la frecuencia cardiaca se relacionó con la concentración de NE. Además, la mayor concentración de NE se

acompañó de una disminución en la respuesta porcentual de NE al cambio ortostático, particularmente manifiesta en el tercer trimestre. Estos hallazgos sugieren que durante el embarazo la hiperactividad simpática periférica está atenuada, como ha sido descrito por otros<sup>19,20</sup>.

Es bien conocido que a medida que avanza el embarazo se produce un aumento progresivo en la secreción de insulina con euglucemia lo cual, se podría interpretar, como un mecanismo de compensación ante una disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>10</sup>. En este estudio transversal no se observaron modificaciones significativas de los índices de resistencia insulínica que sugieran una gran resistencia periférica a la misma. Si se considera que la resistencia a la insulina es un fenómeno progresivo a través del embarazo, es probable que este estudio transversal tenga limitaciones para evidenciar estos cambios.

La concentración de leptina aumenta progresivamente durante el embarazo<sup>8</sup>, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo y a la contribución de la placenta<sup>5</sup>. En el presente trabajo se confirma que la leptina se relaciona positivamente con el IMC pero no con la insulina ni con la NE. Hallazgos clínicos y experimentales han demostrado que la leptina está involucrada en la regulación de la resistencia vascular y la presión sanguínea probablemente por favorecer un aumento en la actividad simpática. Mujeres embarazadas con pre-eclampsia muestran niveles más altos de leptina asociados a una excesiva hipereactividad simpática<sup>22,23</sup>, lo cual soporta la relación antes mencionada.

En conclusión, en mujeres embarazadas sanas se produce un incremento en la concentración de leptina relacionado con un aumento en el IMC. La hiperleptinemia en el embarazo no se acompaña de una disminución en la ingesta de alimentos pero podría secundariamente favorecer un incremento en la actividad simpática y con ello, modular los cambios hemodinámicos que garanticen una normal adaptación cardiovascular a la condición del embarazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa H, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. No adipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-1033.
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal Luc F. Human leptin: from an adipocyte to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
- Kolaczynsky JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans – studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-712.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-529.
- de Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Alberti KG. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14:200-208.
- Takekoshi K, Motooka M, Isobe K, Nomura F, Manmoku T, Ishii K, Nakai T. Leptin Directly Stimulates Catecholamine Secretion and synthesis in Cultured Porcine Adrenal Medullary Chromaffin Cells. *Biochemical Research Communications* 1999;261:426-431.
- Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, Boden G. Leptin in human pregnancy: The relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1128-1132.
- Ladyman SR, Grattan DR. Region specific reduction in leptin-induced phosphorylation of STAT3 in the rat hypothalamus is associated with leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* 2004;13:23-43.
- Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:756-759.
- Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy. A critical role for insulin. *Diabetes* 1998;47:847-850.
- Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM. The beta 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1996;137:4054-4057.
- Elkayam U, Gleicher N. Cardiac Problems in Pregnancy: Hemodynamic and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. 3<sup>rd</sup> ed. New York, Wiley-Liss, 1998:3-20.
- Eckholm EMK, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res* 1994; 4:161-165.
- Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic Neural Mechanisms in Normal and Hypertensive Pregnancy in Humans. *Circulation* 2001;104: 2200-2204.
- Clapp JF 3<sup>rd</sup>, Capeless E: Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-1473.

- 17 Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:259-268.
18. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J Hypertens* 2001;19:523-528.
19. Yang C, Chao T, Kuo T, Ying C, Chen H. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1269-H1273.
20. Tinkanen H, Rorarius M, Metsa-ketela T. Catecholamine concentrations in venous plasma and cerebrospinal fluid in normal and complicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:7-11.
21. Wang L, Zhang W, Zhao Y. The study of maternal and fetal plasma catecholamines levels during pregnancy and delivery. *J Perinat Med* 1999;27:195-198.
- Leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas.
22. Teppa R, Ness R, William R, Crombleholme, J Roberts. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000;1043-1048.
23. Silver HM, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obst Gynecol* 2001;184:1189-1195.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto M691-00-EM-B.

# FRECUENCIA DE OBESIDAD Y SOBREPESO EN ESCOLARES De LA ZONA URBANA DE Mérida-Venezuela.

**Ramírez Irene<sup>1</sup>, Bellabarba A. Silvia<sup>2</sup>, Paoli-Valeri M<sup>3</sup>, Arata-Bellabarba Gabriela<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Centro Clínico Dr. Marcial Ríos M. <sup>2</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Departamento de Fisiopatología. <sup>3</sup>Unidad de Endocrinología, IAHULA. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivos.** Determinar la frecuencia de alteraciones en el peso en escolares de 3 planteles públicos, ubicados en la zona urbana de la ciudad de Mérida-Venezuela.

**Métodos.** Estudio observacional, transversal, en el cual se incluyeron 349 escolares, con edades entre 6 y 13 años, 189 de sexo femenino y 160 de sexo masculino, provenientes de 3 planteles públicos, ubicados en la Urb. J.J. Osuna Rodríguez y la Parroquia, de la Ciudad de Mérida; 127 niños del plantel A (Los Curos), 111 del B (Bicentenario) y 111 del C (10 de Diciembre). A los niños se les determinó el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el indicador talla edad (T/E). Según el IMC, se ubicó cada niño en el percentil correspondiente para sexo y edad; se clasificaron en: obesos: IMC > percentil 97<sup>th</sup>, sobrepeso: IMC <97<sup>th</sup> y > 90<sup>th</sup>, normopeso: IMC < 90<sup>th</sup> y >10<sup>th</sup> y bajo peso: IMC < 10<sup>th</sup>. El diagnóstico nutricional antropométrico se hizo por combinación de los indicadores IMC y T/E.

**Resultados.** El 35% del total de niños presentó alteraciones del IMC para su edad; el sobrepeso representó el 11%, la obesidad el 14% y el bajo peso el 10% del total. En cada plantel no se observó la misma distribución. La frecuencia de alteraciones en el IMC fue significativamente menor ( $p < 0,01$ ) en las niñas (26%) que en los varones (42%). Esta diferencia se correspondió con un aumento significativo en la frecuencia de obesidad y sobrepeso en los varones. En el 26,4% hubo alteraciones en la talla-edad, siendo más frecuentes en los varones que en las niñas. Los niños con obesidad y sobrepeso presentaron una mayor frecuencia de talla alta ( $p < 0,05$ ) que los normales. En base al diagnóstico nutricional antropométrico el 8,8% de los niños presentaron peso y talla bajos.

**Conclusiones.** Las cifras obtenidas documentan un importante aumento en la frecuencia de obesidad y sobrepeso en nuestros escolares. Las potenciales consecuencias en términos de morbilidad y mortalidad nos obligan a mejorar las estrategias en prevención primaria y secundaria, no solo promoviendo el ejercicio y optimizando la alimentación de nuestros niños, sino además, identificando a los grupos de riesgo.

**Palabras clave.** Escolares, obesidad, sobrepeso.

## ABSTRACT

**Objective.** To assess the frequency of weight problems in school-children from educational centers of Mérida-Venezuela.

**Methods.** An observational and transversal study was performed. Three hundred forty nine school-children, 6 to 12 years old, 160 boys and 189 girls, were studied. They belong to three educational centers from Mérida; 127 children from the school A (Los Curos), 111 from the school B (Bicentenario), and 111 from the school C (10 de Diciembre). The weight and stature were measured in all children. Body mass index-for age (BMI/A) and stature-for age (S/A) were established: obese (BMI  $\geq$  97<sup>th</sup> percentile), overweight (BMI <97<sup>th</sup> and > 90<sup>th</sup>), normal weight (BMI  $\leq$  90<sup>th</sup> and  $\geq$ 10<sup>th</sup>), and low weight (BMI < 10<sup>th</sup>). The nutritional evaluation was done by the combination of 2 indexes: BMI-for age (BMI/A) and stature-for age (S/A).

**Results.** BMI-for age abnormal values were obtained in 35% of the 349 school-children; overweight was diagnosed in 11% of them, 14% were obese and low weight was found in 10% of the sample. There was a significant difference in the BMI/A related to the sex: alterations were observed in the 26% of girls and 42% of boys ( $p < 0,01$ ). The difference was attributed to a higher frequency of obesity and overweight in boys. The overall frequency of alterations in the S/A index was 26.4%, and it was more frequent in boys than in girls. The school-children with obesity and overweight showed a higher frequency of high stature compared to normal weight subjects ( $p < 0,05$ ). According to the nutrition evaluation, 8.8% of these school-children showed low weight and height.

**Conclusion.** Our results reveal a substantial increase in frequency of obesity and overweight in children from educational centers in Mérida city-Venezuela. The potential consequences in terms of morbidity and mortality, should be taking in consideration in order to develop secure and preventive strategies. Individuals at risk should be identified. Promoting regular physical activities in childhood and improving the quality of nutrition, are priorities to overcome these problems.

**Key words.** Children, obesity, overweight.

Recibido: Noviembre 2003; Aceptado: Febrero 2004

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata de Bellabarba, Apartado postal 522, Mérida-Venezuela. Fax 2742710436; e-mail: arabella@cantv.net.ve



## INTRODUCCIÓN

La obesidad, al igual que ha ocurrido con otros problemas de gran impacto en la salud de las poblaciones, ha ido adquiriendo proporciones epidémicas de forma paulatina sin que se hayan iniciado estrategias preventivas globales y coordinadas para evitarlo<sup>1-3</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup> considera la obesidad como el nuevo síndrome mundial, ya que no solo tiene alta prevalencia en los países desarrollados, sino que también es emergente en los países en transición donde conviven obesidad y desnutrición<sup>1,2,5-7</sup>.

Durante las dos últimas décadas se ha registrado un dramático incremento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso, principalmente en algunos grupos étnicos como afro-americanos y latinos, y en países industrializados<sup>5-10</sup>. Entre el 10% y el 35% de los niños no están en su peso saludable y hay diferencias según la zona geográfica. También se ha observado, que cuando la obesidad infantil persiste ó se manifiesta en la adolescencia y no se corrige a tiempo es muy probable que se sufra obesidad en la edad adulta; condición que eleva el riesgo de que la persona afectada sufra diversas patologías asociadas a la obesidad como son la hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 las cuales reducen notablemente la esperanza de vida<sup>11-16</sup>.

La malnutrición, bien por déficit o por exceso, se refleja en las variaciones de la masa corporal y de los componentes que conforman el físico de los individuos. Venezuela, en la última década, ha sufrido una importante disminución en la calidad de vida lo cual, ha modificado los patrones de alimentación y las necesidades nutricionales de la población<sup>17,18</sup>. Estudios recientes, realizados en ciertas regiones del país han reportado un aumento importante en la frecuencia de alteraciones en el peso<sup>19-21</sup>, por esta razón nos planteamos, realizar una evaluación antropométrica en escolares, de la zona urbana de nuestra ciudad, con el fin de obtener una primera evaluación acerca de la frecuencia de obesidad y sobrepeso.

## MÉTODOS

Se realizó un trabajo prospectivo, observacional, en el cual se incluyeron 349 escolares, de ambos sexos, en edades entre 6 y 13 años, de 3 planteles públicos, ubicados en La Parroquia Santiago de la Punta del casco urbano de la Ciudad de Mérida. En el plantel A (Los Cueros) se estudiaron 127 niños; en el B (Bicentenario): 111 niños y en el C (10 de Diciembre) 111 niños. Se excluyeron aquellos niños que presentaban alguna patología crónica o aguda durante los días previos a la realización de la evaluación. Las variables antropométricas fueron determinadas

de la siguiente manera: el peso y la talla se determinaron de pie, descalzos, utilizando una balanza (Detecto) y un tallímetro. El Índice de Masa Corporal o índice de Quetelet se calculó de la siguiente forma  $IMC = \text{Peso (Kg)} / (\text{Talla (m)})^2$ .

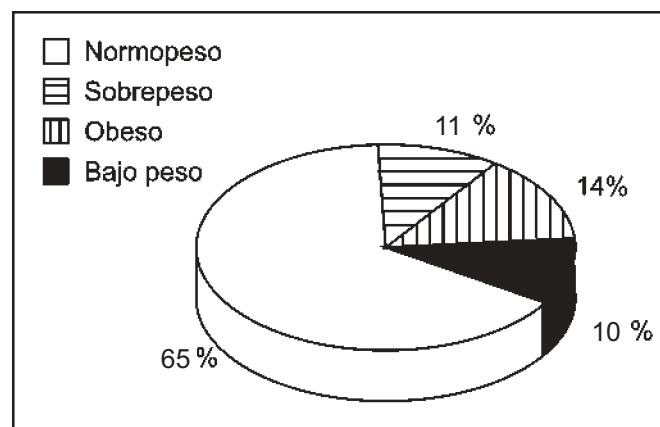
Se utilizaron como referencia las gráficas de FUNDACRESA Proyecto Venezuela<sup>22</sup>. Cuando el valor se ubicó exactamente sobre la curva de un percentil, éste se catalogó en el rango inferior. Para la clasificación de la obesidad en el niño se tomo en cuenta el criterio de Kiess y cols<sup>14</sup> y patrones de referencia nacionales<sup>23,24</sup> en los cuales, se define como obesidad un IMC mayor al percentil 97; sobrepeso un IMC mayor al percentil 90 y menor que el percentil 97; normo peso un IMC menor al percentil 90 y mayor que el percentil 10 y bajo peso un IMC menor al percentil 10. El diagnóstico nutricional antropométrico se hizo por combinación de indicadores talla edad (T/E) e índice de masa corporal<sup>23,24</sup>.

Análisis estadístico: los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las diferencias entre grupos fueron calculadas utilizando el Chi cuadrado. Se consideró significancia estadística a una probabilidad menor de 0,05.

## RESULTADOS

De los 349 escolares incluidos, 189 pertenecían al sexo femenino y 160 al sexo masculino. La distribución por plantel fue de: 127 en el plantel A; 111 en el plantel B y 111 en el plantel C.

La distribución del IMC en el total de niños evaluados fue la siguiente: en el 65% fue normal y en el 35% hubo alteraciones; el sobrepeso representó el 11%, la obesidad el 14,0% y el bajo peso el 10%. (Fig. 1)



**Figura 1. Distribución del IMC en el total de niños provenientes de 3 planteles urbanos de la ciudad de Mérida.**

En la Tabla I se muestra el promedio de la edad, el peso, la talla y el IMC obtenido en cada uno de los 3 planteles estudiados. Se puede apreciar que aún cuando la edad entre los mismos fue similar, en el plantel B el peso y el IMC fue significativamente mayor ( $p < 0,005$ ) que en los otros 2 planteles. En el plantel C la talla promedio fue mayor que en los planteles A y B.

**TABLA I. Edad, peso, talla e IMC de los escolares evaluados, en cada uno de los 3 planteles públicos de la zona urbana de la ciudad de Mérida.**

	Plantel A	Plantel B	Plantel C
Edad (años)	8,9±0,2	8,9±0,2	8,9±0,1
Peso (Kg)	30,6±0,8	33,1±0,9*	31,9±0,9
Talla (m)	1,3±0,1	1,3±0,1	1,3±0,1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17,5±0,3	17,5±0,4*	19,3±0,4*

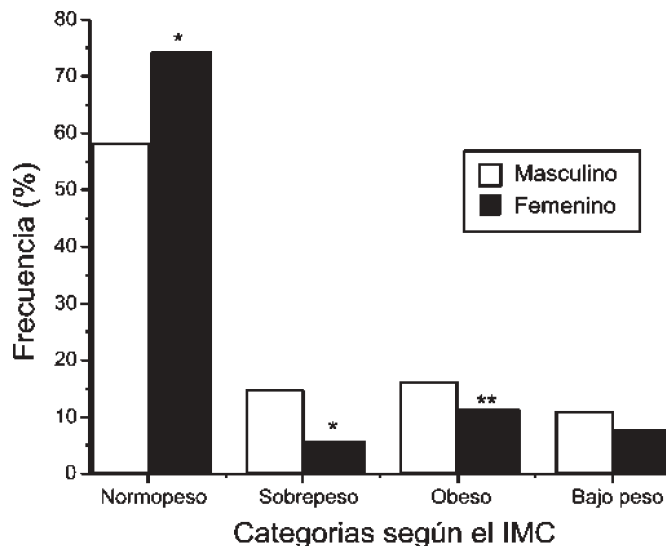
\* $p < 0,005$  al comparar con los otros planteles

En la Tabla II se presentan las alteraciones en el IMC- edad obtenidas en los escolares de los 3 planteles públicos estudiados. En el plantel C, el porcentaje de niños con alteraciones en el IMC (56,8%) fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que en los otros dos planteles y se destaca el alto porcentaje de niños con muy bajo peso. En el plantel B, el porcentaje de niños con obesidad fue significativamente mayor ( $p < 0,005$ ) que en los otros dos planteles.

**TABLA II. Frecuencia de alteraciones en el IMC- edad en escolares de 3 planteles públicos de la zona urbana de la ciudad de Mérida.**

	Plant. A	Plant. B	Plant. C	Signif. (p)
Sobre peso	10,2%	9,9%	12,6%	ns
Obeso	10,2%	24,3%	9,0%	<0,005
Bajo peso	1,6%	0,9%	4,5%	<0,05
Muy bajo peso	2,4%	3,6%	17,1%	<0,001
Normo peso	75,6%	62,2%	43,2%	<0,05

Agrupados por género, la frecuencia de alteraciones en el IMC fue de 26% en el sexo femenino mientras que en el sexo masculino fue de 42%, cifra esta significativamente mayor ( $p < 0,001$ ). Como se puede observar en la figura 2, en el sexo masculino la frecuencia de niños con obesidad y sobrepeso fue significativamente mayor que en las niñas. La frecuencia de niños con bajo peso fue mayor en los niños pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.



**Figura 2. Alteraciones en el IMC, según el género, en escolares provenientes de 3 planteles públicos de la zona Urbana de la ciudad de Mérida. \*  $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$ .**

El 73,6% de los niños se ubicaron en el rango normal para el indicador Talla-edad mientras que el 26,4% presentó alteraciones: el 19,8% se encontraban por encima del percentil 90 y el 6,6% en el percentil menor de 10 (Tabla III). Los varones presentaron una mayor frecuencia de alteraciones en la talla que las hembras, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ).

**TABLA III. Frecuencia (%) de alteraciones en el indicador T/E en relación al género, en escolares de la zona urbana de la ciudad de Mérida.**

	Masculino	Femenino	Total
Talla alta	49/349 14,0%*	20/349 5,8%	19,8%
Talla normal	94/349 26,9%	163/349 46,7%	73,6%
Talla baja	17/349 4,9%*	6/349 1,7%	6,6%

\* $p < 0,005$  masculino vs femenino

El diagnóstico nutricional antropométrico obtenido al combinar los indicadores IMC y T/E (Tabla IV) nos muestra que los niños con obesidad y sobrepeso presentaron una mayor frecuencia de talla alta ( $p < 0,05$ ) que los niños normales. El 8,8% de los niños con bajo peso presentaron talla baja lo cual es un indicador de desnutrición.

**TABLA IV. Diagnóstico nutricional antropométrico por combinación de indicadores talla-edad (T/E) e índice de masa corporal (IMC).**

Diagnóstico Nutricional	Evaluación Antropométrica	Frecuencia %
OBESIDAD y SOBREPESO (n= 87)	T/E >90	26,4*
	T/E normal	69,0
	T/E <10	4,6
NORMALES (n= 228)	T/E >90	12,7
	T/E normal	82,0
	T/E <10	5,3
BAJO PESO (n= 34)	T/E >90	50,0
	T/E normal	41,2
	T/E <10	8,8*

\*  $p < 0,05$  con respecto a los niños normales de su misma T/E

## DISCUSIÓN

La frecuencia de obesidad y sobrepeso obtenidas en nuestra región son similares a las reportadas por Pisabarro y cols<sup>8</sup> en niños Uruguayos, y también a la reportada en niños Argentinos<sup>10,19</sup>. En la ciudad de Mérida no tenemos cifras reportadas sin embargo, en Venezuela, Oviedo y cols.<sup>25</sup>, en un estudio realizado entre 1995 y 1996, reportaron una frecuencia del 7,6% de sobrepeso y un 10,5% de desnutrición en niños, de 1 a 7 años, ubicados en una región suburbana de la Ciudad de Valencia. En ambos estudios la frecuencia de niños con bajo peso y baja talla son similares, pero nuestros resultados reportan un aumento importante en la frecuencia de obesidad y sobrepeso a pesar de que las características de la muestra estudiada como son la edad y las condiciones socioeconómicas de los niños estudiados fueron diferentes. Recientemente Fundacresa realizó la investigación “ Estudio sobre las condiciones de vida del estado Vargas”; dentro del marco de ese estudio, se evaluó el estado nutricional y la composición corporal en niños y adolescentes y se analizó la condición nutricional de las madres y algunos factores de riesgo para la salud. Los primeros resultados muestran que, en preescolares el déficit en peso y edad y peso y talla estuvo alrededor de 15 a 22% y la prevalencia de sobrepeso se ubicó alrededor de 11 a 13%. También se destaca que el porcentaje de niños y adolescentes de madres obesas fue mayor que el encontrado en sus coetáneos. La frecuencia de sobrepeso fue de 12% en lactantes, 23% en escolares de 7 años y 31 % en los adolescentes<sup>21</sup>.

Cabe destacar que en nuestro estudio el 25% de los

escolares presentó sobrepeso y obesidad, dato que en nuestro país tiene una tendencia creciente. La paradoja de sobrepeso y obesidad en la pobreza se viene notando cada vez con mayor intensidad. Los estudios sobre la composición de la dieta y el consumo calórico en niños, como causa de obesidad infantil, no han sido concluyentes<sup>26,27</sup>. El empírico concepto de que los obesos consumen más calorías que los no obesos, es debatido y difícil de demostrar en la práctica clínica. Sin embargo está claro, que los niños obesos ingieren más calorías que los no obesos. En Venezuela, ha ocurrido una disminución significativa del consumo de proteínas en los estratos marginales de la población, debido al incremento sostenido del costo de los alimentos, bienes y servicios que han ocurrido a lo largo de los últimos años<sup>25</sup>. Toda esta situación ha desencadenado un desmejoramiento de la situación nutricional de la población debido a un aumento en el consumo de grasas y carbohidratos es decir dietas hipercalóricas para saciar el hambre. Si bien es cierto que el deterioro nutricional es un factor importante al evaluar los estados de malnutrición bien se por déficit como por exceso, también es necesario considerar los hábitos de vida y la carga genética del individuo. La falta de ejercicio ha sido relacionada con obesidad infantil<sup>28,29</sup>. Nuestro estudio no incluyó este aspecto sin embargo, Pisabarro y cols<sup>25</sup> observaron que un alto porcentaje (37%) de los niños estudiados eran sedentarios.

El porcentaje de niñas con IMC superior a lo normal fue similar a la cifra obtenida en un estudio reciente de López y cols<sup>30</sup>, en niñas procedentes de planteles educativos del casco urbano de la ciudad de Mérida sin embargo, a diferencia de lo descrito en adultos, la mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad fue observada en los niños de sexo masculino. Pisabarro y cols<sup>25</sup> no obtuvieron diferencias entre sexos. La posible explicación a nuestro hallazgo no la conocemos pero, habiéndose utilizado como un índice de sedentarismo<sup>29</sup> el tiempo destinado a la televisión y a los videojuegos, es probable que este factor, no evaluado en nuestro trabajo, pudiera explicar la diferencia observada.

Una serie de evidencias clínicas y patológicas han demostrado que el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes se asocia con mayor riesgo de hipertensión arterial, perfil lipídico alterado, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y lesiones arterioscleróticas tempranas, así como un mayor riesgo de obesidad y enfermedades relacionadas a la misma en la edad adulta<sup>13-15</sup>. Una adecuada educación nutricional y el ejercicio son posibles soluciones para controlar esta tendencia y

lograr en esta forma disminuir la incidencia de esta patología que cada día se encuentra en aumento tanto en el porcentaje de personas afectadas como en su severidad.

En conclusión las cifras obtenidas en este estudio: 14% de obesidad, 11% de sobrepeso y 10% de bajo peso, ponen de manifiesto que la obesidad y el sobrepeso se desarrollan conjuntamente con la desnutrición en grupos de escolares de la misma zona geográfica, lo cual es un indicador de un grave problema en donde el principal componente son probablemente los malos hábitos alimentarios, además de la calidad de los alimentos disponibles. Es fundamental mejorar las estrategias en prevención primaria y secundaria, no solo promoviendo el ejercicio y optimizando la alimentación de nuestros niños, sino identificando a los grupos de riesgo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tojo Sierra A, Leis Trabazo R. La obesidad, un problema emergente en pediatría. Conferencia inaugural del VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición, Murcia, 24-27 de octubre de 2001. *Nutr Hosp* 2002;XVII:75-79.
2. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-82.
3. Fruhbeck G.. Childhood obesity: time for action, not complacency. *Br Med J* 2000;320:328-329.
4. World Health Organization: Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a who consultation Geneva 3-5 Junio, 1997. Geneva: WHO,1998.
5. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:632-634.
6. Bundred P, Kitchiner D, Buchan J. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based scrims cross sectional studies. *BMJ* 2001;322:1-4.
7. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
8. Pisabarro R, Recalde A, Irrazabal E, Chaftare Y. CENSO niños I: Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad en niños uruguayos. *Rev Med Uruguay* 2002;18:244-250.
9. Livingstone M. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159 (Suppl.1):s14-s34.
10. Abeya G, Lejarraga H. Prevalencia de obesidad en Argentina, 1987. *Arch Arg Pediatr* 1995;93:71-79.
11. Slyper A. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2540-2547.
12. Crawford D. Population strategies to prevent obesity. *BMJ* 2002;325:728-739.
13. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, Bazzare T. Cardiovascular Health in Childhood. A statement for health professionals from de Committee on Artherosclerosis, Hypertension and Obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-160.
14. Kiess W, Reich A, Muller G, Galler A, Kapellen T, Raile K, Bottner A, Seidel B, Kratzsch J. Obesity in childhood and adolescence: clinical diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1431-1440.
15. Goran M, Bergman R, Avila Q, Watkins M, Ball G, Shaibi G, Weingensberg M, Cruz M. Impaired glucose tolerance and reduced B-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:207-212.
16. Freedman, D. S.; Dietz, W. H.; Srinivasan, S. R.; Berenson, G. S.). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 199;103:1175-1182.
17. López M, Landaeta M, Sifontes Y, Evans R, Machin T. El déficit nutricional en Venezuela, del hambre oculta a la desnutrición evidente. *Nutrición Base del Desarrollo: situación alimentaria y nutricional de Venezuela*. Ed. CAVENDES 1996; Fascículo II: 13-42. INN-Fundación CAVENDES.
18. Necesidades de energía y de nutrientes. Recomendaciones para la población Venezolana. INN. Caracas, Venezuela. SERIE Cuadernos Azules. N°48. 1993; pp. 5.
19. Carmueya E, Durán P. Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes. *Boletín CESNE* 2000; junio: 3-24.
20. Angarita C, Machado D, Morales G, García G, Arteaga F, Silva T, Alarcón O. Estado nutricional, antropométrico, y clínico en preescolares de la comunidad rural de Canaguá. Estado Mérida. *An Venez Nutr* 2001; 14:75-85.
21. Macías -Tomei C, Landaeta Jiménez M, Cardozo E. Obesidad y distribución de grasa en las madres y estado nutricional de sus hijos. Estado Vargas-Venezuela. XLIX Congreso Nacional de Pediatría "Dr. Juan Guido Tata". Caracas 31-5 Septiembre 2003.
22. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS), Fundación Centro de Estudios Biológicos sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACRESA). Valores de referencia nacional para la población venezolana.
23. Hernández Y, Arenas O, Henríquez G. Clasificación Nutricional antropométrica : modificación de Waterlow. *An Venez Nutr* 1993;6:31-40.
24. Méndez Castellano H. Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Caracas 1996.



25. Oviedo GC, Moron-Salim AR, Solano RL. Estado nutricional en niños de 1 a 7 años en una población suburbana de Valencia. *An Venez Nutr* 2001;14:70-74.
26. Centers for Disease Control. Energy and macronutrient intakes of persons ages 2 months and over in the United States: third national health and nutrition examination survey, Phase I, 1988-1991. *MMWR (Morb Mortal Wkly Rep)* 1994;43:116-125.
27. Birch LL, Johnson SL, Andresen G, Peters JC, Schultz MC. The variability of young children's energy intake. *N Engl J Med* 1991;324:232-235.
28. Luepker RV. How physically active are American children and what can we do about it? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl 2):S12-S17.
29. Dietz WH (Jr), Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985;75:807-812.
30. López Z, Marín de López G, Bishop W, Molina Viana Z, Hernández Y. Leptina y hormonas tiroideas en niñas con diferentes diagnósticos nutricionales y su relación con la menarquia. IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, Caracas, 2004.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo se realizó con el apoyo económico del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la universidad de Los Andes, proyecto 691-00-EM-B.

## GLUCAGONOMA. Caso Clínico.

**Gómez-Pérez R, Cammarata-Scalisi F, Petrosino-Tepedino P, Arenas A, Milano M, Concho H, Uzcátegui Estrella, Ortiz J, Parlapiano D, Uzcátegui L, Caraballo Y, Ferrer L.**

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Facultad de Medicina Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

### RESUMEN

**Objetivos.** A propósito de un caso de glucagonoma, describir las principales características clínico-patológicas.

**Métodos.** Se resume la historia clínica de una paciente a quien se le diagnosticó por inmunohistoquímica glucagonoma. Se revisa la literatura.

**Resultados.** Paciente femenina de 54 años de edad, quien consulta por presentar dolor abdominal de moderada intensidad, mal definido, localizado a nivel de epigástrico con irradiación a mesogastrio; concomitantemente presenta pérdida de peso, poliuria, nicturia, estreñimiento severo y cifras de glucemias elevadas. Antecedentes de colecistectomía por litiasis biliar hace 3 años. En el examen físico refirió dolor a la palpación profunda a nivel de epigastrio y mesogastrio, resto del examen físico dentro de la normalidad. El estudio de laboratorio reveló una glucemia en ayunas de 325 mg/dL y postprandial de 531 mg/dL. Se inició tratamiento con insulina sin mejoría del control metabólico, por lo cual se aumentó la dosis de insulina asociándola con un sensibilizador de la misma. Se realizó tomografía axial computarizada del abdomen observándose una tumoración ecomixta, bien delimitada, de 55.3 x 54.8 x 51.7 mm, localizada en el abdomen posterior, sin compromiso de la cabeza del páncreas. Debido al mal control metabólico y ante la sospecha de tumor funcionante del páncreas, se planteó la utilización de análogos de somatostatina, sin que pudiera ser utilizado por el costo del medicamento. La paciente fue llevada a quirófano realizándose resección total de la tumoración. El control metabólico mejoró posterior a la cirugía. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con células insulares pancreáticas con inmunohistoquímica positiva para glucagon.

**Conclusiones.** El Glucagonoma es una entidad clínico-patológica poco frecuente pudiéndose presentar como una diabetes. La dificultad para un buen control metabólico de la diabetes y la pérdida incontrolada de peso pueden ser la clave para el diagnóstico.

**Palabras clave.** Glucagonoma, diabetes, inmunohistoquímica.

### ABSTRACT

**Objectives.** Based on a patient with a glucagonoma, the clinical and histopathological characteristics of this tumor are described.

**Methods.** A brief clinical history of a patient who was diagnosed to have a glucagonoma, based on immunohistochemical analyses, is presented. Medical literature is reviewed about this entity.

**Results.** A 54 years-old female patient, was admitted because of moderate, abdominal poorly localized pain, at the epigastric level, and referred to the mesogastric area. Concomitantly body-weight loss, polyuria, severe constipation, and hyperglycemia, were present. Cholecystectomy was performed because of cholelithiasis three years prior to admission. On physical examination, she presented pain with deep palpatory maneuvers at the epigastric and mesogastric areas. Without other particular findings. She presented fasting-blood glucose of 325 mg/dL, and 531 mg/dL in postprandial conditions. Insulin treatment was started, without improvement of the metabolic alteration. Consequently, insulin was administered associated with a sensitized, improving the glycemic control. An abdominal TAC was performed, revealing a mixed tumor, located in the posterior abdomen, well delimited, and measuring 55.3 x 54.8 x 51.7 mm. The head of the pancreas was not compromised. Due to difficulties in the control of the metabolic alterations, and under the suspicion of a pancreas functional tumor, it was considered the use of a somatostatin analog, which was never applied because of its high cost. Laparotomy was performed, and a total tumor resection was accomplished. The metabolic conditions improved after surgery. The histopathological findings were compatible with pancreatic insular cells, and immunohistochemically positive for glucagon.

**Conclusions.** The glucagonoma is rare clinical and pathological entity. It could be expressed as a diabetes. The difficulties to achieve a good metabolic control of the diabetes, and the continued weight loss, could be the clue for the diagnosis.

**Key words.** Glucagonoma, diabetes, immunohistochemic.

Recibido: Octubre 2003; Aceptado: Febrero 2004

**Dirigir correspondencia a:** Roald E. Gómez Pérez. Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre. Unidad de Endocrinología, Mérida-Estado Mérida. Venezuela. 5101. 0274-2631462, e-mail: roaldgp@intercable.net.ve

## INTRODUCCIÓN

El glucagonoma es un tumor inusual que tiene su origen en las células alfa de los islotes pancreáticos.<sup>1-</sup>

<sup>3</sup> Cerca del 70% de los glucagonomas están asociados al síndrome glucagonoma,<sup>4</sup> caracterizado por la tríada de: eritema migratorio necrolítico (EMN), diabetes mellitus y anemia normocítica normocrómica<sup>5-6</sup>. Otras manifestaciones clínicas pueden estar presentes en el síndrome glucagonoma como pérdida de peso, reducción de la masa muscular, trombosis venosa, trastornos neuropsiquiátricos, lesiones a nivel de mucosas y conjuntivas (glositis, queilitis angular, estomatitis, blefaritis y conjuntivitis), y trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, vómito y diarrea. También ha sido reportado el síndrome paraneoplásico como la atrofia óptica<sup>7-9</sup>. La enfermedad metastásica se presenta comúnmente limitada al hígado y ganglios linfáticos retroperitoneales.<sup>10</sup> El diagnóstico del síndrome glucagonoma se basa inicialmente en la sospecha clínica y la demostración de niveles elevados de glucagon sérico, además de la hipoaminoacidemia.<sup>11</sup>

Para el diagnóstico de los tumores pancreáticos se han utilizado varias técnicas, siendo la tomografía abdominal computarizada (TC) la más indicada; la sensibilidad con este estudio ha sido estimada entre 45 y 70%, con particular dificultad en la detección de tumores menores de un centímetro. La resonancia magnética presenta igual sensibilidad que la TC abdominal. La ultrasonografía generalmente se emplea para determinar la presencia de metástasis<sup>12</sup>. La ultrasonografía endoscópica puede ser particularmente útil en tumores pequeños.<sup>13</sup> La cintilografía con octeotride marcado con indio 111 es la mejor modalidad para la localización de tumores neuroendocrinos y la extensión de sus metástasis.<sup>2</sup> La confirmación histológica se realiza por reacción inmunohistoquímica (IHC) de glucagón, enolasa neuroespecífica y cromogranina A<sup>14</sup>.

Para el control de los síntomas se han empleado los análogos de la somatostatina (octreotide) y más recientemente se ha sugerido el uso de alfa interferón.<sup>2,14</sup> El tratamiento actual de glucagonoma incluye cirugía como tratamiento de elección. En caso de tumores malignos no resecables la quimioterapia adyuvante ha sido empleada.<sup>6</sup>

La incidencia estimada es de 1 caso por cada 20 millones de personas. Este número es probablemente subestimado de la incidencia real, por la relativa escasez de síntomas específicos en algunos casos, y un factor adicional que contribuye a esto es el tiempo en el cual el tumor permanece clínicamente silente.<sup>15</sup> Entre los tumores endocrinos pancreáticos funcionales, el glucagonoma es el tercero en frecuencia después de los insulinomas y

gastrinomas.<sup>16</sup>

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente del sexo femenino de 54 años de edad, quien consultó por presentar crisis de hiperglucemia, irregularmente controlada, dolor abdominal localizado a nivel del epigastrio y mesogastrio y estreñimiento severo de tres años de evolución, sin evidencia de lesiones en piel. Concomitantemente refiere variación en el peso corporal (pérdida inicial de 8 Kg en cinco meses y posteriormente un aumento de 2 Kg en dos meses), acompañado de poliuria, nicturia y polidipsia, acentuadas en los últimos meses. Como antecedente quirúrgico de importancia colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular. Sin antecedentes familiares de diabetes.

En el examen físico la paciente refiere dolor localizado a nivel de epigastrio y mesogastria a la palpación profunda, no se logra palpar tumoraciones ni visceromegalias. A nivel de miembros inferiores se apreció ligero edema. El resto del examen fue completamente normal. Exámenes complementarios: glucemia en ayunas 304 mg/dl, post-prandial 531 mg/dl, capilar 325 mg/dl, colesterol 270 mg/dl, triglicéridos 137 mg/dl. Hematología completa normal. Calcio: 8 mg/dL. Valores normales de prolactina, TSH, T4l y Cortisol. La endoscopia digestiva superior (EDS) reveló pangastritis antral moderada y la colonoscopia enfermedad diverticular en colon izquierdo. El ultrasonido abdominal reportó lesión ocupante de espacio que se proyecta a nivel de la cabeza del páncreas. La tomografía abdominal computarizada reveló tumor ecomixto, bien delimitado, de 55.3 x 54.8 x 51.7 mm, sin compromiso de la cabeza del páncreas pero sí de cara posterior, no se evidencia alteración en trayecto del conducto pancreático principal. Se inició tratamiento con insulina (0.6 ud X Kg/día); sin mejoría de la glucemia, se planteó la posibilidad de tumor de páncreas funcionante decidiéndose iniciar terapia con octreotide. La paciente no pudo acceder al medicamento, por lo que se aumentó la dosis de insulina (1 ud X Kg/día) y se añadió al tratamiento un sensibilizador de insulina (Rosiglitazona 8 mg día) normalizando la glucemia. Se practicó laparotomía y se realizó la resección quirúrgica total del tumor. En el post operatorio inmediato, la paciente presentó hipoglucemia por lo que ameritó soluciones glucosada endovenosa y se omitió la insulina.

El estudio anatomopatológico reportó tumor de células insulares y fuerte positividad para glucagon por técnica de inmunohistoquímica (IHQ). Posterior a la resección quirúrgica del tumor, la paciente

evolució satisfactoriamente; asintomática, con mejoría del peso, y sin síntomas de descompensación metabólica. Los controles de glucemia en ayunas fueron: 98.3 mg/dl, post-prandrial 129.3 mg/dl y capilar 97 mg/dl, sin tratamiento farmacológico. Dos meses posterior a la cirugía, se realizó prueba de tolerancia a los carbohidratos, observándose un patrón de glucemia en ayunas alterada, con niveles de insulina pre y postcarga dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

Los tumores de células pancreáticas son poco frecuentes. Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con estos tumores, se presentan clínicamente con síntomas y signos relacionados con la actividad biológica de las hormonas secretadas por estas neoplasias<sup>4,6,8,9</sup>. En nuestro caso, la paciente se presentó con algunas manifestaciones típicas de glucagonoma: dolor abdominal, acompañada de diabetes secundaria, pero no presentó lesiones en piel típicas de esta patología. El estreñimiento y el antecedente de litiasis vesicular, son típicas de tumoraciones pancreáticas productoras de somatostatina; sin embargo, la inmunohistoquímica de la pieza dió positiva solo para glucagon. En el 70 al 80 % de los pacientes con glucagonoma está presente la tríada: diabetes, EMN y anemia. Soga & Yakuwa<sup>16</sup> reportaron la presencia de síndrome diabético-dermatogénico (DDS) en un 57.2%, en nuestra caso solo estaba presente la diabetes.

Un análisis retrospectivo de 12 pacientes en un período de 30 años (1970 – 2000) realizado por Chu y cols<sup>17</sup>, el 50% de los pacientes presentaron el tumor en cabeza de páncreas. Soga & Yakuwa<sup>16</sup> reportaron la localización del tumor en la cola del páncreas en un 53.7% (213/397) y metástasis en un 51.4% (209/407). En este caso la tumoración se localizó en la cabeza del páncreas, pero fue totalmente extrapancreática, sin metástasis a órganos vecinos.

El glucagonoma como otros tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina en más del 80% de los casos, comportándose en algunos casos como tumores mixtos<sup>18</sup>. La presencia de estos receptores, justifica el tratamiento con análogos de la somatostatina<sup>2</sup>, sin embargo, nuestra paciente no pudo recibir este tratamiento por razones de alto costo, por lo que se utilizó el tratamiento convencional con insulina más un sensibilizador hasta llevarla a un control metabólico adecuado para su intervención quirúrgica con buenos resultados. Se ha demostrado que en los pacientes a quienes se les realizó resección curativa, el promedio global de sobrevida fue de 66 meses y en 5 años la sobrevida

global fue de 66%, siendo del 83% para los pacientes a quienes se les realizó resección, versus el 50% a quien no se le realizó este procedimiento<sup>17</sup>. Recientemente se presentó una nueva clasificación para los tumores pancreáticos endocrinos (TPE) basada en los hallazgos clínico-patológicos. En ella se evaluó la seguridad clínica y la especificidad pronóstica de este sistema, estudiando retrospectivamente 100 TPE (71 funcionantes y 29 no funcionantes), clasificados como benigno, incierto y maligno, con base a los factores de riesgo (tamaño, invasión local, angioinvasión, atipia celular, y metástasis) se puede pronosticar si un tumor es benigno o maligno. El tamaño del tumor, el espesor de la invasión y las metástasis se correlacionaron significativamente con la conducta quirúrgica. Cuando el tamaño del tumor es menor de 20 mm en el 89% de los casos este era benigno y cuando fue mayor de 20 mm el 71% fueron malignos. En pacientes con TPE benignos o inciertos, no se observó progresión o recurrencia de la enfermedad<sup>19</sup>. En nuestro caso aun cuando el tamaño del tumor era mayor de 20 mm, no se asoció con invasión local, angioinvasión, atipia celular y metástasis, por lo que se decidió una conducta quirúrgica para tumoración benigna.

La patogénesis molecular e histogénesis de los TPE no ha sido bien establecida, por lo que su conducta terapéutica se ve dificultada, cuando sólo se utilizan los criterios morfológicos. Es por ello que se deben emplear marcadores de riesgo para el seguimiento del tumor. Speel y cols. estudiaron 44 TPE: 9 no funcionantes (8 malignos y 1 benigno) y 35 funcionantes incluyendo: 17 insulinomas (11 benignos y seis malignos), 7 gastrinomas, 7 VIPomas y 4 glucagonomas, de este último todos eran malignos. Este estudio relacionó el número global de alteraciones genéticas con los parámetros clínicos e histopatológicos. Las aberraciones fueron encontradas en 36 (82%) de los TPE y el número global de aberraciones cromosómicas por tumor presentó un rango de 0 a 36. Los glucagonomas presentaron más aberraciones genéticas por tumor que los gastrinomas y VIPomas<sup>20</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wickenhauser C, Aichelmann E, Neuhaus H, Holscher AH, Dienes HP. Glucagon-secreting malignant neuroendocrine tumor of the pancreas. *Med Klin* 2000;95:466-469.
2. Bouin M, Aoust LD. Clinical response of an atypical glucagonoma treated with a long-acting somatostatin analog. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:926-929.
3. Hashimoto M, Watanabe G, Nakamura T, Kajiyama Y,



- Tsurumaru M. Clinically silent pancreatic glucagonomas discovered in resected specimens by immunohistochemistry. *Surgery* 1997;122:632-633.
4. Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996;75:53-63.
  5. Koike N, Hatori T, Imaizumi T, Harada N, Fukuda A, Takasaki K, Iwamoto Y. Malignant glucagonoma of the pancreas diagnose through anemia and diabetes mellitus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:101-105.
  6. Henry JG, Xue N, Kinder BK, Inzucchi SE. A 73-year-old man with hyperglycemia, skin rashes, anemia and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2428-2433.
  7. Carvajal C, Azabache V, Lobos P. Glucagonoma: evolution and treatment. *Rev Med Chil* 2002;30:671-676.
  8. Chao SC, Lee JY. Brittle nails and dyspareunia as first clues to recurrences of malignant glucagonoma. *Br J Dermatol* 2002;146:1071-1074.
  9. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001;321:306-320.
  10. Aggarwal A, Brainard J, Brotman DJ. Spinal metastasis as the initial manifestations of a nonsecretory glucagonoma. *South Med J* 2003;96:190-193.
  11. Taheri S, Ghatei MA, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and tumors syndromes. In :DeGroot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders;2001:2547-2558.
  12. Eleta FA. Tumores de los islotes pancreáticos. En: Eleta FA, Velán O, eds. *Diagnóstico por imágenes en endocrinología*. Argentina: Parada Obiol Artes Gráficas; 2002:117-130.
  13. Johnson DS, Coel MN, Bornemann M. Current imaging and possible therapeutic management of glucagonoma tumors: a case report. *Clin Nucl Med* 2000;25:120-122.
  14. Das Neves MM, Martins Junior EV, Gaburri AK, Chebli JM, Stavale JN, Herani Filho AK. Glucagonoma: case report and literature review. *Arq Gastroenterol* 1996; 33:167-172.
  15. Santacrose L. Glucagonoma. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic896.htm>
  16. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 1998; 5:312-319.
  17. Chu QD, Al-kasspoles MF, Smith JL va HR, Douglass HO Jr, Driscoll D, Gibbs JF. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease?. *Int J Pancreatol* 2001;29:155-162.
  18. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002;440:461-475.
  19. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help?. *World J Surg* 2000;24:1312-1318.
  20. Speel E, Richter J, Moch H Egenter C, Saremaslani P, Rutimann K, Zhao J, Barghorn A, Roth J, Heitz PU, Komminoth P. Genetic differences in endocrine pancreatic tumor subtypes detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1999;155:1787-1794.

# SALUDO DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.V.E.M.

De la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana  
de Endocrinología y Metabolismo  
a todos sus miembros.

Apreciados colegas.

Es motivo de orgullo y complacencia poder dirigirnos a ustedes a través de este medio, órgano científico e informativo de la Sociedad y al mismo tiempo ratificarles nuestro compromiso con esta publicación, garantizando la continuidad de tan importante proyecto.

En la persecución de objetivos que nos hemos propuesto, deseamos contar con la valiosa participación de todos nuestros asociados, en función de consolidar los espacios de nuestra competencia, pero al mismo tiempo, afirmar cada día nuestra especialidad en aquellas áreas de la salud pública en las cuales nuestra especialidad tiene presencia relevante.

La participación de la Sociedad como colectivo y de sus miembros individualmente en los programas de prevención primaria de nuestra población, algunos ya desarrollados por el trabajo tesonero de destacados miembros de este cuerpo, es necesario mencionarlo y reconocerlo.

Las necesidades de salud y educación de nuestra población, de los miembros afiliados, y también de los colegas del sector de atención primaria es un papel fundamental del rol del endocrinólogo. Por lo tanto, debemos dirigir los esfuerzos educativos a estos sectores para contribuir al mejoramiento de los indicadores de salud de los venezolanos. Las enfermedades metabólicas, y particularmente la diabetes, la hipertensión arterial y las dislipidemias, son elementos claves como contribución a la educación de nuestra población.

Para quienes conformamos esta Junta Directiva es motivo de satisfacción seguir despejando el camino de la consolidación de nuestra corporación, siempre con el denodado soporte y estímulo de nuestros colegas. Con el nuevo año que se avecina les deseamos nuestra mejor voluntad y seguir trabajando para cristalizar los proyectos que nos hemos propuesto.

# Instrucciones a los autores

La revista venezolana de endocrinología y metabolismo publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El original, 2 fotocopias del manuscrito y un disquete (de 3,5-Microsoft Word) con el texto completo se remitirán al Dr. Jesús A. Osuna Ceballos, Editor-Jefe de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo: Av. 16 de Septiembre, IAHULA, Nivel Mezzanina, Unidad de Endocrinología, Mérida 5101-A, Venezuela. Teléfono y Fax: 58-274-2631462; e-mail: josunac@cantv.net. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendentes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

## Normas Editoriales:

El manuscrito será preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta, a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. Los trabajos de **revisión bibliográfica** tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, extensión máxima 15 páginas. Las secciones para la presentación de un **caso clínico** serán: introducción, caso clínico, discusión y su extensión máxima será de 5 páginas. El **artículo original** tendrá una extensión máxima de 15 páginas: página del título, resumen en español y en inglés (abstract), introducción, métodos, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas, ilustraciones o figuras y las leyendas de las ilustraciones debidamente identificadas. La primera página contendrá el título del artículo, conciso, e informativo; nombre y apellido de cada autor y su afiliación institucional; la dirección postal, teléfono, Fax, e-mail del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia y el título abreviado que no pase de 40 caracteres. Luego las páginas del resumen en español y en inglés, con un máximo de 200 palabras y con subtítulos: a.- Objetivos; b.- Procedimientos (selección de sujetos, métodos de observación y análisis); c.- Resultados (datos específicos) y d.- Conclusiones. Al final del resumen se darán de tres a 10 palabras o frases cortas clave. A continuación las secciones del texto: **Introducción:** resume los antecedentes que fundamentan el estudio y exprese claramente el propósito del trabajo; mencione las referencias estrictamente pertinentes y debidamente actualizadas. **Métodos:** si es un trabajo experimental describa claramente: selección de sujetos, protocolo experimental, métodos utilizados y análisis estadístico. En los estudios clínicos señalar si se han tenido en cuenta los criterios éticos aprobados por la comisión correspondiente del centro, en que se realizó el estudio o si se han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki. **Resultados:** preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o de las ilustraciones. **Discusión:** no repita la información ya presentada en las secciones anteriores. Explique el significado de los resultados, sus limitaciones y su relación con otros estudios pertinentes. Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes

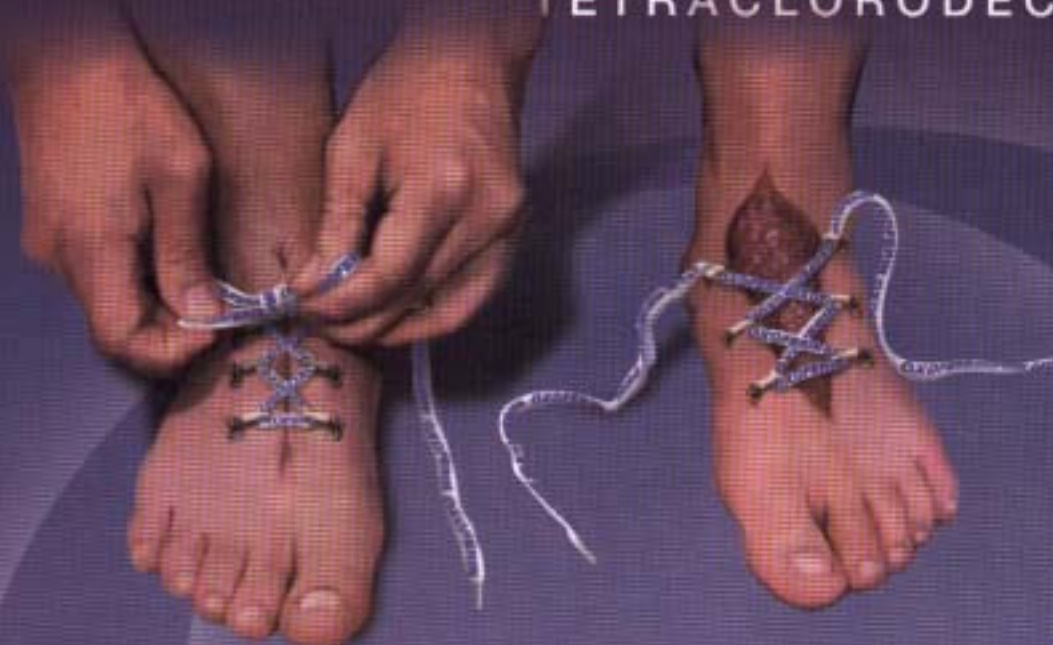
del estudio y en las conclusiones que de ellos se derivan. Establezca el nexo entre los objetivos y los resultados, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones. **Referencias bibliográficas:** pertinentes y actualizadas; citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. **Artículos de revistas:** se darán los apellidos e iniciales del nombre de todos los autores. ejm. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1993; 27:15-21. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** ejm. World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios** etc. Ejm. Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. **Libros y otras monografías:** de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5<sup>th</sup> ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Sitios en Internet:** Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accesado 08/06/1995. **Tablas:** deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. EL encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: \*, \*\*, †, ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el autoformato: Word, Básico 1. **Figuras:** gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías (blanco y negro, papel satinado, nítidas y de alto contraste), deberán ser identificadas en el reverso. No se pondrán notas a pie de figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente. EL límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de seis. **Abreviaturas:** definir cada una de ellas la primera vez que aparezca en el texto, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional. **Unidades de medida:** Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI).





# oxoferin<sup>®</sup>

SOLUCIÓN  
TETRACLORODECAÓXIDO



## El oxígeno terapéutico

Hay heridas que se curan con el tiempo...

Y hay heridas que necesitan de **oxoferin** a tiempo...

- Incrementa la oferta de O<sub>2</sub>
- Estimula la fagocitosis
- Genera actividad antibacteriana
- Promueve la cicatrización

OxOferin<sup>®</sup>

LABORATORIOS VARGAS, S.A.

Es Tetrachlorodecaóxido, Solución para el tratamiento local de heridas problema.

**Composición:** Complejo de Cloro (IV)-óxido-oxígeno (4:1)-hidrato 1.037 mg, Glicerol al 85% 2.000 mg y agua destilada c.s.p. 100ml. **Propiedades:** Solución acuosa que contiene un complejo de oxígeno activable, el cual es liberado por medio de biocatalizadores presentes en los tejidos. Esto conduce a un incremento en la presión parcial de oxígeno en el área circundante a la herida y a un aumento de la fagocitosis, generando además actividad antibacteriana y facilitando el proceso de la cicatrización. **Indicaciones:** Tratamiento de apoyo a la cicatrización de heridas crónicas, resistentes a la terapia convencional. **Modo de Uso:** Se debe aplicar 2 veces al día en la herida, mediante compresa empapada en la solución, en proporción al tamaño de la herida. Por lo general, 1 a 10 ml serán suficientes por aplicación, aunque en lesiones mayores, se podrá sobrepasar esta dosis. El tiempo de tratamiento no deberá exceder a las 6 semanas, aún cuando en casos excepcionales puede ser necesario un tratamiento más prolongado. **Contraindicaciones:** No existen contraindicaciones para el uso del OxOferin<sup>®</sup>. **Reacciones Adversas:** En el área seleccionada puede aparecer, al inicio del tratamiento, enrojecimiento de la piel y sensación de prurito o ardor; en casos aislados, sensación de dolor leve. **Precauciones:** No se deberá aplicar conjuntamente con otros agentes terapéuticos locales, pues puede afectarse la efectividad del primero. El envase debe ser cerrado cuidadosamente, una vez abierto, y debe ser almacenado protegido de la luz, a fin de preservar su efectividad. Cuando se trate de lesiones infectadas, deberá instaurarse además, la antibiotioterapia adecuada. **Sobredosificación:** En casos de sobredosificación, puede llegar a aparecer una secreción verdosa en la herida, que desaparecerá al reducir la cantidad de OxOferin<sup>®</sup> aplicada. **Interacciones Medicamentosas:** El OxOferin<sup>®</sup> no se debe aplicar con otros agentes terapéuticos locales. **Presentación:** Envase de 100 ml. E.F. 25.838. Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.

### REFERENCIAS:

1. Joachim H, Heinz H, Kurt-Wilhelm S.. Rationale for and results from a randomized double-blind trial of tetrachlorodecaoxide anion complex in wound healing. *The Lancet* 1988; 12: 825-828.
2. Youngman RJ, Wagner G, Kühne FW, Elstner EF. Biochemical oxygen activation as the basis for the physiological action of tetrachlorodecaoxide. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1985; 40: 409-414.
3. Ullman U, Kühne FW. In vitro investigations on the antibacterial action and the influence on the phagocytic chemiluminescence of the tetrachlorodecaoxide, a new non-metallic oxygen complex. *Infection* 1984; 6: 225-229.

LABORATORIOS VARGAS, S.A. Telfs: Master (0212) 409.06.11 541.06.77 / 541.08.33

e-mail: mercadeo.ventas@lvargas.com Material revisado y aprobado por el Director Médico y el Farmacéutico Patrocinante.

Para mayor información favor comunicarse con la Dirección Médica de Laboratorios Vargas, S.A. [www.Laboratoriosvargas.com](http://www.Laboratoriosvargas.com)

OxOferin es fabricado por DIMETHAID HEALTH CARE LTD, Alemania. Importado por Representaciones Vargas, C.A. y distribuido por Laboratorios Vargas, S.A.





**NUEVA  
PRESENTACIÓN**

Sólo el **Médico** puede tratar  
**Exitosamente**  
el sobrepeso y la obesidad

**Ahora** con **30 cápsulas**

**Vintix**®

**SIBUTRAMINA**

**Triple efecto reductor,  
con una toma diaria**



**Indicación:** Terapia adyuvante para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. **Dosificación:** 1 Cápsula al día. **Advertencias:** No se debe iniciar el uso, o interrumpirlo cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. Se debe discontinuar el tratamiento en los pacientes que experimenten aumento o incremento significativo de la presión arterial. **Precauciones:** Evitar la hipotensión arterial inadecuadamente controlada. Insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Pacientes con diabetes de cualquier grado. Los conductores de vehículos y operadores de maquinaria. **Contraindicaciones:** Hipertensión a los componentes (2,5-10 mg/ml) de Vintix. Pacientes con tratamiento con inhibidores de la MAO. Pacientes con enfermedades de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, taquicardia supraventricular o hipertensión no controlada, aterosclerosis aterosclerótica, epilepsia. Casos orgánicos de obesidad. Niños o adolescentes menores de 18 años. Mujeres de 65 años. **Efectos Adversos:** **Cardiovasculares:** Hipertensión arterial, taquicardia, vasodilatación. **Sistema Nervioso Central:** sequedad bucal, insomnio, mareos, cefalea. **Gastrointestinales:** náuseas, diarrea, vómitos, trastornos rectales (agravamiento de la hemorroides). **Resistencia a la Insulina:** **Otros:** nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis mesangiocapilar, púrpura trombocitopénica. **Interacciones:** Ciertos fármacos que afectan la actividad de la enzima CYP2A6: ketozolazol, eritromicina, ciclosporina, flucanazol, trimetoprim, miconazol, fenitoina, miorrelajantes, carbamazepina, fenobarbital y desmefetazona (inductores de la enzima): acelerar el metabolismo de la sibutramina. Inhibidores de la MAO. Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y agentes antiagregantes. Algunos opiáceos como dextrometorfano, meperidina, pentazona, fentanil, etc. **Contraindicaciones:** Descongestivos nasales y antiagregantes que contengan efedrina, pseudoefedrina o fenproporexina.

Material revisado por la Regencia Farmacéutica y la Dirección Médica.  
Para mayor información comunicarse a Laboratorios Roemmers,  
2da. Av. de Campo Alegre, Torre Credival, Mezzanina, Caracas.  
Tel.: (0212) 263-15-15, 700-76-93

  
**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA



# Avandia®

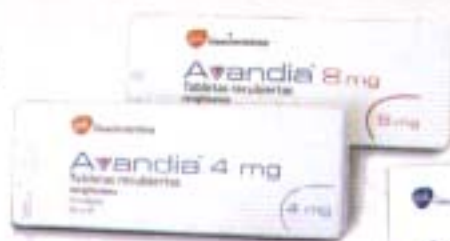
rosiglitazona

El primero en su clase

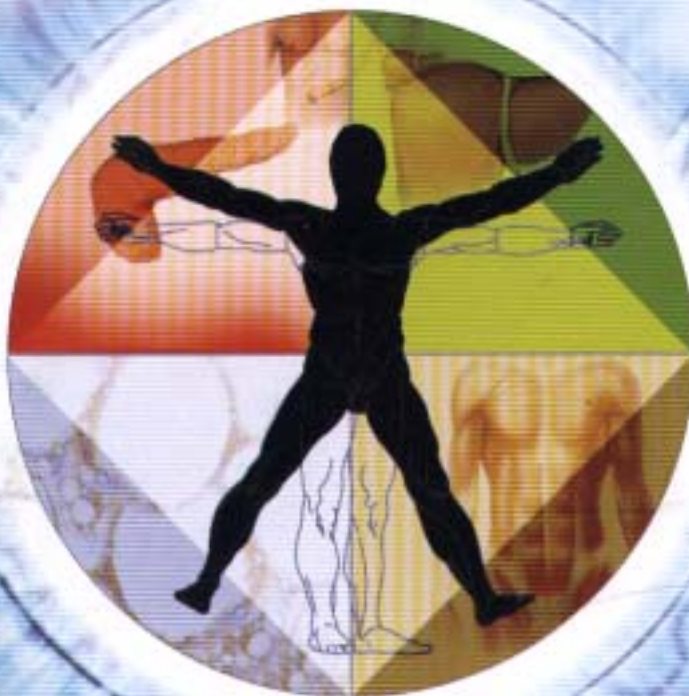
# Avandamet®

rosiglitazona/metformina

El Poder de 2 Sinergia en el control de la Diabetes Tipo 2



Nuevo



- ▶ Vence la resistencia a la insulina.<sup>1,13</sup>
- ▶ Exclusivo mecanismo de acción.<sup>2</sup>
- ▶ Mejora los componentes del síndrome metabólico.<sup>3-13</sup>
- ▶ Disminuye los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>3-13</sup>
- ▶ Avandamet mejora el control de la glucemia por períodos prolongados.<sup>4</sup>
- ▶ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad.<sup>4</sup>
- ▶ Avandamet es de fácil dosificación, dos veces al día.

(1) Vanderschuer, De Forns, Metabolic and vascular basis of insulin resistance. Journal of Nuclear Cardiology, vol 10, número 3, pp.111-21, Jun 2001. (2) New Prospective study evaluating Rosiglitazone in Type 2 Diabetes? Diabetes, Obesity and Metabolism, 3 (Suppl 1) 2001, S111-S115. (3) Vanderschuer, Vanderschuer, Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, vol 52, pp.2259-2268, Sep 2003. (4) Fournier, Rosiglitazone, P. Rosiglitazone, et al. Effect of rosiglitazone on cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association, vol 293, núm 3, pp. 1696-1702, Apr 2005. (5) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Association of glycaemic with cardiovascular and metabolic complications in type 2 diabetes. Diabetologia, vol 30, pp. 488-492, Apr 1987. (6) Sirtori, P. et al. Primary prevention of Type 2 diabetes: how to make evidence-based practice? A review of the metabolic effects of rosiglitazone. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2003; 3 (Supplement): S30-S40. (7) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone, Insulin Resistance, Coronary Artery Disease, and Cardiovascular Risk. Diabetes Care, vol 25, núm 11, pp.2088-2094, Nov 2002. (8) Vanderschuer, et al. Rosiglitazone and insulin resistance and beta-oxidation in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Care, vol 25, núm 11, pp.2095-2101, Nov 2002. (9) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinology and Metabolism, vol 25, núm 11, pp.2102-2108, Nov 2002. (10) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinology and Metabolism, vol 25, núm 11, pp.2109-2115, Nov 2002. (11) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinology and Metabolism, vol 25, núm 11, pp.2116-2122, Nov 2002. (12) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinology and Metabolism, vol 25, núm 11, pp.2123-2129, Nov 2002. (13) Sirtori, Ado, Rocca, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinology and Metabolism, vol 25, núm 11, pp.2130-2136, Nov 2002.



Para mayor información comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.  
Teléfono: (0212) 545 21 22. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica  
y el Farmacéutico patrocinante de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.

