

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 3 Número 3: Octubre 2005 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



1922



Diabetes

*Hormona
de Crecimiento*

Hemostasia

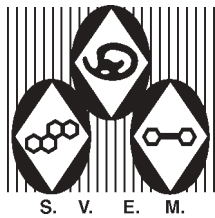
Dispositivos



**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*



**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

Tel.: (0212) 731.50.02

e-mail: svem50@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) 240.36.45; 271.0436. e-mail: josunac@cantv.net; arabella@intercable.net.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: 3 • Número: 3 • Octubre 2005

Contenido

Editorial

EL CONTRASTE: DESNUTRICIÓN-SOBRE-
PESO

Gabriela Arata de Bellabarba 1

Revisiones

MANEJO DE LA DIABETES TIPO 1 EN EL
EMBARAZO

Lilia R. Uzcátegui de Saughi 2

ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN
ESPERMÁTICA

Ingrid Tortolero, Gabriela Arata-Bellabarba,
Jesús Alfonso Osuna, Roald Gómez, Javier
Regadera 12

ENTENDIENDO LAS CAUSAS DE LA
OBESIDAD A TRAVÉS DE LA BIOLOGÍA
CELULAR DEL ADIPOCITO

Raúl A. Bastarrachea, Ramón Fuenmayor,
Imperia Brajkovich, Anthony G. Comuzzie 20

Trabajos originales

HOMA_{IR}, QUICKI Y LEPTINA EN ADOLES-
CENTES DEPORTISTAS

Roald Gómez-Pérez, Freddy Mendoza, Jesús
Osuna, Vanesa Villaroel, Elsy Velázquez-
Maldonado, Yajaira Zerpa, Ingrid Tortolero,
Gabriela Arata-Bellabarba 30

SVEM: Informa

36

Instrucciones a los autores

37

Contents

Editorial

THE CONTRAST: MALNUTRITION-OVER-
WEIGHT

Gabriela Arata de Bellabarba 1

Review

UPDATE IN MANAGEMENT OF TYPE 1 DIA-
BETES IN PREGNANCY

Lilia R. Uzcátegui de Saughi 2

OXIDATIVE STRESS AND SPERMATOZOA'S
FUNCTION

Ingrid Tortolero, Gabriela Arata-Bellabarba,
Jesús Alfonso Osuna, Roald Gómez, Javier
Regadera 12

UNDERSTANDING THE CAUSE OF OBE-
SITY THROUGH ADIPOCYTE CELLULAR
BIOLOGY

Raúl A. Bastarrachea, Ramón Fuenmayor,
Imperia Brajkovich, Anthony G. Comuzzie 20

Original works

HOMA_{IR}, QUICKI AND LEPTIN IN SPORT-
PLAYERS ADOLESCENTS.

Roald Gómez-Pérez, Freddy Mendoza, Jesús
Osuna, Vanesa Villaroel, Elsy Velázquez-
Maldonado, Yajaira Zerpa, Ingrid Tortolero,
Gabriela Arata-Bellabarba 30

SVEM: Information

36

Instructions to authors

37

EL CONTRASTE: DESNUTRICIÓN-SOBREPESO. Editorial

Gabriela Arata de Bellabarba

Según el último informe mundial de la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO), 6 millones de niños mueren cada año por el hambre y la malnutrición.

Para el año 2000-2002, existían 852 millones de personas desnutridas, de las cuales el 99% se ubicaron en países en desarrollo y en países con economías de transición y solo el 1% en las naciones industrializadas. Cerca del 75% de las personas víctimas del hambre y de la pobreza en el mundo, viven en las zonas rurales de menos recursos y es donde residen los millones de niños que mueren antes de cumplir los 5 años de edad. La gran mayoría de esos niños mueren a causa de unas pocas enfermedades infecciosas curables, como la diarrea, la neumonía, la malaria y el sarampión. Reducir la prevalencia de la deficiencia ponderal en los niños en tan solo cinco puntos porcentuales podría salvar el 30% de los menores de 5 años que fallecen. El informe de la FAO subraya la “enorme importancia de erradicar el hambre”, objetivo explícito fijado en la Cumbre Mundial de la Alimentación de 1996 y recogido en el primero de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de la ONU (ODM): luchar contra la pobreza y el hambre extremas. *El Informe titulado “Agricultura hacia el 2015/2030”, señala que, en general, la población estará mejor alimentada, pero que 580 millones de personas estarán malnutridas.* La reducción del hambre debería convertirse en la fuerza motora del progreso y la esperanza.

En contraste al problema del hambre y la pobreza extrema, la obesidad ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la

epidemia del siglo XXI, estimándose para el año 2020 un total de 2.000 millones de personas obesas o con un sobrepeso, de las cuales 80 millones desarrollarán diabetes. Parece que el desarrollo va ligado inexorablemente a un aumento de peso; tomando como ejemplo el país más poblado del mundo, la República Popular China, vemos como hace apenas dos o tres décadas su máximo problema era alimentar a la población, hoy ya se habla de aproximadamente un 6% de la población afectada de obesidad. El problema de la obesidad y la diabetes va en continuo aumento y también afectará a los países en vías de desarrollo; las proyecciones señalan que de cada 4 diabéticos, 3 se encontrarán en estos países. Ante esta perspectiva, la comunidad científica se plantea cómo hacer frente a la obesidad, sin que hasta el presente se haya encontrado una fórmula que de frutos. La teoría de atacar por el origen (sobrealimentación y sedentarismo) no ha dado los resultados esperados y por ahora no queda otra opción que el avance a través de la investigación, sin dejar de aplicar lo que hasta ahora ha fallado, que son las campañas de sensibilización a la población general, pero incidiendo con mayor énfasis en el estrato de población más sensible que son, como lo señalan la mayoría de los estudios epidemiológicos, las clases socioeconómicas más débiles y dentro de este grupo, los niños.

Webs relacionadas

www.fao.org/newsroom/es/nwes/2005

www.seedo.es

www.who.int/mdg/es/

MANEJO DE LA DIÁBETES TIPO 1 EN EL EMBARAZO.

Revisión

Lilia R. Uzcátegui de Saughi

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

El manejo inadecuado de la diabetes tipo 1 durante el embarazo puede conducir a un aumento en la tasa de morbilidad para ambos madre e hijos, lo cual implica un aumento del gasto en salud. La utilización apropiada de las guías de manejo preconcepcional y durante la gestación es una estrategia efectiva que limita las complicaciones de la diabetes tipo 1. En este artículo se describen las características de la paciente con diabetes tipo 1, las metas de cuidado preconcepcionales, los potenciales efectos adversos del embarazo en las diabéticas y las estrategias potenciales para la administración de insulina durante el embarazo.

Palabras clave: Embarazo, manejo, diabetes tipo 1.

ABSTRAC

Type 1 diabetes in pregnancy can result in significant short- and long-term morbidity to both mother and offspring if management is suboptimal. This morbidity imposes a considerable financial and health burden on the individual and society at large. Utilization of appropriate management guidelines of preconception and during pregnancy is an effective strategy to limit complications of type 1 diabetes and should therefore become the standard of care. The article, describe the feature of s type 1 diabetic patient, outline the goals of preconception care in this population, for the management of insulin administration in pregnancy.

Key Words: Pregnancy, management, diabetes type 1.

La diabetes tipo 1 (DM-1) es un síndrome clínico metabólico resultado de la falla primaria de la producción endógena de insulina. Aunque la patogenia precisa de la DM-1 es incierta, al parecer, un individuo con susceptibilidad genética que se expone a una noxa ambiental (infección viral, ciertos alimentos o químicos, etc) genera una respuesta inmune en contra de las células beta de los islotes pancreáticos productores de insulina¹. El resultado final es la completa destrucción de las células beta y la falta de producción endógena de insulina lo cual, pone en peligro la vida del paciente. La DM-1 puede ocurrir en adultos jóvenes²⁻⁴.

En América, el 8.7 % de las mujeres sobre los 20 años de edad tienen diabetes y el 0.3 % a 0.5 % de los embarazos ocurren en mujeres con Diabetes Mellitus pregestacional y un 5 a 10 % de estas mujeres tienen DM-1⁴. El manejo obstétrico de las mujeres con DM-1 debería iniciarse en la preconcepción y en

él deben participar especialistas en medicina materno-fetal, endocrinólogos, obstetras, educadores certificados en diabetes, nutricionistas, enfermeras certificadas y un trabajador social.

COMPLICACIONES POTENCIALES DE LA DM-1 EN EL EMBARAZO

La importancia del buen control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes, en la población no embarazada, está bien establecida⁵. La diabetes preexistente con enfermedad orgánica final contribuye directamente en la morbilidad materna e indirectamente en la morbilidad fetal llevándolo a un parto prematuro. Si el control de la glucosa durante el embarazo es meticuloso, la probabilidad de morbilidad a corto y a largo plazo es comparable a la de los hijos de mujeres no diabéticas. Usualmente la mayoría de las mujeres embarazadas con DM-1 o no lo desean o no

lo planifican⁶⁻¹⁰. Cuando la DM es de pobre control antes y durante el embarazo, resulta en serias consecuencias, las cuales se ilustran en la tabla I.

Tabla I. Potenciales complicaciones de la DM-1 durante el embarazo.

I. Materna:	Aborto espontáneo, hiperglucemia, hipoglucemia severa, cetoacidosis diabética (DKA), severidad de la enfermedad orgánica final, -ojos, -corazón, -riñón, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, anemia crónica, parto por cesárea, daño en el tracto genital y vísceras circundantes, hemorragia e infecciones posparto.
II. Fetal:	Anomalías congénitas, macrosomía, retraso del crecimiento, polihidramnios, oligohidramnios, parto prematuro, muerte fetal, trauma al nacer.
III. Neonatal:	Síndrome de distres respiratorio, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, desbalance electrolítico.
IV. Infancia:	Resistencia insulínica, alteración de la tolerancia a la glucosa, Obesidad, DM-1, DM-2.

CUIDADOS EN LA PRECONCEPCIÓN

Los cuidados preconcepción proveen la oportunidad a las pacientes de obtener, a través de su médico, respuestas a una serie de interrogantes, tales como ¿Cuál es el efecto del embarazo en la diabetes y viceversa? ¿El embarazo es deseado y si no lo es entonces qué? ¿Cómo alcanzar los puntos óptimos para su bienestar y el de su hijo? Idealmente estas interrogantes deberían responderse antes del embarazo para evitar no solo las situaciones en las cuales la evaluación materna es precipitada o limitada debido al poco tiempo, sino también por el estrés emocional invariablemente asociado con la decisión de lograr culminar el embarazo.

Muchas mujeres con DM-1 afrontan la adultez con considerable ansiedad debido a que anticipan un gran número de las complicaciones que incluyen, una muerte temprana que para ellas podría ser inevitable⁷. El embarazo y la maternidad deben ser vistos como una experiencia normal e importante en la vida y que debe llevarse en forma natural⁸. Las metas de cuidados preconcepcionales (PCC) incluyen:

1. Alcanzar y mantener la normoglucemia antes de la concepción.
2. Efectiva contracepción es útil hasta lograr la normoglucemia.
3. Evaluar la presencia y severidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes.

4. Evaluar la coexistencia de condiciones medicas no relacionadas con la diabetes.

5. Discusión del protocolo de manejo antenatal. Los estudios han mostrado una correlación consistente y significativa entre la concentración de glucosa sanguínea durante la organogénesis y la incidencia de anomalías o abortos espontáneos⁸⁻¹¹. La incidencia de anomalías tiende a aumentar sobre la tasa basal del 3% a 4% que se observa en la población general cuando la Hb-A_{1c} (glicosilada) es mayor o igual a 8% y alcanza el 20 a 30% cuando la Hb-A_{1c} es de 10%⁹⁻¹¹. Aunque la etiología de las embriopatías inducidas por la diabetes es multifactorial los daños en el saco embrionario parecen ser la vía final más común¹². El exceso de radicales libres de oxígeno, la hiperglucemia, la hiperce-tonemia, la deficiencia de ácido araquidónico/mioinositol, hipoglucemia y de inhibidores de la somatomedina durante la organogénesis, todos estos factores han sido postulados como responsables de la embriopatía y en predisponer genéticamente al feto¹². El riesgo de anormalidades cromosómicas sin embargo no esta incrementado en la diabetes perse.

El nivel de glucosa sanguínea en el ambiente durante 2 a 3 meses previos a la gestación, se estima por la medición de la Hb-A_{1c}. Aunque la normalización de la glucosa en la sangre (Hb-A_{1c} <7%) antes de la concepción ha demostrado reducir la incidencia de malformaciones estructurales, la mayoría de las mujeres con DM se mantienen concibiendo sin PCC^{5,8-11}. Para la mayoría de las mujeres cuando el embarazo es diagnosticado y se inician los cuidados obstétricos, el período de la organogénesis pudiera estar totalmente completo. La duración de la diabetes perse, aparentemente no es un factor significativo en determinar cuando la mujer debe participar en el programa de PCC o en predecir la probabilidad de complicaciones en el embarazo.

Tradicionalmente las mujeres con DM-1 han sido aconsejadas sobre el uso solo de contraceptivos de barrera. Estos métodos son de pobre eficacia y pudieran resultar en un embarazo no planificado. Bajas dosis de formulaciones hormonales combinadas o dispositivos intrauterinos han sido ampliamente usados y son opciones más seguras para la mayoría de estas mujeres¹³. El embarazo debe retardarse hasta que la normoglucemia sea alcanzada en los últimos dos a 3 meses¹³.

Toda la evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes es necesaria antes de la concepción. White¹⁴ propone un sistema de grado en pacientes obstétricas acorde a criterios clínicos y químicos. Los criterios químicos son el desbalance

de las hormonas del embarazo y los criterios clínicos son la edad de inicio de la diabetes, la duración, la severidad y los grados de enfermedad vascular de la madre; ello identifica correctamente la presencia significativa de enfermedad ocular o renal, cuya presencia es predictiva del pobre control metabólico de la madre y/o del bienestar fetal. Hoy día sin embargo, la interrogante central es predecir el éxito del embarazo. ¿Está la enfermedad vascular materna y que tan severa es? ¿Que complicaciones tiene la paciente con el protocolo antenatal?. Generalmente hablamos, de secuelas de la disfunción placentaria (Ej. oligohidramnios, retardo del crecimiento fetal y/o muerte, preeclampsia) y agravamiento de la enfermedad orgánica final y más probable aún, si la vasculopatía materna es severa. Aunque la vasculopatía típicamente tiende a ser generalizada, cardíaca, oftalmológico y renal, se deben considerar todos los sistemas para la mayoría de las morbilidades relacionadas al embarazo.

EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MÉDICAS COEXISTENTES EN LA DM-1

La historia detallada y el examen físico deberían ser seguidas de una investigación apropiada, como se indica en la tabla II.

Tabla II. Evaluación de las complicaciones coexistentes en la DM-1

Cardiovascular:	Pulsos distal de extremidades, presión sanguínea, electrocardiograma (reposo/estrés), ecocardiograma, Imagen de perfusión miocárdica (MPI)*.
Renal:	Electrolitos séricos, uroanálisis, proteinuria de 24 h.
Ojos:	Fondoscopia dilatada, prueba de agudeza visual.
Tiroides:	Pruebas de función tiroidea.
Gastrointestinales:	Vaciado gástrico/motilidad intestinal.
Neurológico:	Evaluación de nervios periféricos

* Contraindicado en el embarazo

La hipertensión sistémica y la enfermedad vascular son más prevalentes en individuos con DM-1. El ECG es el estudio más conveniente y ampliamente usado para tamizaje de enfermedad cardíaca. Es importante recordar, sin embargo que las anomalías de perfusión típicamente preceden a los cambios electrocardiográficos por varios años y pudieran aportar daños tempranos de morbilidad cardíaca en individuos especialmente de alto riesgo de enfermedad coronaria.

El embarazo puede tener profundos efectos en la enfermedad ocular. La retinopatía diabética temprana es usualmente asintomática. La retinopatía no proliferativa o temprana es frecuentemente lo primero que se detecta durante un examen oftalmológico de rutina. Los defectos tipo visión borrosa o alteración en los campos visuales o en la agudeza visual, sugieren cambios proliferativos o no proliferativos severos (hemorragia retiniana extensa y neoformación vascular) están presentes. La progresión de la retinopatía diabética durante el embarazo ocurre en el 10% de las mujeres sin retinopatía previa comparada con el 55 % en aquellas con retinopatía de base moderada a severa. Por otra parte una rápida inducción a la normoglucemia durante el embarazo esta asociada con progresión de la retinopatía¹⁵. El control metabólico meticuloso y láser terapia antes o muy temprano en el embarazo son necesarios para evitar exacerbaciones de la retinopatía proliferativa¹⁵.

El efecto del embarazo en la nefropatía y viceversa dependen de la severidad de la alteración renal preexistente. La nefropatía temprana es usualmente silente clínicamente, los electrolitos séricos y la depuración de creatinina no están afectados en este estadio. La proteinuria y la elevación de la presión arterial se descubren accidentalmente durante un examen de rutina, son usualmente el primer indicio de enfermedad renal subyacente. La enfermedad renal debe sospecharse cuando la creatinina sérica es >1.5 mmol/dL en la pre-embarazada >1.0 en la embarazada; el potasio es >5.5 mmol/dL; y la depuración de creatinina es menor de 90 mL/min en la pre-embarazada y mayor de 120 mL/min en la embarazada. La mayoría de los autores sugieren que cuando la alteración renal esta ausente o es mínima el estado final del feto es excelente y el pronóstico a largo plazo para la función renal de la madre no se afecta¹⁶⁻²⁰. Cuando la insuficiencia renal es severa aunque el estado final del feto es usualmente bueno el embarazo se complica más frecuentemente (hipertensión, parto por cesárea) y la función renal a largo plazo se deteriora²¹.

La microproteinuria (microalbuminuria) en mujeres en edad reproductiva con DM-1 no debería ser desestimada como clínicamente insignificante. Ekblom y cols²¹, en una serie de 203 mujeres con DM-1 y con microproteinuria reportaron niños pequeños para la edad gestacional, preeclampsia y parto pretermino en el 4%, 42% y 62 % respectivamente. Los inhibidores de enzima convertasa de la angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs) solos o en combinación son potentes agentes antihipertensivos,

y retardan la progresión de la proteinuria de la nefropatía diabética en la población no embarazada. Sin embargo, están asociados a severo y ocasionalmente irreversible daño renal fetal y oligohidramnios cuando se usan durante el primer trimestre del embarazo, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. Los bloqueadores de los canales de calcio (CCB) o los betabloqueantes han sido usados en mujeres embarazadas con hipertensión crónica y proteinuria.

La neuropatía diabética autonómica puede manifestarse por hipotensión ortostática y gastroparesia. La gastroparesia debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de la hiperemesis gravídica y frecuentemente requiere tratamiento para prevenir la hiperacidez y mejorar el vaciamiento gástrico. La neuropatía periférica puede ser difícil de diferenciar a partir del síndrome del túnel carpiano²².

La predisposición genética de enfermedad autoinmune ha sido implicada en la etiología de la DM-1, lo cual incrementa la probabilidad de otras endocrinopatías. Los desordenes de la tiroides o de la función adrenal deben ser buscados a través de la historia clínica, el examen físico y la investigación de laboratorio²³.

Las infecciones del tracto urinario ocurren más frecuentemente en mujeres con DM-1 que en la población no diabética²⁴.

Hasta ahora son limitados los datos basados en evidencia en los cuales se identifiquen las contraindicaciones absolutas del embarazo, es real que solo hasta después de concluir las evaluaciones, se pueden estimar los riesgos de asumir un embarazo. La decisión debe ser individualizada y es prudente que en presencia de enfermedad orgánica final el embarazo sería aconsejado con extrema cautela.

PROTOCOLO DE MANEJO DEL ANTEPARTO

Terapia nutricional médica

El plan de alimentación debe tomar en consideración el tipo de vida y elegir alimentos típicos y fáciles de cumplir con los “estándares de la dieta de la Asociación Diabetológica Americana; para mujeres con peso normal, 30 Kcal/Kg de peso actual (embarazada); con sobrepeso 24 kcal/kg de peso y 12 kcal/kg para la mujer con obesidad mórbida. Se divide en tres comidas y tres meriendas y se compone de un 50% a 60 % de carbohidratos, 30% de proteínas y 20 a 30 % de grasas; en la etapa prenatal se recomiendan vitaminas que contengan ácido fólico y calcio. Se debe estimar el contenido de carbohidratos de las comidas especificando la

relación carbohidrato: insulina (relación o índice C:I) para calcular apropiadamente la dosis en bolo preprandial de insulina. La utilización del conteo de carbohidratos y del índice C:I es preferible que tomar una dosis fija preprandial de insulina debido a que esto permite una mayor flexibilidad acorde con el contenido calórico de las comidas. El índice C:I debe ajustarse periódicamente, para compensar el incremento en la resistencia insulínica que se presenta a medida que avanza la gestación. El ejercicio regular mejora el control glicémico, disminuye los requerimientos de insulina y mantiene el tono muscular y cardiovascular. Una caminata suave, la natación, bicicleta estática son formas usuales de ejercicio de bajo impacto que son agradables para cualquier mujer. El estrés psicológico debe ser minimizado y las técnicas del manejo del estrés deben ser aconsejadas^{5, 25,26}.

Evaluación del control glicémico

El correcto manejo de la técnica de automonitoreo de la glucosa sanguínea (SMBG) y un equipo seguro para medir glucosa capilar con memoria son indispensables. La confiabilidad del glucómetro usado es importante debido a que los valores de la glucemia son de un 10 a 15 % más altos en el plasma que en la sangre capilar. La glucemia debería ser medida, mínimo en ayuno, antes de las comidas y una hora postcomida (postprandial), antes de dormir y cuando se sospeche clínica de hipo o hiperglucemia.

Los pacientes deberían tener un conocimiento básico del inicio, del pico y de la duración de la acción de los diferentes tipos de insulinas que están usando. Se recomienda educar sobre el almacenamiento y utilización de la insulina, así como el uso de las jeringas, agujas y del cuidado de los sitios de inyección. Algunos tips básicos sobre el ajuste de las dosis de insulina, del mantener una adecuada hidratación durante estados de enfermedad, náusea y vómitos, y durante el esfuerzo físico pudieran ser discutidos. Desafortunadamente el esfuerzo de tratar las hipoglucemias precipita la sobrecorrección y pudiera resultar en hiperglucemia y esto volverse un círculo vicioso de amplias fluctuaciones de los niveles de la glucosa sanguínea. La corrección de la hiperglucemia debería ser guiada por el factor de sensibilidad a la insulina (ISF). El papel del ISF ofrece una predicción cuantitativa de la respuesta de la glucosa en sangre después de la administración de 1 unidad de insulina de acción corta. Un enfoque proactivo de la prevención de la hipoglucemia es tan importante como la prevención y tratamiento de la hiperglucemia²⁵⁻²⁶.

El control glicémico es evaluado inmediatamente (automonitoreo de la glucosa) y a largo plazo la Hb A_{1c}^{26,27}. El blanco típico para la glucosa plasmática de ayuno y 1 hora postprandial es de 70 a 90 mg/dl y de 120 a 140 respectivamente, el control glicémico de dos a tres semanas previas puede ser relativamente evaluado a través de la fructosamina (vida media de la albúmina es de 15 días) y el de dos a tres meses con la Hb A_{1c}²⁷ (vida media del eritrocito de 120 días). El control de la diabetes en la preconcepción y el primer trimestre del embarazo y las glucemias postprandiales en el tercer trimestre del embarazo han demostrado que influyen en la incidencia de la macrosomía fetal al término del embarazo²⁹⁻³¹. Tradicionalmente la HbA_{1c} y la glucemia, han sido usados debido a una cercana correlación con los niveles promedios de glucosa sérica. Estas tienen dos importantes limitantes a ser recordadas para su uso en el embarazo. Primero una única medida de Hb A_{1c} representa el promedio de la concentración sérica de la glucosa de los dos a 3 meses que la preceden. El promedio de las concentraciones séricas de la glucosa del mes precedente contribuyen aproximadamente al 50 % del total de la Hb A_{1c}²⁷. Debido a que los ajustes de la dosis de insulina se realizan cada 1 a 3 semanas, unos deberían utilizar las medidas de control glicémico que reflejan un tiempo similar de control como por la fructosamina sérica. Segundo, la morbilidad materna y fetal relacionada a la diabetes es influenciada no solo por el promedio de las concentraciones de glucosa sino también por los extremos de hiper e hipoglucemia; aparentemente la HbA_{1c} no es principalmente afectada por la inestabilidad de la glucemia después de ajustar por el promedio de las glucemias³². La diabetes induce aceleración del tamaño pancreático fetal y de su función y el crecimiento fetal,²⁷⁻³⁰ lo que se ha demostrado tan temprano como en el segundo trimestre del embarazo³²⁻³⁵. Este tipo de estigmas de la fetopatía diabética son evidentes en el examen de ultrasonido y por clínica; una vez que el hiperinsulinismo fetal se ha establecido estos cambios son irreversibles. Las estrategias que ayudan a prevenir la fetopatía diabética deberían ser impuestas antes y durante el transcurso del embarazo³².

Manejo de la hipoglucemia

La hipoglucemia severa ocurre frecuentemente durante el embarazo de mujeres con diabetes tipo 1 que tienen estricto control metabólico^{36,37}. La glucosa en la sangre materna tiende a caer durante el periodo de ayuno debido al consumo de glucosa por el feto y el paso a la placenta. Este fenómeno (referido como

inanición acelerada) pudiera resultar en glucosa sanguínea baja, especialmente durante la noche. La respuesta fisiológica ante la glucosa sanguínea baja [cesando la liberación de la insulina endógena y se estimulan la liberación de las catecolaminas, glucagon y cortisol] favoreciendo la gluconeogénesis y resultando en la restauración del nivel normal de la glucosa. Las manifestaciones neurológicas y autonómicas ante la hipoglucemia (temblor, palpitaciones, sudoración, mareos) usualmente requieren de la ingesta de alimento antes que el estupor mental ocurra. Este mecanismo protector pudiera alterarse en individuos con DM-1 de larga data resultando en "hipoglucemia no percibida, las mujeres embarazadas con DM-1 tienen riesgo, especialmente en la noche con severa hipoglucemia. La titulación práctica de la dosis de insulina acorde a los carbohidratos ingeridos y a la actividad física es crítica en la prevención de las complicaciones del tratamiento que pongan en peligro la vida. La ingesta de alcohol puede asociarse con hipoglucemia y requiere de extrema cautela. Los signos y síntomas, la prevención y el tratamiento de la hipoglucemia deben discutirse en detalle con la paciente, con los miembros de la familia más cercanos a la paciente y quienes colaboran con ella. Un kit de glucagon debería estar disponible para ayudar a la resucitación de un paciente inconsciente por hipoglucemia. Las tabletas de glucosa o el gel que contienen 15 a 45 g de glucosa proveen una cantidad fácilmente cuantificable de carbohidratos y evitan sobre excederse; si están disponibles es la primera elección para la corrección de la hipoglucemia sintomática; cada tableta de 15g de glucosa debería incrementar el nivel de glucosa en la sangre en 45 mg/dl después de 15 minutos de administrada³⁷.

Prueba de cetonas en orina

Aunque la cetonuria leve no es infrecuente, después de un periodo de ayuno durante el embarazo, la cetonuria moderada o severa amerita atención inmediata. La cetonuria se relaciona con niveles bajos de glucosa subsecuentes que deben alertar para disminuir la dosis de insulina y/o aumentar el contenido calórico de los alimentos más cercanos al episodio de hipoglucemia. Cuando la cetonuria esta asociada a hiperglucemia (niveles de glucosa mayores de 200 mg/dl), se recomienda la ingesta liberal de agua ya que la cetoacidosis puede ser la regla. La emesis (sin una etiología), infecciones, estrés físico, emocional, la falla de la bomba, el incumplimiento del régimen de insulina y medicamentos que comúnmente son usados por los obstetras (Ej. esteroides, drogas beta miméticos, líquidos

intravenosos que contiene dextrosa) pudieran precipitar la cetoacidosis. El frecuente monitoreo del nivel de glucosa sanguínea es fuertemente recomendado en estas circunstancias^{27, 38}.

Terapia de insulina

Las terapias de múltiples inyecciones (MIT) o la infusión de insulina subcutánea (CSII, bomba de insulina) son los regímenes típicamente usados. MIT se ha estandarizado para el cuidado al introducir la terapia insulínica en el embarazo. La liberación de insulina en jeringas prellenadas son alternativas actuales como opciones al sistema tradicional de viales con jeringas e inyectoras. Las formas ahora ampliamente disponibles, nos brindan conocimientos más seguros de las dosis, son fáciles de guardar y más convenientes para transportarse. Las bombas de insulina están disponibles en la práctica clínica desde las últimas tres décadas, son más compactas, confiables y su uso es más conveniente. La selección del paciente es crítica si la CSII es segura y fácil. El candidato apropiado para CSII es aquel que este motivado y de excelente auto cuidado, que cumple con los regímenes de tratamiento y de sofisticado nivel técnico e intelectual. Un medio alternativo de liberar la insulina debe ser disponible si falla la bomba. Los más recientes metanálisis han sugerido que la terapia con CSII es una apropiada elección de paciente no embarazada, trabajando con clínicos expertos que proveen buen control glicémico tanto como el método convencional de régimen de múltiples inyecciones sin eventos adversos significativos³⁸. Counstan y cols³⁹ reportaron puntos finales comparables entre CSII con MIT intensivo en mujeres diabéticas embarazadas. Idealmente la transición de MIT a CSII debería ocurrir en la preconcepción aunque la transición durante el embarazo es también efectiva^{37, 38}. El embarazo debería evitarse hasta lograr una HbA_{1c} normal, indicativa de un buen control metabólico. El mantenimiento de la dosis de insulina está basado inicialmente en el peso corporal recomendado y la edad gestacional y ajustado acorde al estilo de vida individual y los resultados de SMBG^{38, 39}. Los análogos de insulina ej. Insulina Aspart (categoría C en embarazo); Novolog: Novonordisk Pharmaceuticals Inc.; Princeton, NJ; insulina Lispro (categoría B en embarazo), Humalog: Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN son preferidas a la insulina regular (cristalina) debido al comienzo más temprano y la duración más corta de acción. Existen estudios que han tratado de asociar el uso de análogos tipo Lispro antes y durante el embarazo con una elevación de la tasa de anomalías congénitas mayores en los hijos

de las diabéticas, sin embargo los hallazgos sugieren que la tasa de anomalías mayores se encuentra dentro del rango de lo reportado con el tratamiento de otros tipos de insulinas, lo que sugiere que este tipo de análogos rápidos pueden ser usados para controlar la hiperglucemia en mujeres diabéticas embarazadas³⁸⁻⁴². La insulina de acción intermedia ej. Insulina NPH (categoría C en el embarazo) es típicamente administrada una a dos veces al día, las comidas necesitan una insulina de base. Las preparaciones de insulina de larga acción fueron tradicionalmente discontinuadas en el embarazo debido al concepto acerca de la prolongada duración de su acción y la dificultad en revertir el efecto terapéutico. La insulina glargina (categoría C en el embarazo o Lantus; Aventis Pharmaceuticals Inc., Kansas City, MO) es ampliamente usada como insulina basal necesaria en población no embarazada. Una dosis única administrada de este agente provee control glicémico de ayuno satisfactorio para todo el día, su uso es más conveniente y se asocia en menor grado con hipoglucemia que la NPH^{38-40, 43}.

No existen estudios controlados con el uso de insulina glargina (Lantus) en el embarazo, por lo que su utilización debe retardarse hasta aclarar si tiene efectos teratogénicos^{41, 43}. Las fórmulas de acción corta de la nueva insulina inhalada en los estudios muestra efectos terapéuticos similares a la insulina subcutánea, los hallazgos del uso en el embarazo permanecen por examinar⁴⁴.

Los regímenes de CSII y MIT son usados en el embarazo. En el régimen de CSII, los cálculos de los requerimientos diarios de insulina se obtienen de la dosis basal total (TBD) que corresponde a 0.3 a 0.5 unidades de insulina/kg de peso lo cual cubrirá el periodo de riesgo para hipoglucemia nocturna de 12 a 4 a.m., prevendrá el fenómeno del dawn de 4 a 8 am, debe mantener la normoglucemia precomida (8 a.m. a 4 p.m.) y evitar la hipoglucemia al final de la tarde (4 p.m. a 12 medianoche). Debe utilizarse el conteo de carbohidratos y mantener la relación insulina/carbohidratos (C-I), adicionar una unidad del análogo por cada 15 gramos de carbohidratos y ajustar la glucemia postprandial a 30 a 50 mg/dl sobre el nivel precomida pero siempre menor de 140 mg/dl. La dosificación y cálculos para el MIT se muestran en la tabla III.

Tabla III. Terapia de múltiples inyecciones de DM-1 en el embarazo.

Cálculo de la dosis de insulina se basa en el peso corporal esperado para su talla y la edad gestacional pero puede modificarse acorde al estilo de vida y el resultado de las glucemias del automonitoreo

Calculando la dosis diaria total (TDD) de insulina:

1er trimestre 0.6 u/kg del peso corriente

2nd trimestre 0.7 u/kg del peso corriente

3rd trimestre 0.8 u/kg del peso corriente

es prudente introducir la insulina con dosis relativamente bajas para evitar las hipoglucemias.

Ejemplo:

TDD se calcula y se distribuye de la siguiente forma:

En una embarazada de 80 kg y 29 semanas

$TDD = 80 \times 0.9 = 72$ unidades

1/6 TDD al momento de dormir con NPH: $1/6 \times 72 = 12$ unidades.

1/6 TDD precena de análogo: $1/6 \times 72 = 12$ unidades

4/6 TDD en la mañana: $1/6 \times 72 = 48$ Uds de estas 2/3 serán de NPH: $2/3 \times 48 = 32$ unidades.

1/3 será de análogo: $1/3 \times 48 = 16$ unidades

Durante el trabajo del parto la insulina puede administrarse a través de la vía endovenosa goteo de insulina regular o por CSII. La energía basal requiere de una infusión que contenga dextrosa en infusión. La glucosa sanguínea materna debería ser mantenida entre 80 a 120 mg/dL durante el trabajo de parto debe prevenirse hiperglucemia neonatal y fetal.

Típicamente, los requerimientos de insulina caen precipitadamente entre las 24 horas del parto y retornan a niveles pre-embarazo en varios días. La administración del 25 al 30 % de régimen de insulina preparto durante el periodo postpartum inmediato que usualmente alcanza la normoglucemia sin riesgo de hipoglucemia. Las madres lactando requieren insulina en rangos más bajos. Manteniendo la dosis del radio C-I y el factor de sensibilidad a la insulina (ISF) debe ajustarse frecuentemente durante las 4 a 6 semanas subsecuentes acorde a los resultados del SMBG.

Pruebas fetales

El protocolo de muestras para pruebas fetales se muestran en la tabla IV: las visitas prenatales rutinarias cada 2 semanas para hacer las pruebas fetales. El enfoque tradicional de una rutina de parto electivo o cerca del termino se ha asociado con alta incidencia de prematuridad y tiende a complicaciones neonatales y el parto por cesárea después de fallar la inducción del trabajo de parto. Con la amplia disponibilidad de sonográfica antenatal, el embarazo puede ser favorable con los datos exactos de las fechas para evitar un parto pretermino previamente inadvertido^{45,46}.

El parto por cesárea debería ser realizado por indicaciones obstétricas. Si el parto electivo es complementado antes del total termino, la amniocentesis debería ser realizada para confirmar la maduración pulmonar y evitar el síndrome de distres respiratorio fetal (RDS). Si el control de la glucosa sanguínea es bueno a través del embarazo, el proceso de maduración pulmonar es a la misma tasa de una mujer no diabética y el RDS por deficiencia del surfactante es infrecuente si el parto ocurre a término^{45,46}. Aunque existe pocos estudios rigurosos designados para evaluar el valor de los protocolos de pruebas fetal es para evitar mortinatos (parto-muerto), varias series de casos muestran una baja tasa de mortinatos aceptable cuando estos protocolos son usados^{47,48}. El control suboptimo de la glucosa, la nefropatía diabética el tabaco, el estado socioeconómico bajo se identificaron como factores importantes de riesgo en 25 mortinatos reportados de una serie de 1361 personas nacidas de mujeres con DM-1⁴³.

Con las tranquilizadoras pruebas fetales el parto puede iniciarse por vía espontánea el trabajo del parto o el borramiento del cuello antes de inducir el trabajo de parto⁴⁸⁻⁵⁰. La evaluación clínica y/o ultrasonográfica estrecha del peso fetal es de ayuda para el momento del parto en la detección de macrosomía fetal y posible prevención del trauma al nacer.

Tabla IV. Protocolo de Pruebas Fetales para DM-1 en el embarazo.

Primer trimestre	Datos ultrasonido NT + MSBS-1	1era visita 11-14 semanas
Segundo trimestre	MSBS-2 Nivel II ultrasonido ECO FETAL	15-20 semanas 18-20 semanas 20 a 22 semanas
Tercer trimestre	contage de patadas Sonografía EFW Prueba sin estrés Perfil biofisico Eco fetal Prueba de FLM	26 semanas cada 4 a 6 semanas 2 x /semana partir de las 30 semanas 1 x /sem desde las 30 semanas Sospecha de CMP Parto electivo antes de las 38 semanas

CONCLUSIÓN

Cuando el embarazo ocurre en mujeres con DM-1, los riesgos en la madre y en sus hijos están significativamente disminuidos con protocolos de manejo contemporáneo desde antes del parto. Los cuidados preconceptionales son una estrategia sana, efectiva y económica en prevención primaria de fetopatía diabética y debería ser parte integral en la rutina médica del cuidado ginecológico de las mujeres con DM-1 en edad reproductiva. El control metabólico estricto, las pruebas rutinarias y un tratamiento agresivo temprano de las complicaciones diabéticas son cruciales para reducir las complicaciones relacionadas con el embarazo y aquellas a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster DW. Diabetes mellitus. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Kasper DL, Hauser SL, Longo Dan and Jameson L eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. 1998:2060-2081.
2. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-362.
3. Pozzilli P, DiMario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult). Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-1467.
4. American Diabetes Association. Available at: www.diabetes.org . 2003.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
6. Janz NK, Herman WH, Becker MP, D Charron-Prochownik, VL Shayna, TG Lesnick, SJ Jacober, JD Fachnie, DF Kruger, JA Sanfield. Diabetes in pregnancy. Factors associated with seeking pre-conception care. *Diabetes Care* 1995;18:157-165.
7. Holing EV, Beyer CS, Brown ZA, and FA Connell. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care* 1998; 21:889-895.
8. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Pre-conception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med* 2001;4:435-444.
9. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-1334.
10. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetes with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BM J* 1984;289:345-346.
11. Rosenn B, Miodovnik M, Combs A, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84:515-520.
12. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 1996;54:171-182.
13. Kjos SL. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:75-86.
14. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949:609-616.
15. Chew EY, Mills JO, Metzger BE. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
16. Kimmerle R, Kab R-P, Cupisti S, Sonville T, Bender R, Pawloski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38:227-235.
17. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996:1180-1191.
18. Gordon M, Landon MB, Samuels P, Hissrich S, Gabbe. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-409.
19. Leguizamon G, Reece EA. Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. *J Matern Fetal Med* 2000;9:70-78.
20. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Phelps RL, Dooley SL. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-1074.
21. Ekbohm P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-1744.
22. Shauna S Roberts. Clinical practice recommendations: Preconception care. *Diabetes Forecast*. Alexandria, 2003; 56:35-36.
23. Andrea K. Steck, Teodorica L. Bugawan, Ana Maria Valdes, Lisa M. Emery, Alan Blair, Jill M. Norris, Maria J. Redondo, Sunanda R. Babu, Henry A. Erlich, George S. Eisenbarth, and Marian J. Rewers Association of Non-HLA Genes With Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Diabetes* 2005; 54:2482-2485.
24. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, Netten PM, Hoekstra JBL, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Jansz

- AR, Hoepelman AIM, for the Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group: Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:744-749.
25. American Diabetes Association Position Statement. Evidence-Based Nutrition Principles And Recommendations For The Treatment And Prevention Of Diabetes And Related Complications. *Diabetes Care* 2003; 26:S33-S50.
 26. Jo M, Kendrick, Candy Wilson, Robert F. Elder and Cary Springer Smith Reliability of Reporting of Self-Monitoring of Blood Glucose in Pregnant Women Kendrick .J *Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*2005; 34: 329-334.
 27. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose levels. *Diabetes Care* 1995;18:440-447.
 28. Rey E, Attie C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:202-206.
 29. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:535-538.
 30. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Scheer K, Van Allen MI, Aarons JH, National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-111.
 31. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-1257.
 32. Derr R, Garret E, Stacy G, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003;26:2728-2733.
 33. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, Wolstanki KP, Jutzi E, Hahn on Dorsche H and Hahn HG. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:446-451.
 34. Raychaudhuri K, Maresh MJA. Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth and insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000;95:190-194.
 35. Wong SF, Chan FY, Oates JIN and McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:1681-1684.
 36. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A and Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1992;15:1034-1037.
 37. Rosenn B, Miodovnik M, Holcberg G, Koury JC and Siddiqi TA Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995;85:417-422.
 38. Weissberg-Benchel J, Antisdal-Lomaglio J, Seshandri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079-1087.
 39. Coustan D, Reece E, Sherwin R, Rudolf MCJ, Bates JE, Jockin SM, Tamborlane WV. A randomized clinical trial of the insulin pump versus intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986;255:631-636.
 40. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I and Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003;26:1321.
 41. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L and Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-1496.
 42. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg F., Lee-Parritz A, Seely EW, Kerr E, Mattoo V, Tan M and the IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabetic Medicine* 2004;22:803-807
 43. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine. *Technology Appraisal Guidance* 2002 Dec .No. 53
 44. Kim D, Mudaliar S, Chinnapongse S, Neelima Chu, Sarah M. Boies, Trent Davis, Ayesh D. Perera, Robert S. Fishman, David A. Shapiro and Robert Henry. Dose-response relationship of inhaled insulin delivered via the Aerodose insulin inhaler and subcutaneously injected insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2842-2847.
 45. Delgado J, Greene M, Winkelman JW, Tanasijevic MJ. Comparison of disaturated phosphatidylcholine and fetal lung maturity surfactant/albumin ratio in diabetic and nondiabetic pregnancies. *Am J Clin Pathol* 2000;113:233-239.
 46. Reller M, Tsang R, Meyer R, Braun CP. Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr* 1985;106:86-90.
 47. Sadovsky E. Fetal movements and fetal health. *Semin Perinatol* 1981;5:131-136. 55. Golde S, Platt L. Antepartum testing in diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:516-519.
 48. Coustan DR. Delivery: timing, mode and management.

In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:353-360.

49. Drury MI, Stronge JM, Foley ME. Pregnancy in the diabetic patient: timing and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1983;62:279.
50. Herman W, Janz N, Becker M, Charron-Prochownik D. Diabetes and pregnancy. Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. *J Reprod Med* 1999;44:33-38.

ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN ESPERMÁTICA. Revisión

Ingrid Tortolero¹, Gabriela Arata-Bellabarba², Jesús Alfonso Osuna³, Roald Gómez³, Javier Regadera⁴.

¹Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia. ²Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. ³Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de los Andes, Mérida-Venezuela. ⁴Departamento de Morfología de Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

El estrés oxidativo está determinado por el balance entre la generación de especies de oxígeno reactivas (ROS - Reactives Species Oxigen) y la degradación de las mismas dentro de los tejidos. Las dos principales fuentes de generación de ROS en el tracto reproductivo masculino provienen de los espermatozoides inmaduros, inmóviles y/o morfológicamente anormales, de los leucocitos infiltrados en el semen y de los espermatozoides morfológicamente normales pero funcionalmente anormales. Uno de los efectos de los ROS es la alteración de la membrana celular por el proceso denominado peroxidación lipídica (PL), proceso fisiopatológico que tiene como resultado una cascada de profundos cambios degradativos que afectan la organización y función de la membrana del espermatozoide humano. Los espermatozoides son más susceptibles al daño peroxidativo de los ROS porque poseen altas concentraciones de ácidos grasos polinsaturados. Los efectos que las ROS ejercen sobre las células espermáticas son múltiples y muy controversiales, por lo que en este artículo se revisan algunos aspectos bioquímicos sobre la generación de ROS, métodos de diagnóstico y patologías asociadas.

Palabras claves: Estrés oxidativo, espermatozoides, antioxidantes, infertilidad masculina.

ABSTRAC

Oxidative stress is determined by the balance between the generation and degradation of reactive oxygen species (ROS) within the tissues. The ROS are produced by a variety of semen components, including immobile or morphologically abnormal spermatozoa, leukocytes, and morphologically normal but functionally abnormal spermatozoa. One the effects of excessive ROS production, is the cellular membrane alteration, due to lipid peroxidation (LPO) which is a very important pathophysiological process occurring in numerous diseases and stress conditions, and it usually results in a cascade of profound degradative processes, affecting the organization and function of biological membranes. The membranes of the human spermatozoon contain a high concentration of polyunsaturated fatty acids, therefore they are susceptible to the lipid peroxidation damage. ROS have a variety of affects on the spermatic cells. This is a very controversial subject, and it is one of the reasons for this article, reviewing some of the biochemical aspects related to ROS production, diagnostic methods, and associated pathologies to these compounds.

Key words: Oxidative stress, spermatozoa, antioxidants, infertility.

El estado de estrés oxidativo refleja un relativo balance entre las especies de oxígeno reactivas (ROS- Reactives Species Oxigen) generados y las ROS removidos. Por eso, una alteración entre la generación de ROS y los mecanismos antioxidantes puede resultar en daño celular. Todas las células vivas están en condiciones normales expuestas a un nivel de estrés oxidativo. En el caso del espermatozoide humano niveles adecuados de ROS son importantes para su funcionamiento normal ^{1,2}. El mismo sufre procesos controlados de oxido-reducción durante: la

hiperactivación, la capacitación y la reacción acrosómica¹⁻³. Bajo circunstancias fisiológicas, la actividad redox de los espermatozoides, es mediada por el AMPc y la fosforilación de la tirosina, eventos bioquímicos que están asociados con la capacitación espermática¹⁻³. Además de este papel biológico, el espermatozoide humano también parece sufrir estrés oxidativo, con impacto sobre la normalidad de sus funciones y sobre la integridad de su DNA nuclear y mitocondrial²⁻⁴.

El espermatozoide fue una de las primeras células

Artículo recibido en: Mayo 2005. Aceptado para publicación en: Agosto 2005.

Dirigir correspondencia a: Ingrid Tortolero. ingridtortolero@hotmail.com.

en la cual se demostró la generación de especies reactivas de oxígeno¹. Esta actividad ha sido hasta ahora confirmada en espermatozoides de todas las especies de mamíferos estudiadas, incluyendo la rata, el ratón, el conejo, el caballo, el toro y además en los espermatozoides humanos^{1,2}. Recientes estudios²⁻⁵ han contribuido a clarificar la base molecular de la intensa actividad de oxido-reducción observada por el espermatozoide humano defectuoso, la naturaleza de las estructuras subcelulares responsable de esta actividad y los posibles mecanismos por los cuales el estrés oxidativo afecta a estas células. Dada la importancia del efecto oxidativo sobre las células germinales que da origen a la infertilidad en el varón y a una alta tasa de abortos, este campo de la bioquímica espermática requiere especial atención de los especialistas en reproducción humana, a fin de mejorar los métodos para el diagnóstico y prevención de las diferentes patologías asociadas a la infertilidad masculina³⁻¹².

RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES

Los ROS son agentes oxidantes altamente reactivos y forman parte de una clase de moléculas conocidas como radicales libres (RL). Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones desapareados, que son generados fisiológicamente por una transferencia de un electrón durante el metabolismo celular por ejemplo: en los procesos que generan energía en la mitocondria, donde estas reacciones solamente toman lugar en compartimientos especiales, o en el proceso oxidativo de los leucocitos polimorfonucleares durante el mecanismo de defensa fisiológica^{4,6}.

Los ROS, se producen continuamente en el organismo. Bajo ciertas condiciones, el oxígeno inerte puede inicialmente reaccionar con moléculas orgánicas a través de procesos bioquímicos dando lugar a la formación de ROS, entre los que se encuentran sus intermediarios que son altamente reactivos. Estos se producen durante el metabolismo celular normal y en algunas ocasiones, como respuesta a la exposición a radiaciones ionizantes, rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo del cigarrillo, hipoxia, exceso de ejercicio, reacción inflamatoria, e isquemia. Los ROS, reaccionan muy rápidamente con la mayoría de los compuestos orgánicos y comienzan una serie de reacciones en cadena que modifican la estructura de algunas moléculas biológicas, particularmente de aquellas que poseen un alto contenido de ácidos grasos polinsaturados. Cada radical libre (RL) formado en el organismo puede iniciar una serie de reacciones en cadena que continúan hasta que los RL sean

eliminados. Los RL tienen una vida media en el rango de nanosegundos a milisegundos y por lo tanto reaccionan con moléculas en su entorno más directo. Estos radicales son: el anión superóxido (O_2^-) radical hidroxilo (OH^\cdot) y el óxido nítrico⁵. Existen otras moléculas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que no son radicales libres pero que actúan fisiológicamente como tal; tienen una vida media más larga y pasan a través de la membrana y no están cargadas eléctricamente. El sistema antioxidante protege a los tejidos de los efectos de los RL^{4,11}. Se conocen tres grupos de antioxidantes: **Antioxidantes Primarios:** que previenen la formación de nuevos radicales libres, transformándolos en moléculas menos perjudiciales, antes de que puedan reaccionar, o evitando la formación de radicales libres a partir de otras moléculas. Entre estos antioxidantes tenemos a la enzima superóxido dismutasa (SOD), que convierte al O_2^- en peróxido de hidrógeno. La enzima glutatión peroxidasa (GPx) que convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que formen radicales libres. Y las proteínas de unión a metales (ej: la ferritina y ceruloplasmina) que limitan la disponibilidad de Fe^{2+} necesaria para formar el radical OH. **Antioxidantes Secundarios:** los cuales capturan los radicales libres, evitando las reacciones en cadena. Entre estos tenemos: la vitamina E (alpha-tocoferol), vitamina C (ascorbato), betacaroteno, ácido úrico, bilirrubina y albúmina. **Antioxidantes Terciarios:** que reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres. Entre ellos tenemos las enzimas reparadoras de ADN y la metionina sulfóxido reductasa. Cualquier deficiencia en el sistema antioxidante provoca una pérdida de protección de los tejidos frente al ataque de los radicales libres.

ESTRÉS OXIDATIVO Y ESPERMATOZOIDE

La importancia del estrés oxidativo en la etiología de la infertilidad masculina fue descrita en 1943 por el andrólogo John MacLeod, quién demostró que la adición de catalasa podía mejorar la movilidad del espermatozoide incubado bajo condiciones aeróbicas⁶. Numerosos estudios han demostrado la vulnerabilidad del espermatozoide humano a los RL, sin embargo, no está totalmente esclarecido como es inducido este fenómeno^{8,10,13,14}. Los RL son importantes tanto para explicar la función normal como la patofisiología del espermatozoide humano^{1,2}. El espermatozoide es vulnerable al daño peroxidativo de los RL porque poseen en su membrana plasmática un alto contenido de ácidos grasos polinsaturados necesaria para mantener la fluidez necesaria en la fusión de membrana durante la

fertilización^{11,12,14}. Niveles altos de RL pueden aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática del espermatozoide, causando diversas anomalías en la morfología espermática alterando así la fertilidad masculina¹²⁻¹⁸. Un aumento en los niveles de RL sugiere un alto estrés oxidativo y puede inhibir la acción de reacciones enzimáticas reguladoras, tales como la conversión a través de la catalasa de estos RL a agua, o alternativamente una inherente disminución en la expresión de sistemas enzimáticos. En el espermatozoide, muy poco se conoce sobre los sistemas enzimáticos involucrados en la neutralización del estrés oxidativo. Sin embargo, se ha observado la presencia de SOD, catalasa y glutatión peroxidasa/reductasa^{14,15}. Niveles altos de RL han sido observados entre 44 a 88 % de hombres infértiles¹⁶. Además, hombres con altos niveles de ROS tienen menos probabilidad de tener hijos cuando se compararon con hombres que tienen bajos niveles de ROS^{11,16}.

Los RL que afectan al espermatozoide provienen de dos fuentes: de los espermatozoides defectuosos y de los leucocitos seminales, comúnmente encontrados en pacientes con infecciones de las glándulas sexuales accesorias¹⁷. En teoría la falta de protección del sistema antioxidante contribuiría a hacer que las células sean más vulnerables a niveles normales de RL y/o la exposición a una producción excesiva de RL podría ser la responsable del estrés oxidativo en la línea germinal masculina. Por otra parte, los factores ambientales tales como el humo del cigarrillo y los metales pesados entre otros, inducen estrés oxidativo sistémico permitiendo una disminución de vitaminas antioxidantes del plasma seminal y la inducción de daño de DNA en el espermatozoide^{3,18,19,20}.

PRODUCCIÓN DE ROS POR LOS LEUCOCITOS EN SEMEN

Se ha demostrado que la activación de los leucocitos, fundamentalmente de los neutrófilos, es un paso importante para que ellos produzcan citoquinas y ROS. El H_2O_2 , el anión superóxido y los nitratos y nitritos son producidos por macrófagos y granulocitos activados y son altamente tóxicos para el espermatozoide^{20,21}. En el plasma seminal, los granulocitos pueden liberar grandes cantidades de ROS como respuesta a una infección y/o inflamación. El grado de daño espermático inducido por los ROS depende de la localización de la reacción inflamatoria, de la duración de la exposición del espermatozoide a estos productos y de la capacidad de la célula espermática para activar su sistema intrínseco de defensa inmunológica²¹. La presencia

de leucocitos en el semen y sus efectos sobre el espermatozoide continúa siendo motivo de discusión. Aitken formula poéticamente: “¿son ellos pasajeros, terroristas o buenos samaritanos?Ó²². Un número elevado de leucocitos en el plasma seminal (leucocitospermia) sugiere la presencia de una reacción inflamatoria en el tracto genito-urinario masculino²⁰⁻²³. En 1992 la Organización Mundial de la Salud²⁴ estableció que más de 1×10^6 leucocitos/ml de semen debe considerarse anormal. La incorporación del estudio de leucocitos en semen a través del método de la peroxidasa y la cuantificación de la elastasa en plasma seminal ha sido útil para el diagnóstico de procesos inflamatorios. La controversia que se presenta es acerca de cuál es la concentración de leucocitos que separa lo normal de lo patológico. La mayoría de los estudios comparan el número de leucocitos presentes en el semen de pacientes infértiles con controles fértiles^{23,25,26} y los resultados obtenidos han sido contradictorios. Numerosos estudios han reportado que el aumento de leucocitos en el plasma seminal afecta negativamente los parámetros seminales^{21,27,28}, lo que sugiere que la leucocitospermia puede reflejar, al menos en algunos casos, actividad en el tracto genitouretral asociada a una anormal espermatogénesis o pobre viabilidad espermática. Sin embargo, otros no han observado un efecto deletéreo de los leucocitos sobre los parámetros seminales^{21,29,30,31}.

PRODUCCIÓN DE ROS Y ANTIOXIDANTES

Los espermatozoides defectuosos, particularmente aquellos con excesivo residuo citoplasmático, producen altas cantidades de ROS³², sin embargo, los leucocitos producen 1000 veces más ROS. Los hombres con niveles altos de antioxidantes en semen pueden tolerar altos niveles de ROS, mientras que en aquellos sin una adecuada protección antioxidante los espermatozoides pueden sufrir daño aún cuando la presencia de leucocitos sea baja³³. Los hombres infértiles tienen niveles más bajos de antioxidantes que los hombres fértiles^{2,4,12,16}, lo cual ha sido atribuido a la ineficiencia del sistema antioxidante, el cual tendría un origen genético con expresión local (dentro del compartimiento reproductivo), manifiesta por la deficiencia de isoenzimas testiculares o su desregulación por la vía de promotores específicos de tejido^{20,34-36}. También es posible que el aumento de leucocitos sea inducida por el mismo espermatozoide. Un posible mecanismo por el cual el espermatozoide puede atraer neutrófilos es a través de la activación del complemento y esto puede ocurrir en presencia de

infecciones y/o inflamaciones, las cuales a su vez producen activación de los granulocitos y macrófagos. La generación controlada de ROS por parte del espermatozoide está asociada con funciones fisiológicas normales mientras que la excesiva producción, parece ser un factor importante a considerar en la infertilidad del varón^{3,35,36,37}

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA (PL)

La peroxidación lipídica (PL) del espermatozoide humano es considerada uno de los mecanismos claves del daño espermático, con la consecuente infertilidad^{2,3,33}. La PL es un indicador de estrés oxidativo en células y tejidos. Los peróxidos lipídicos, derivados de ácidos grasos polinsaturados, son inestables y se descomponen para formar una serie de compuestos complejos. Entre estos se incluyen compuestos carbonilo, de los cuales el más abundante es el malondialdehído (MDA). Por esta razón, la cuantificación del MDA es ampliamente usada como indicador de peroxidación lipídica³⁷. Los niveles aumentados de lipoperóxidos han sido asociados con una variedad de enfermedades crónicas en el hombre. El MDA reacciona rápidamente con grupos amino o con proteínas y otras biomoléculas^{36,37}; también forma compuestos con bases de DNA que son mutagénicas y posiblemente carcinogénicas. Los tipos más comunes de peroxidación lipídica son: a) la PL no enzimática y b) la PL enzimática dependiente de NADPH y ADP.

El comienzo de la peroxidación lipídica en espermatozoides susceptibles permite la acumulación progresiva de hidropéroxidos lipídicos en la membrana plasmática del espermatozoide la cual lo descompone para formar MDA³. La producción de MDA como producto final de la PL inducida por promotores del ion ferroso ha sido reportada por Alvarez y cols.¹⁴. Estos autores calcularon que el nivel letal de peroxidación es de 100 pmoles de MDA por 1×10^6 de células espermáticas. La concentración de MDA ha sido correlacionada negativamente con el porcentaje de células móviles y positivamente con defectos morfológicos de la pieza intermedia en el espermatozoide humano³⁸⁻⁴⁰. Nosotros³⁹ estudiamos la concentración de MDA en el plasma seminal de 89 varones con leucocitospermia: 49 infértiles y 40 con varicocele, la concentración de MDA en plasma seminal del grupo de hombres con varicocele fue de $2,80 \pm 0,18 \text{ mM}$ y de $2,86 \pm 0,12 \text{ mM}$ en el grupo de hombres infértiles, siendo ambas significativamente más altas que la obtenida en el grupo de hombres fértiles (Fig 1). Estudios previos, en pacientes con leucocitospermia

y varicocele, han demostrado un significativo incremento en los niveles de anión superóxido y actividad de ROS, además de la producción de diferentes productos tóxicos potenciales e inestables⁴¹⁻⁴³.

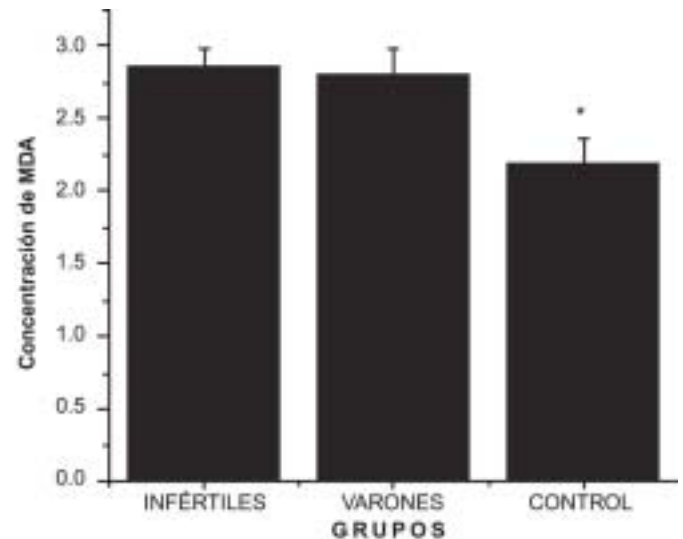


Figura 1. Concentración de malondialdehído (MDA, μM) en el plasma seminal de hombres infértiles, con varicocele y con fertilidad probada. * $p < 0,05$ al comparar control vs infértiles y varicocele³⁹.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ROS

Las ROS afectan la fertilidad masculina debido a las alteraciones que se producen en la permeabilidad de la membrana plasmática, lo cual se traduce en alteraciones en la movilidad y morfología del espermatozoide; el H_2O_2 difunde a través de las membranas, entra a la célula e inhibe la actividad de algunas enzimas, tales como glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) permitiendo una disminución en la producción de NADPH y una concomitante acumulación de forma reducida y oxidada del glutatión (GSSG y GSH)^{2,3,33,34}. El espermatozoide humano, rico en ácidos grasos polinsaturados, es atacado por las ROS. La disminución de la movilidad está fundamentada en que la oxidación reduce el contenido de los ácidos grasos en la membrana plasmática del espermatozoide y en consecuencia se produce una alteración en la fluidez e integridad de la misma, con la consiguiente disminución o pérdida de la movilidad, capacitación, reacción acrosómica e interacción con el ovocito para su fertilización^{44,45}. El daño provocado por la peroxidación lipídica que explicaría la infertilidad estaría dado por la pérdida de casi la mitad de los ácidos grasos polinsaturados, fundamentalmente el ácido decosahexanoico (DHA);

in *vitro*, cuando la cascada de peroxidación lipídica ocurre por estimulación con un promotor como el ión ferroso, el 60% de estos ácidos grasos se pierden de la membrana⁴⁶. La pérdida del ácido decosahexanoico de la membrana probablemente sea el resultado de la descomposición de estos ácidos grasos, más que la escisión enzimática por la fosfolipasa A²². Otra acción deletérea de los RSO es la que se produce sobre el DNA^{3,45,47}. Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de ROS y la fragmentación del DNA en el espermatozoide de hombres infértiles,^{2,3,46,47}. Aitken y cols.⁷ observaron que la exposición directa del espermatozoide humano a ROS específicas, tales como H₂O₂, altera la competencia funcional de estas células, así como también, su integridad genómica⁷. Moustafa y cols.³ estudiaron varones infértiles y grupos control encontrando que el DNA fragmentado por agentes oxidantes tuvo una correlación negativa con la densidad espermática. Todo esto, aunado a una menor capacidad de reparación del DNA que se produce por una disminución en la actividad de la DNA polimerasa beta cuando aumenta la temperatura en el testículo, lo cual impide la correcta replicación del DNA, disminuyendo la mitosis celular, lo que también explica ampliamente la oligozoospermia que se observa en pacientes con varicocele^{33,43,47,48}. Armstrong y cols.⁴⁹ puntualizan que la generación de ROS por parte de los espermatozoides en condiciones determinadas, no solamente depende de la sensibilidad de la técnica utilizada para detectarlos y de la eliminación de leucocitos, sino de la capacidad funcional de la célula espermática. Si la calidad espermática es mala, pueden esperarse niveles altos de ROS.

Se conoce que la maduración de los espermatozoides ocurre en el epidídimo y que este evento es crucial para los cambios estructurales y funcionales de la célula espermática. Alteraciones en este proceso permitirían una falla en el sistema antioxidante y oxidativo del espermatozoide, lo cual determinaría el posterior potencial oxidativo de ese espermatozoide. Ollero y cols.⁹ encontraron una disminución en el contenido de ácido decosahexanoico en el espermatozoide humano durante la maduración epididimaria y sugirieron que este es uno de los pasos fundamentales de regulación genómica de la maduración espermática. Si este evento no ocurre, el espermatozoide podría presentar retención citoplasmática y una tasa alta de peroxidación lipídica^{27,28,33,40}. Una de las consecuencias importantes de la disminución del contenido de DHA durante la maduración espermática en el epidídimo, es la remoción de DHA

de la membrana espermática humana, disminuyendo así la susceptibilidad del espermatozoide al estrés oxidativo.

La asociación entre función espermática defectuosa y niveles altos de ROS en hombres infértiles, ha sido descrito en estudios independientes difíciles de ignorar.^{1,7,9,45,48,50,51,52,53}. Ellos han hipotetizado que la clave de esta actividad parece ser la retención de residuo citoplasmático por el espermatozoide inmaduro, el cual es liberado prematuramente del epitelio germinal^{50,52,54,55,56}. La presencia de este exceso de citoplasma favorece el aumento de la capacidad de estas células inmaduras para producir NADPH que sirve como un generador de electrones para la producción de ROS. Un aumento en la capacidad de las enzimas unidas a la membrana para generar ROS y, posiblemente, un fallo para elaborar inhibidores intrínsecos de actividad de óxido-reducción de la membrana plasmática,² podría contribuir al estrés oxidativo expresado por estas poblaciones de espermatozoides inmaduros. Pasqualotto y cols.⁵² investigaron la relación entre estrés oxidativo, características seminales y diagnóstico clínico en hombres infértiles. Ellos encontraron que los niveles de antioxidantes totales en pacientes con infertilidad idiopática, varicocele, vasectomía revertida e infección en pacientes con varicocele fue significativamente menor que los niveles encontrados en el grupo de hombres fértiles. Ellos concluyeron que la capacidad antioxidante total puede contribuir fuertemente a la fisiopatología de la infertilidad masculina.

VARICOCELE Y ROS

La relación entre ROS y varicocele ha sido documentada últimamente por varios investigadores, quienes han reportado que el varicocele está asociado con elevados niveles de ROS producidos por el espermatozoide y disminución de la capacidad antioxidante del plasma seminal^{41,42,43,47,48}. Barbieri y cols.⁵³ encuentran que los pacientes con varicocele presentan niveles disminuidos de las defensas antioxidantes a ambos niveles, tanto local (plasma seminal), como a nivel sistémico (plasma sanguíneo). Los niveles de ROS en los espermatozoides de los hombres con varicocele son también altos, independientemente de su estado de fertilidad, sugiriendo un potente efecto final de los mismos sobre la función espermática. Los espermatozoides de hombres fértiles e infértiles con varicocele presentan niveles de ROS más altos cuando son estimulados "in vitro" que los de los hombres fértiles sin varicocele en las mismas condiciones⁵³. En un estudio realizado por Kksal y cols.⁵⁴ se reportó que

aunque no hubo diferencias en los niveles de MDA en tejido testicular entre hombres infértiles con y sin varicocele, los pacientes con varicocele grado III tenían valores significativamente más altos que aquellos con grados menores, indicando esto que el aumento de MDA está asociado con grados mayores del varicocele. El efecto de la varicocelectomía sobre la fertilidad masculina es aún motivo de controversias, sin embargo, se ha reportado una mejoría en la calidad seminal en un 60-80% de los pacientes infértiles⁵⁵ Esto sugiere que la espermatogénesis mejora seguido a la reparación del varicocele, pero no se sabe si la reparación del varicocele mejora específicamente la eliminación del resto citoplasmático en el testículo y/o en el epidídimo. Villanueva y cols.⁵⁶ encontraron, en pacientes con varicocele, una mayor frecuencia de espermatozoides con alteraciones de pieza intermedia (retienen citoplasma en su pieza intermedia) asociada con producción de altas cantidades de ROS^{40,47}.

CONCLUSIONES

Las especies de oxígeno reactivas o ROS, conocidas como radicales libres (RL), son agentes oxidantes con alta capacidad reactiva. Los RL son producidos fisiológicamente por una transferencia de un electrón durante el metabolismo celular en los procesos que generan energía a nivel mitocondrial, o en el proceso oxidativo de los leucocitos polimorfonucleares durante el mecanismo de defensa fisiológica. Una vez formado el RL se inicia una serie de reacciones en cadena hasta que ellos son eliminados. En el organismo los ROS se producen continuamente y sus niveles tisulares están regulados por sistemas de protección denominados antioxidantes. Una producción excesiva de RL o la deficiencia de los sistemas antioxidantes son condiciones para que ocurran sus efectos deletéreos. Los ROS reaccionan muy rápidamente con la mayoría de los compuestos orgánicos y comienzan una serie de reacciones que modifican la estructura de la membrana celular, lo cual está relacionado con su alto contenido de ácidos grasos polinsaturados. Tal es el caso de la membrana del espermatozoide. Tanto la producción de RL como la capacidad antioxidante tisular pueden ser cuantificadas. Muchas de las alteraciones estructurales y funcionales de los espermatozoides, están relacionadas con la producción excesiva de RL. Tal es el caso de la infertilidad sin causa específica, las oligozoospermias idiopáticas y las alteraciones provocadas por el varicocele.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aitken RJ. The human spermatozoon: a cell in crisis? *J Reprod Fertil* 1999;115:1-7.
2. Fraczek M, Kurpysz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw* 2005;59:523-34.
3. Moustafa M, Sharma R, Thornton J, Mascha E, Abdel-Hafez M, Thomas A, Agarwal A: Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturizing in spermatozoa from patients examined for infertility. *Hum. Reprod* 2004;19:129-138.
4. Sheweita SA, Tilmisany AM, Al-Sawaf H. Mechanisms of male infertility: role of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2005;6: 495-501.
5. Herrero MB, Gagnon C. Nitric oxide: A mediator of sperm function. *J Androl* 2001; 22:349-356.
6. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943; 138:512-518.
7. Aitken RJ, Buckingham D, Harkis D. Use of a xanthine oxidize free radical generating system to investigate the cytotoxic effects of reactive oxygen species on human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1993; 97:441-450.
8. Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* 2000;74:1200-1207.
9. Ollero M, Gil-Guzman E, Lopez M, Sharma RK, Agarwal A, Lardson K, Evenson D, Thomas AJ JR, Alvarez JG. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1912-1921.
10. Aitken RJ, Baker MA. Reactive oxygen species generation by human spermatozoa: a continuing enigma. *Int J Androl* 2002; 25:191-194.
11. Sikka S: Role of Oxidative Stress and Antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *J Androl* 2004; 25:5 -18.
12. Oral O, Kutlu T, Aksoy E, Ficicioglu C, Uslu H, Tugrul S. The effects of oxidative stress on outcomes of assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet* 2006;4:1-5.
13. De Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes: and II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl* 1992;13:368-386.
14. Alvarez J, Touchs J, Blasco I, Storey B. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. *J Androl* 1987;8:338-348.
15. Jeulin C, Soufir P, Weber D, Laval-Martin D, Calvayrac

- R. Catalasa activity in human spermatozoa and seminal plasma. *Gam Res* 1989;24:186-196.
16. Lewis S, Sterling S, Young I, Thompson W. Comparison of individual antioxidants and total antioxidant capacity of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997;67:142-147.
 17. Potts J, Pasqualotto F. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35:304-308.
 18. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to DNA. *Mut Res* 1996;351:199-203.
 19. Comhaire F, Christophe A, Zalata A, Dhooze W, Mahmoud A, Depuydt C. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostg. Leuk* 2000;63:15-165.
 20. Sanocka D, Jedrzejczak P, Szumala-Kakol A, Fraczek M, Kurpisz M. Male genital tract inflammation: the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl* 2003;24:448-455.
 21. Everaert K, Mahmoud A, Depuydt C, Maeyaert M, Comhaire F: Chronic prostatitis and male accessory gland infection: is there an impact on male infertility. *Andrologia* 2003;35:325-330.
 22. Aitken R, Baker H. Seminal leukocytes passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod* 1995; 10:1736-1739.
 23. Arata de Bellabarba G, Tortolero I, Villarroel V, Molina C, Bellabarba C, Velazquez E. Nonsperm cells in human semen and their relationship with semen parameters. *Arch Androl* 2000; 45:131-136.
 24. World Health Organization Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, UK 1992.
 25. Kung AW, Ho PC, Wang C. Seminal leukocyte subpopulations and sperm function in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl* 1993;16:189-194.
 26. Wolff H, Anderson DJ. Immunohistologic characterization and quantification of leukocyte subpopulations in human semen. *Fertil Steril* 1988;49:497-504.
 27. Ricci G, Perticarari S, Fragonas E, Giolo E, Canova S, Pozzobon C, Guaschino S, Presani G: Apoptosis in human sperm: its correlation with semen quality and the presence of leukocytes. *Hum. Reprod* 2002; 17:2665-2672.
 28. Esfandiari A, Sharma R, Saleh R, Thomas Jr A, Agarwal A: Utility of the Nitroblue Tetrazolium Reduction Test for Assessment of Reactive Oxygen Species Production by Seminal Leukocytes and Spermatozoa. *J Androl* 2003; 24:862-870.
 29. Aitken R J, West K D, Buckingham D. Leukocytic infiltration in the human ejaculate and its association with semen quality , oxidative stress, and sperm function. *J Androl* 1994;15:343-352 .
 30. Tomlinson MC, Barrat LR, Cooks ID Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril* 1993;60:1069-1075.
 31. Barrat CLR, Bolton AE, Cooke ID. Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. *Hum Reprod* 1990;5:639-648.
 32. Aitken R J, Krauz C, Buckingham D. Relationship between biochemical markers for residual sperm cytoplasm, reactive oxygen species generation, and the presence of leukocytes and precursor germ cells in human sperm suspensions. *Mol Reprod Develop* 1994;39:268-279.
 33. Saleh R, Agarwal A: Oxidative Stress and Male Infertility: From Research Bench to Clinical Practice. *J Androl* 2002;23:737-752.
 34. Baker MA, Aitken RJ. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;29:67-69.
 35. Comhaire F, Gareem E, Mahmoud A, Eeartmans F, Shoonjans F: Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005;7:257-262.
 36. Bernard D, Christophe A, Delanghe J, Langlois M, De Buyzere M, Comhaire F: The effect of supplementation with an antioxidant preparation on LDL-oxidation is determined by haptoglobin polymorphism. *Redox Rep* 2003;8:41-46.
 37. Browne S. Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain Pathol.*1999; 9:147-163.
 38. Aitken R, Clarkson J. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987;81:459-469.
 39. Tortolero I, Duarte JM, Pamplona M, Alvarez E, Arata G, Regadera J, Galvis L. The effect of seminal leukocytes on semen quality in subfertile males with and without varicocele. *Arch Esp Urol* 2004;57: 921-928.
 40. Rao B, Soufir J, Martin M, David G. Lipid peroxidation in human spermatozoa as related to midpiece abnormalities and motility. *Gam Res* 1989;24:127-134.
 41. Hendin E, Kolettis P, Sharma R, Thomas A, Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 1999;161:1831-1834.
 42. Weese D, Deaster M, Kyle K, Leach G, Lod P, Zimmer D. Stimulated reactive oxygen species generation by spermatozoa of infertile men. *J. Urol* 1993;149:64-67.
 43. Banks S, King S, Irvine D, Saunders P: Impact of a mild

- scrotal heat stress on DNA integrity in murine spermatozoa. *Reproduction* 2005;129:505-514.
44. Jones R, Mann T, Sherin R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa: spermicidal effects of fatty acid peroxides and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril* 1979;31: 531-537.
 45. Zalata A, Ahmed A, Allamaneni S, Comhaire F, Agarwal A: Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian J Androl* 2004;6:313-318.
 46. Comhaire F, Zalata A, Christophe A, Mahmoud A, Depuydt C, Dhooge W: Reactive oxygen species, antioxidants, and sperm phospholipids. *Andrologia*, 1999;31:295-296.
 47. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, Castro A. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2005;16:35-41.
 48. Comhaire F, Mahmoud A, Cavallini G, Ferraretti A, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxiam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25:771-772.
 49. Armstrong JS, Bivalacqua TJ, Chamulitrat W, Sikka S, Hellstrom WJ. A comparison of the NADPH oxidase in human sperm and white blood cells. *Int J Androl* 2002;25:223-229.
 50. Aitken R, Gordom E, Harkiss D, Twigg J, Jennings Z, Irvine D. Relative impact oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod* 1998;59:1037-1046.
 51. Ambrosini A, Zolese G, Ambrosi S, Ragni L, Tiano L, Littarru G, Bertoli E, Mantero F, Boscaro M, Balercia G. Oleoylethanolamide Protects Human Sperm Cells from Oxidation Stress: Studies on Cases of Idiopathic Infertility. *Biol Reprod* 2005;14:21-25.
 52. Pasqualotto F, Sharma K., Nelson D, Thomas A, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril* 2000;73:459-464.
 53. Barbieri E, Hidalgo M, Venegas A, Smith R, Lissi E. Varicocele-associated decrease in antioxidant defenses. *J Androl* 1999;20:713-717.
 54. Koksai I, Tefekli A, Usta M, Erol H, Abbasoglu S, Kadioglu A. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *Br J Urol* 2000;86:549-552.
 55. Mancini, Meucci E, Milardi D, Giacchi E, Bianchi A, Pantano A, Mordente A, Martorana G, De Marinis L: Seminal Antioxidant Capacity in Pre- and Postoperative Varicocele. *J Androl* 2004; 25:44-49.
 56. Villanueva C, Vega E, Díaz M, Echevarría M, Krachmer S. Subclinical sperm dysfunction infertile patients with varicocele and marginal semen analysis. *Andrologia* 1999; 31: 263-267.

ENTENDIENDO LAS CAUSAS DE LA OBESIDAD A TRAVÉS DE LA BIOLOGÍA CELULAR DEL ADIPOCITO. Revisión

Raúl A. Bastarrachea¹, Ramón Fuenmayor², Imperia Brajkovich³, Anthony G. Comuzzie¹.

¹Department of Genetics, Auxology and Metabolism Working Group, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA. ²Clínica Sanatrix - Campo Alegre, Caracas, Venezuela. ³Cátedra de Medicina B, Facultad de Medicina, Escuela Luís Razetti, ZHospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

RESUMEN

La obesidad es un área multidisciplinaria, cuya biología abarca: 1) los mecanismos fundamentales sobre la regulación del balance energético; 2) las bases genómicas para el desarrollo de la obesidad, 3) las vías celulares de las funciones del tejido adiposo; 4) la descripción molecular del estado obeso; 5) las consecuencias patológicas de la obesidad; 6) las bases fisiológicas para las estrategias de tratamiento. El tejido adiposo es reconocido hoy en día como un órgano endocrino clave, cuya comunicación amplia es efectuada tanto con el cerebro como con tejidos periféricos a través de estas adipocinas. La obesidad es caracterizada por una inflamación moderada y el adipocito parece ser el sitio principal de este estado inflamatorio, que lo estimula a producir citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, y factores angiogénicos. En este artículo, discutiremos las vías de señalizaciones celulares y moleculares que se encuentran en las intersecciones de los caminos inflamatorios y metabólicos que contribuyen al desarrollo de la diabetes y la disfunción endotelial a través de un exceso de grasa corporal. También nos atrevemos a sugerir varios modelos que pretenden explicar la integración de las vías inflamatorias y metabólicas dentro del contexto de las enfermedades del metabolismo y la obesidad.

Palabras claves: Genómica, vías moleculares, tejido adiposo, adipocinas, mecanismos inflamatorios y metabólicos.

ABSTRACT

Obesity is a multidisciplinary topic, the biology of which includes: 1) the fundamental mechanisms of energy balance and its regulation; 2) the genomic basis for the development of obesity; 3) the cellular pathways of adipose tissue function; 4) the molecular description of the obese state; 5) the pathological consequences of obesity; 6) the physiological basis for treatment strategies. Adipose tissue is now recognized as a key endocrine organ, communicating both with the brain and peripheral tissues through the adipokines. Obesity is characterized by mild inflammation, and the adipocyte may be the main locus of the inflammatory state, producing cytokines, chemokines, acute-phase proteins and angiogenic factors. In this article, we discuss the molecular and cellular signaling pathways at the intersection of metabolism and inflammation that contribute to diabetes and endothelial dysfunction through an excess of body fat. We dare to suggest several models for the integration of inflammatory and metabolic pathways in metabolic disease and obesity.

Key words: Genomics, molecular pathways, adipose tissue, adipokines, inflammatory and metabolic mechanisms.

El tejido adiposo es reconocido actualmente como un órgano multifuncional, ya que además de cumplir su función de almacén de los depósitos de grasa, el adipocito maduro es considerado un órgano endocrino y paracrino, que secreta sustancias

bioactivas que controlan las funciones de otros órganos. Se han denominado adipocinas, y ejercen una profunda influencia en los fenómenos proinflamatorios y protrombóticos que desencadenan el proceso ateromatoso y la diabetes

Artículo recibido en: Agosto 2005. Aceptado para publicación en: Septiembre 2005.

Dirigir correspondencia a: Raúl A. Bastarrachea M.D. Auxology and Metabolism Working Group Department of Genetics Southwest Foundation for Biomedical Research P.O. Box 760549, San Antonio, Texas 78245-0549 (210) 258-9731 / FAX (210) 670-3317 raulbs@darwin.sfbr.org

tipo 2. Estas sustancias bioactivas incluyen ácidos grasos libres, prostaglandinas, hormonas, proteínas involucradas en la regulación del balance energético, el control del hambre y la saciedad, el metabolismo de los lípidos, la sensibilidad a las acciones de la insulina, el sistema alternativo del complemento, la homeostasis vascular, la regulación de la presión arterial y la angiogénesis¹.

La obesidad, por definición, implica un exceso de grasa corporal. Este exceso de grasa corporal, principalmente visceral, se correlaciona con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. También parece ser el factor desencadenante de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, consideradas como el factor central en la fisiopatología del Síndrome Metabólico. Aunque la evidencia epidemiológica y fisiopatológica es contundente, no existe aún la evidencia a nivel molecular y genómico que con completa claridad explique la ocurrencia de estos desórdenes metabólicos y hemodinámicos que vinculan el metabolismo del tejido adiposo con la disfunción endotelial².

NIVELES DE COMPRESIÓN PARA ESTUDIAR LA OBESIDAD

Es por esto que hoy en día el estudio de la obesidad debe incluir niveles de comprensión que como un abanico nos transporten desde el conocimiento genómico que implica la causa última de la enfermedad, hasta sus datos clínico-patológicos para diagnosticarla y tratarla en la práctica diaria. Básicamente, 5 niveles son suficientes para entender con solidez qué significa la obesidad hoy en día: 1) nivel genómico que incluye el transcriptoma, 2) nivel molecular, 3) nivel fisiológico que incluye la fisiopatología, 4) nivel clínico y 5) nivel farmacológico que incluye el farmacogenómico.

Nivel genómico:

El primer nivel involucra comprender cómo y qué heredamos de nuestros ancestros y familiares que nos predisponen a padecer esta enfermedad. Entender que la clave de la herencia se encuentra en el núcleo celular que contiene 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Estos cromosomas son grandes unidades lineales que se dividen en locus o regiones, que contienen lo más importante a considerar: los genes (genoma). Estos genes son secuencias de DNA que codifican y dan la orden para la síntesis o transcripción de proteínas (transcriptoma), y se dividen en segmentos denominados alelos. Entender también cuáles son los tres tipos más generales de alteraciones hereditarias que

comprenden: a) las enfermedades en donde un sólo gen es el alterado como son la fibrosis quística o la hemofilia; b) las aberraciones cromosómicas cuya representatividad se manifiesta por el ejemplo del síndrome de Down; y c) las enfermedades poblacionales poligénicas complejas comunes, altamente prevalentes entre las que sobresale la obesidad como el arquetipo de este tipo de padecimientos³.

La búsqueda de genes que predisponen a la obesidad se divide en 2 estrategias generales: A) buscar alteraciones en humanos en un gen específico que ha demostrado expresar o bloquear la expresión de un producto alterado en modelos roedores causando obesidad, a través de asociar personas obesas vs. delgadas, diabéticas vs. normoglicémicas, para determinar si la alteración observada en esos modelos animales está presente en los humanos enfermos y ausente en los sanos, como causa del padecimiento⁴. B) El segundo enfoque proviene de reclutar grandes árboles genealógicos de familias que comprendan mínimo 3 generaciones, para que las mediciones que reflejan la actividad y expansión del tejido adiposo denominadas antropométricas (peso, talla, IMC), hemodinámicas (tensión arterial), bioquímico-metabólicas (glucosa, colesterol, leptina, adiponectina, etc.) también denominadas fenotipos por los genetistas, variables por los estadísticos, factores de riesgo por los epidemiólogos, o parámetros clínicos por los médicos y nutricionistas, sean vinculadas con escaneos genómicos a nivel del DNA extraído de los leucocitos de cada integrante del árbol genealógico. Dicho escaneo pretende detectar locus o regiones cromosómicas a través de marcadores polimórficos, donde definitivamente se encuentran los genes con variantes alélicas poblacionales vinculadas con los fenotipos que se utilizan para medir la obesidad^{5,6}.

Nivel molecular:

Este nivel ejemplifica cómo desde el genoma y transcriptoma, si conocemos la biología del gen en cuestión, se establece la conversación cruzada normal o alterada entre el núcleo celular (a través de la expresión de receptores denominados factores nucleares en la membrana nuclear), para interactuar en el citosol con las señales postreceptor dentro de las células, que transmiten el mensaje desde los receptores de las membranas celulares, integrando la información desde el medio externo que baña cada célula, a través de mensajeros a distancia: citocinas, factores de crecimiento u hormonas circulantes. En la actualidad esta conversación cruzada entre el núcleo con sus factores nucleares, el citosol con sus

moléculas denominadas segundos mensajeros y la membrana celular a través de sus receptores, nos ha aclarado con bastante precisión como se vincula la disfunción endotelial con las bases moleculares y celulares del tejido adiposo⁷:

- a) Los ácidos grasos libres penetran al músculo y bloquean la señalización de la insulina a través de aumentar la expresión de la proteína cinasa C (PKC), inhibiendo la expresión del fosfatidil inositol 3-kinasa (PI3K), inhibiendo consecuentemente la expresión y translocación del GLUT4 y bloquear así el transporte facilitado de glucosa hacia la célula. De esta manera se desencadena un estado hiperglicémico⁸.
- b) Al existir una mayor acumulación de grasa existe una menor expresión de adiponectina, que es la adipocina expresada exclusivamente en el adipocito. El factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) es una molécula altamente deletérea, involucrada en la inflamación y la disfunción endotelial y en la resistencia a la insulina, y es expresada por el macrófago, el endotelio y el adipocito. Es un antagonista fisiológico molecular de la adiponectina. En el endotelio, el TNF-alfa provoca que la adiponectina al viajar desde la grasa y penetrar a la célula endotelial, no pueda inhibir la expresión del factor proinflamatorio mas potente denominado factor nuclear kappaBeta (NF-kB), y no pueda ejercer sus acciones de inhibir la producción de moléculas de adhesión ICAM y VCAM, inhibir la migración de músculo liso vascular hacia la intima, inhibir la conversión de monocitos a macrófagos, e inhibir que estos macrófagos engloben LDL oxidadas, dando lugar a las células espumosas y a la placa ateromatosa. La interacción de TNF-alfa, adiponectina y NF-kB es clave en entender el eje adipo-vascular desde un punto de vista molecular⁹.
- c) Un exceso de grasa implica un exceso de leptina circulante. Esta hormona no puede cumplir sus acciones liporreguladoras a nivel de tejidos no adiposos (músculo, hígado, célula beta del páncreas), ya que su falta de señalización impide que se exprese la AMP-kinasa (AMPK), y estimula la sobreexpresión de la proteína vinculadora del elemento regulador de esteroides (SREBP-1c), dando lugar a que los genes lipogénicos: acetil CoA carboxilasa (ACC) y sintetasa de ácidos grasos (FAS), acumulen triglicéridos y ácidos grasos libres, y los lipooxidativos: carnitín-palmitoil transferasa (CPT-1) y acil CoA oxidasa (ACO), no estimulen a la mitocondria para oxidarlos, dando lugar a lipotoxicidad, lipoapoptosis y resistencia a la insulina¹⁰.

- d) La enzima 11 beta hidroxisteroide dehidrogenasa (11 β HSD1) que convierte cortisona a cortisol activo parece ser clave en explicar esta resistencia a la leptina a nivel de tejidos no adiposos, provocando lipotoxicidad y resistencia a la insulina¹¹.
- e) La producción incrementada de citocinas inflamatorias por el tejido adiposo en exceso [TNF-alfa, interleukina 6 (IL-6), inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), proteína C reactiva (CRP)] y los reactantes de fase aguda (amiloid sérico A, haptoglobina) ha provocado que se postule a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Esta inflamación crónica subclínica del adipocito es semejante a la infamación crónica subclínica del endotelio que caracteriza al Síndrome Metabólico¹².
- f) El tráfico de ácidos grasos dentro del mismo adipocito es otro paradigma que empieza a esclarecerse, ya que las proteínas transportadoras de ácidos grasos denominadas (FABP), específicamente las Ap2, cuya función exclusiva es transportar a las grasas en el medio acuoso citosólico del adipocito, cuando son bloqueadas en roedores a través de ingeniería genética por técnicas de knockout, evitan sorpresivamente el desarrollo de diabetes tipo 2, aún en presencia de obesidad¹³.

Nivel fisiopatológico:

Este nivel nos transporta a entender que los órganos involucrados en la génesis de la diabetes tipo 2 y la enfermedad vascular aterosclerosa han aumentado desde el famoso triunvirato (célula beta, músculo e hígado), pasando por la importante inclusión del adipocito como el cuarto mosquetero, hasta su segunda generación (célula endotelial, macrófago y sistema nervioso) comunicándose entre sí, a través de hormonas de la adipocidad (leptina, insulina), del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con su producto final cortisol, los sistemas anabólicos y catabólicos intrahipotalámicos, las citocinas proinflamatorias y protrombóticas y los factores de crecimiento circulantes¹⁴⁻¹⁶.

Nivel clínico:

Es por esto que hoy en día, entender a la obesidad y sus co-morbilidades es poder interpretar los criterios clínicos del Síndrome Metabólico como la interacción de vías endocrino-metabólicas, protrombóticas y proinflamatorias secundarias a un exceso y/o disfunción del tejido adiposo, o en su caso, a una hipoadiponectinemia (independiente de la

acumulación de grasa corporal), que dan lugar a una inflamación crónica subclínica endotelial, secundaria a una inflamación de bajo grado crónica y subclínica en el tejido adiposo, que involucra al sistema cardiovascular, nervioso central e inmunológico, bajo la influencia de factores genéticos, sociales y culturales^{17,18}.

Nivel farmacogenómico:

Un análisis profundo y cuidadoso nos conduce a reflexionar sobre los enfoques farmacológicos actuales para tratar las co-morbilidades más importantes de la obesidad (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias) y nos obliga a reconocer que dichos enfoques fueron desarrollados en ausencia de objetivos moleculares definidos, o más aún, sin un sólido conocimiento de las bases moleculares íntimas de estas enfermedades. Afortunadamente, en los últimos años ha existido una explosión en el conocimiento de las vías bioquímicas y genéticas relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. Este conocimiento ha dado lugar a una inmensa variedad de objetivos moleculares farmacológicos basados en la identificación de sus funciones biológicas involucradas en aspectos claves en la patogénesis de este síndrome, situación que ha propiciado la propuesta de considerar categorías mecanísticas para clasificar nuevos enfoques farmacológicos para tratar la diabetes. Dichas categorías se mencionan a continuación: a) fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad, b) fármacos reductores de la producción excesiva de glucosa hepática, c) fármacos que incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa, d) fármacos específicos para objetivos moleculares en la vía de señalización de la insulina^{19,20}.

MODELOS MOLECULARES DEL VÍNCULO ENDOTELIO-ADIPOCITO

El modelo molecular más aceptado hoy en día que pretende explicar la génesis de la diabetes y la disfunción endotelial implica que una distribución de grasa acumulada predominantemente en la región intraabdominal es el factor de riesgo más importante para su desarrollo y para la aparición de las anomalías observadas en la obesidad. Estas anomalías incluyen la resistencia a las acciones de la insulina a nivel de la captación muscular de glucosa, la producción de glucosa endógena y un incremento en la producción de triglicéridos y VLDL, secundarias a un exceso de ácidos grasos libres circulantes (FFA) provenientes de la lipólisis del tejido adiposo visceral, que son transportados desde

la vena porta hacia el hígado, exponiendo a la glándula hepática a una mayor proporción de FFA que proviene del tejido visceral más que de la circulación sistémica²¹.

Este modelo se encuentra seriamente cuestionado en la actualidad ya que a través de estudios sofisticados utilizando marcadores específicos para efectuar mediciones en la cinética de los ácidos grasos a nivel del lecho esplácnico y visceral, aunado a mediciones de la cantidad exacta de grasa regional acumulada en la región visceral y superficial por medio de resonancia magnética por imágenes y tomografía computarizada, y a mediciones de la sensibilidad muscular a la insulina a través del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, se ha podido determinar que únicamente el 5% (en personas delgadas) y el 20% (en personas obesas) de ácidos grasos libres que alcanzan la vena porta se generan en el tejido adiposo visceral. La mayoría de los ácidos grasos libres que alcanzan el hígado se derivan de la lipólisis de la grasa subcutánea, son liberados a la circulación venosa, y posteriormente transportados a los tejidos espláncnicos por la circulación arterial. Llegan al hígado a través de la vena porta y la arteria hepática, responsables del 80% y del 20% del flujo sanguíneo hepático respectivamente. Lo anterior parece indicar que la grasa visceral no es probablemente el factor más importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina debido a que la proporción de ácidos grasos libres en la vena porta derivados de lipólisis de la grasa intraabdominal (cerca del 20%) es mucho menor que la derivada de la grasa subcutánea (cerca del 80%) en personas con sobrepeso. Además, muy contados ácidos grasos secretados desde la grasa visceral hacia la porta y el hígado (cerca del 14%) realmente alcanzan llegar al músculo esquelético desde ese tejido, ya que son metabolizados por el hígado y no entran a la circulación general. Por lo tanto, es poco probable que los ácidos grasos libres provenientes desde la grasa visceral causen resistencia a la insulina muscular. Independiente de la controversia, el modelo propone a los ácidos grasos libres como el factor central en la fisiopatología de la diabetes y la formación del ateroma. Sin embargo, el punto importante es resaltar que el órgano clave en el flujo de ácidos grasos es el hígado²².

Otro modelo interesante que pretende explicar el desarrollo de la diabetes y sus manifestaciones macrovasculares clínicas y bioquímicas asociadas es el que la considera una enfermedad de "fase aguda". Postula que niveles elevados de citocinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF-alfa son expresadas desde muchos órganos clave como el tejido adiposo,

los macrófagos y el endotelio, bajo la influencia de estímulos como una nutrición en exceso, estímulos genéticos o metabólicos fetales preprogramados. Estas citocinas actúan sobre el hígado e intervienen profundamente en producir el perfil dislipidémico altamente aterogénico del paciente obeso con síndrome metabólico (niveles elevados de VLDL, niveles disminuidos de HDL, niveles elevados de Apo B, niveles elevados de triglicéridos y de LDL densas y pequeñas). También promueven la liberación desde el hígado a la circulación general de proteínas de fase aguda consideradas factores o marcadores de riesgo ateroesclerótico y disfunción endotelial como son el fibrinógeno, ácido siálico, amilode sérico A, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y proteína C reactiva. Este modelo pretende presentar al sistema inmune innato y a las citocinas (adipocinas) proinflamatorias y protrombóticas junto con los reactantes de fase aguda hepáticos como el factor central en la fisiopatología de la diabetes y la disfunción endotelial. Sin embargo, el punto importante en resaltar es que el órgano que responde a los estímulos secundarios a las citocinas proinflamatorias y protrombóticas alterando el camino metabólico común de las lipoproteínas y expresando la liberación de marcadores de riesgo cardiovascular es la glándula hepática²³.

Un último modelo a presentar involucra estados de adiposidad excesiva y ausencia corporal de tejido adiposo. Modelos roedores mutantes han demostrado que la ausencia completa del gen ob causa una aleptinemia cuyas manifestaciones son los fenotipos de obesidad extrema, diabetes tipo 2, lipotoxicidad y daño endotelial. La eliminación del tejido adiposo en roedores con técnicas de ingeniería genética que lentamente se vuelven rutinarias en laboratorios de experimentación genómica, da lugar a la aparición de fenotipos similares como resistencia a la insulina severa, disfunción endotelial y diabetes tipo 2. Este tipo de modelos roedores es denominado lipodistrófico. El punto a considerar es que tanto en la obesidad (exceso de grasa) como en la lipodistrofia (ausencia de grasa) la desregulación del tejido adiposo da lugar al desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2. Tres factores de transcripción son la clave de la transición en el desarrollo de un preadipocito no funcional a un adipocito maduro desde el punto de vista endocrino y paracrino. Cabe recordar que los preadipocitos son no funcionales, o sea, carecen de la capacidad de acumular lípidos. Dichos factores nucleares son el factor C/EBP α , el receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), y la

SREBP1. Esta última es el factor de transcripción más importante en el metabolismo de los lípidos. La expresión elevada de estos tres factores durante la diferenciación del adipocito dan lugar a la expresión de la cascada de genes metabólicos que incluyen entre muchos otros al gen que expresa GLUT4 y al de las proteínas transportadores de ácidos grasos (fatty acid binding proteins o FABPs por sus siglas en inglés) para constituir el adipocito maduro y funcional^{24,25}.

Utilizando técnicas genómicas de microarreglos de cDNA y arreglos de oligonucleótidos, técnicas que facilitan la cuantificación simultánea de miles de mRNA y proveen una amplia información sobre los niveles de expresión^{26,27}, se pudo determinar que al comparar el perfil de expresión genética entre roedores obesos y delgados se puso al descubierto un patrón muy amplio de expresión genética diferente y alterada. Los cambios en la expresión de genes en ambos grupos de roedores representan la transición de un estado de delgadez a un estado de obesidad cuyo significado se relaciona con la progresión de la obesidad a la diabetes tipo 2. El hallazgo principal fue el poder determinar que la expresión elevada de genes detectados durante la diferenciación del preadipocito a adipocito funcional se encuentra significativamente disminuida en los adipocitos maduros de los roedores obesos. Esta expresión disminuida incluyó los factores de transcripción C/EBP α , SREBP1 y PPAR γ , y los genes involucrados en el metabolismo lipídico, teniendo entre los más importantes los que expresan glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, sintetasa de ácidos grasos y el gen que expresa el receptor adrenérgico α 3. La traducción fisiológica molecular indica que el adipocito del animal obeso se comporta como un preadipocito: existe una disminución de los genes adipogénicos, una disminución de la capacidad lipogénica, una capacidad reducida para sintetizar ácidos grasos, y una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina (resistencia a su acción)^{28,29}.

Todo parece indicar que cuando los adipocitos maduros en la obesidad se vuelven no funcionales, el exceso de lípidos se acumula en el hígado. En efecto, en modelos roedores de obesidad, los niveles de triglicéridos y la expresión de genes lipogénicos como SREBP1, la sintetasa de ácidos grasos, la enzima málica entre muchos otros, se encuentran significativamente incrementados en el hepatocito. La consecuencia final es esteatosis hepática, lipotoxicidad, lipoapoptosis, disfunción endotelial e hiperglucemia. Son los mismos genes que se encuentran disminuidos en el preadipocito y en el

adipocito maduro de la obesidad hipertrófica. Hallazgos similares se observan en el roedor lipoatrófico. Parece ser que la carga lipogénica (síntesis y almacenamiento de ácidos grasos) sufre una desviación desde el tejido adiposo hacia el hígado, con lo que se inicia el depósito de lípidos en tejidos no adiposos. Es de esperarse que en la diabetes lipoatrófica la implantación quirúrgica de tejido adiposo funcional corrija los defectos metabólicos. El efecto antidiabético y antiateroscleroso se encuentra en proporción directa a la cantidad de grasa transplantada: mientras existan más adipocitos funcionales, la normalización de la hiperglucemia y la disminución al daño vascular será mucho más acentuada^{30,31}.

Estos conceptos sobre el perfil de expresión diferencial de genes lipogénicos en el tejido adiposo y en el hígado, nos han ayudado a entender mejor el mecanismo molecular de acción de las tiazolidinedionas (TZD). En la obesidad hipertrófica, las TZD reducen la hiperglucemia y mejoran la sensibilidad a las acciones de la insulina al aumentar el número de adipocitos funcionales, situación que refleja la ganancia de peso relativa observada con la administración de esta medicación. Este hecho nos obliga a reflexionar que aunque la obesidad es un factor de riesgo categórico para el desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares en la diabetes tipo 2, podría ser que el factor causativo sea la falta de adipocitos funcionales y no la abundancia de células grasas totales. Así mismo, nos dirige a considerar que las TZD quizás actúen incrementando la habilidad del hígado a manejar mejor su metabolismo lipídico conjuntamente con su efecto en incrementar la diferenciación en el adipocito³²⁻³⁴. Este examen genómico del tejido adiposo y del hepatocito nos permite concluir que el tradicional concepto que indica que la obesidad es el factor permisivo que exacerba la susceptibilidad genética de un individuo dado para desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, debe ser actualmente complementado con el hecho de que dicho potencial diabetogénico en el sujeto con sobrepeso depende de la capacidad de la glándula hepática en amortiguar la carga lipogénica que le impone la falta de tejido adiposo funcional.

LEPTINA, LIPORREGULACION Y LIPOTOXICIDAD: EJEMPLO DEL RESULTADO DE LOS NIVELES DE COMPRENSION

En fechas recientes han surgido novedosos e impactantes conceptos que postulan a la leptina como la principal hormona liporreguladora al mantener una homeostasis lipídica intracelular nor-

mal de la misma forma que la insulina es requerida para una normal glucorregulación. En efecto, la leptina, al unirse a su receptor OB-R en la membrana celular, induce la fosforilación de una proteína denominada STAT-3 que al activarla, penetra al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes bajo el control de la leptina. Por lo tanto, la leptina disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénicos, principalmente PPAR γ 2 y, en el hepatocito, la proteína transportadora del elemento regulador de esteroides SREBP-1c. De esta manera, induce una disminución en la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS), incrementando la expresión de enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos como la acil CoA oxidasa (ACO) y la carnitin-palmitoil transferasa (CPT-1), especialmente en el adipocito. Al mismo tiempo, la leptina incrementa la actividad de la AMP-kinasa (AMPK) cuya acción es bloquear la formación de ACC. Este es el paso clave de su efecto antiesteatósico (nótese asterisco (*) en la Fig. 1). Al bloquear ACC, bloquea al mismo tiempo la formación de malonil CoA. Esta enzima es el primer paso cometido para la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Si la expresión de malonil CoA es inhibida, se desinhibe a su vez la expresión de la enzima CPT-1, provocando de esta manera una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina incrementa también la expresión intracelular del coactivador-1 α de PPAR γ (PGC-1 α), incrementando de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial (Fig 1). Cuando existe resistencia a la leptina, la AMPK no ejerce su inhibición sobre ACC, con lo que se sobreexpresa la enzima malonil CoA y se incrementa la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos, bloqueándose simultáneamente su oxidación al inhibir a la CPT-1 (Fig 2)³⁵.

Estas anomalías moleculares secundarias a una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor en individuos obesos, que integran en sí la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, y que se caracteriza por un exceso de ácidos grasos circulantes, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, son los componentes claves en la patogénesis del Síndrome Metabólico. La acumulación de lípidos en el interior de la célula beta pancreática, del músculo esquelético y el hepatocito son al parecer los detonantes en inducir resistencia a la insulina periférica y hepática, y en propiciar una secreción de insulina inadecuada. Estas observaciones han fortalecido la hipótesis

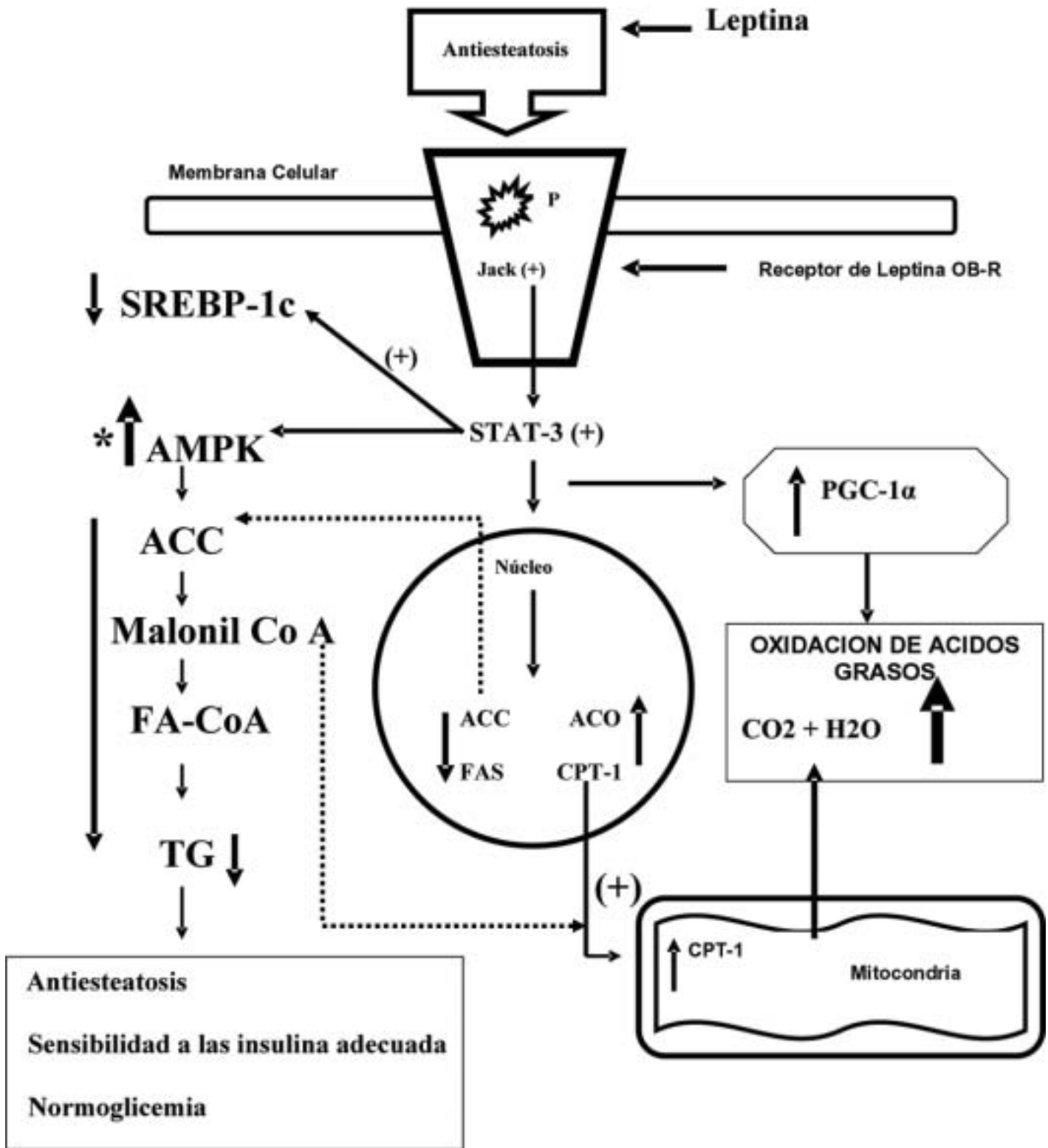


Fig. 1. Fisiología molecular de la liporregulación. Antiesteatosi secundaria a una adecuada señalización de la leptina.

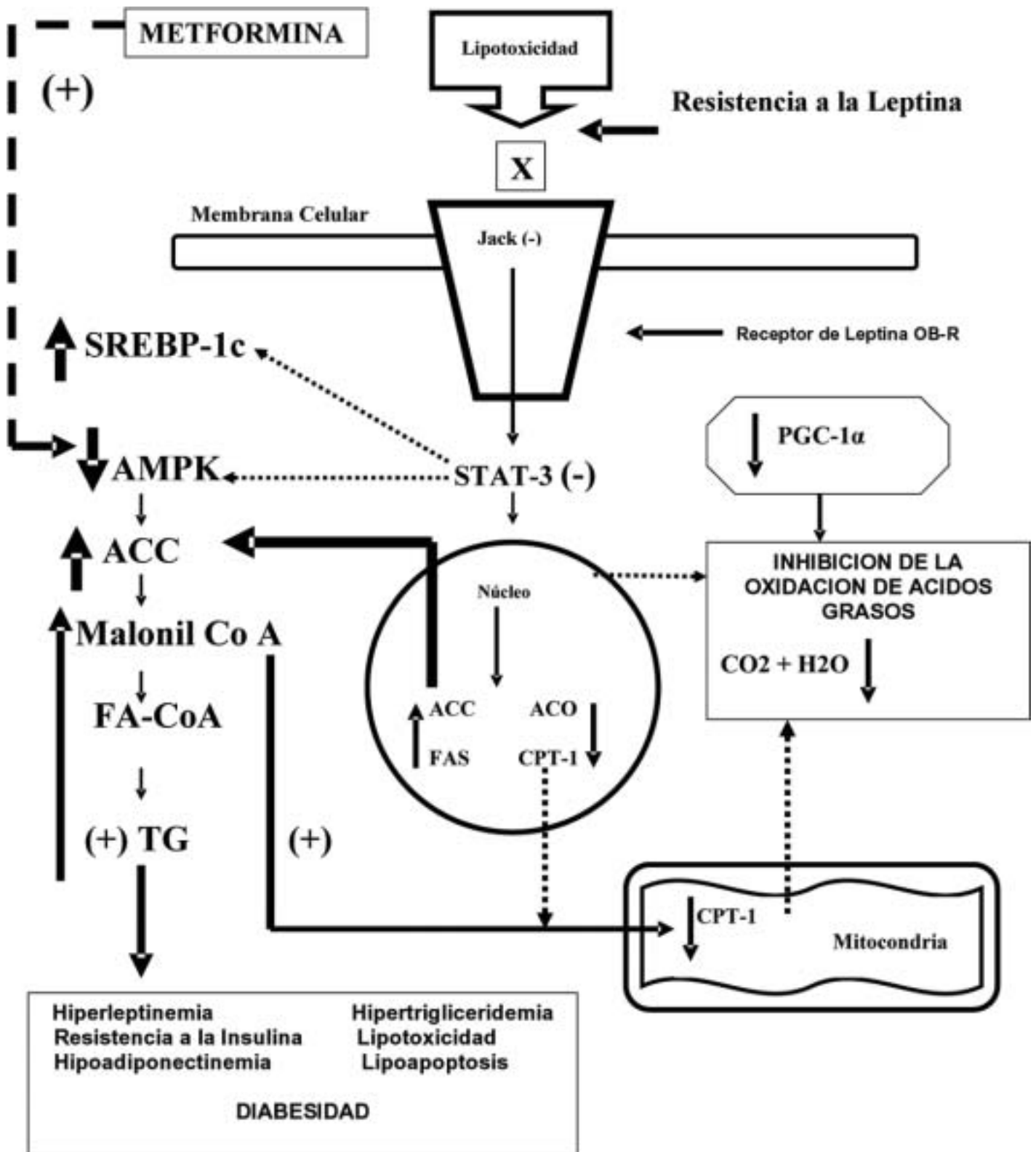


Fig. 2. Fisiopatología molecular de la liporregulación. Resistencia a la leptina como factor central en el desarrollo de diabetes a través de precursores que dan lugar a generadores primarios como hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, lipotoxicidad, hipoadiponectinemia y lipoapoptosis.

unificada de la lipotoxicidad, que implica que la diabetes es causada por una acumulación de triglicéridos y ácidos grasos de cadena larga en el interior de tejidos claves (páncreas, músculo, hígado). Esta esteatosis parece ser revertida o prevenida por una apropiada señalización de la leptina a nivel de su receptor³⁶.

La activación alostérica de AMPK con un análogo de adenosina denominado AICAR, ha demostrado producir completos beneficios metabólicos que principalmente incluyen la inhibición de la producción hepática de glucosa y un aumento en la captación de glucosa muscular³⁷. Dos compuestos clasificados como inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos (FAS) denominados cerulenin y el compuesto sintético C75 causaron significativa pérdida de peso e inhibición del apetito al administrarlos a roedores tanto por vía sistémica como por vía intracerebroventricular. Se pudo observar que C75 en especial inhibió la señal profágica del neuropéptido Y (NPY) en el hipotálamo, actuando de manera independiente a las acciones de la leptina, al parecer por mecanismos relacionados con la malonil-coenzima A³⁸. Un aspecto sobresaliente de estos recientes conceptos en genética y biología molecular de la liporregulación ha derivado en esclarecer el exacto objetivo molecular de la ampliamente utilizada metformina. Todo parece indicar que el mecanismo de acción por el que la metformina inhibe la producción hepática de glucosa y atenúa la esteatosis hepática es precisamente activando la AMPK (Fig. 2)³⁹.

CONCLUSIONES

Para finalizar, un ejemplo contundente para traducir los niveles genómicos, moleculares, fisiopatológicos y clínicos, y entender hoy en día la obesidad, sería el descifrar, de acuerdo a estos niveles de comprensión, qué es lo que sucede al encontrarnos frente a un individuo con obesidad, reflejada por un IMC mayor a 30, niveles de glucosa en ayuno mayores a 100 mg/dl (disglucemia-prediabetes), circunferencia abdominal mayor a 102 cms, y triglicéridos por arriba de 150 mg/dl. El integrar el diagnóstico de Síndrome Metabólico y obesidad nos conlleva a determinar que esta persona está en más riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria prematura, al compararla con otra persona de la misma edad, peso, índice de masa corporal y estatura que no presenta criterio alguno del Síndrome, por el simple hecho que la persona detectada con los criterios establecidos, parece estar cursando con una inflamación crónica subclínica de bajo grado tanto del lecho endotelial como del tejido adiposo (nivel clínico). Es válido suponer que este cuadro clínico es

el reflejo de un aumento de las vías que estimulan la ingesta de alimentos en el hipotálamo, un aumento en los depósitos de grasa corporal, resistencia a la insulina, e hiperinsulinemia y un exceso de acumulación de triglicéridos en tejidos no adiposos secundario a lipotoxicidad, e hiperleptinemia, a un aumento en la actividad funcional del eje hipotálamo-pituitario adrenal y a una disfunción e inflamación crónica de la célula endotelial (nivel fisiopatológico). Esta nula actividad de la leptina y la insulina a nivel de sus receptores en hígado, músculo, endotelio, páncreas y adipocito, no es capaz de inhibir la expresión de los genes lipogénicos que dan lugar a disfunción mitocondrial y a estrés oxidativo, alterando la expresión genética de los productos proteicos desde el núcleo hacia el retículo endoplásmico (nivel molecular). Es por lo que en la actualidad, se pretenden diseñar fármacos antiobesidad en base a sólidos preceptos moleculares y genéticos (nivel farmacogenómico) que aunque no son capaces de curar y prevenir la aparición de la enfermedad, mejoraran mucho su pronóstico a largo plazo. Y aunque aun no se han encontrado genes con variantes alélicas específicas (nivel genómico) a las que se le atribuyan ser las causantes de la obesidad a nivel poblacional, variantes que se supone se encuentran en el o los genes (oligogenes) responsable de esta pandemia, y que serían consideradas como la causa última de la enfermedad en la población en general, el constatar cuanto se ha avanzado en los últimos 10 años, nos llena de optimismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trayhurn P , Wood IS . Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355.
2. Brochu M , Poehlman ET , Ades PA . Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20:96-108.
3. Bastarrachea RA , Cole SA , Comuzzie AG . Genomics of body weight regulation: unraveling the molecular mechanisms predisposing to obesity. *Med Clin (Barc)* 2004;123:104-317.
4. Rosendaal FR . Genetic studies in complex disease: the case pro association studies. *J Thromb Haemost.* 2003 Aug;1:1679-1680.
5. Souto JC . Genetic studies in complex disease: the case pro linkage studies. *J Thromb Haemost.* 2003 Aug;1:1676-1678.
6. Comuzzie AG . The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:611-621.
7. Hotamisligil GS . Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S53-5.

8. Korc M . Diabetes mellitus in the era of proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:399-404.
9. Kougiyas P , Chai H , Lin PH , Yao Q , Lumsden AB , Chen C . Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *Surg Res* 2005;126:121-129.
10. Unger RH . Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie* 2005;87:57-64.
11. Asensio C , Muzzin P , Rohner-Jeanrenaud F . Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 4:S45-52.
12. Pickup JC . Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Mar;27:813-823.
13. Hotamisligil GS , Johnson RS , Distel RJ , Ellis R , Papaioannou VE , Spiegelman BM . Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996;274:1377-1379.
14. DeFronzo RA . Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
15. Reaven GM . The fourth musketeer-from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995;38:3-13.
16. Frayn KN , Karpe F , Fielding BA , Macdonald IA , Coppack SW . Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:875-888.
17. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
18. Xu H , Barnes GT , Yang Q , Tan G , Yang D , Chou CJ, Sole J , Nichols A , Ross JS , Tartaglia LA , Chen H . Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
19. Moller DE . New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001; 414:821-827.
20. Ravussin E , Bouchard C . Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000;410:131-145.
21. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
22. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *Clin Invest* 2004;113:1530-1532.
23. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241-1248.
24. MacDougald O, Lane M. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995;64: 345-373.
25. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell* 1993;73: 725-734.
26. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 21:10 -14.
27. Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999;21: 20 -24.
28. Nadler S, Stoehr J, Schueler K, Tanimoto G, Yandell B, Attie, A. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 11371-11376.
29. Soukas A, Cohen P, Socci N, Friedman J. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000;14: 963-980.
30. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999;274: 30028 -30032.
31. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000;105: 271-278.
32. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355: 1008 -1010.
33. Danforth, E. Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26: 13.
34. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman, ML. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106:1221-1228.
35. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159-5165.
36. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, Higa M, Zhou YT, Unger RH. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem* 2001;276:5629-5635.
37. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 1):E1-10.
38. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000;288:229-300.
39. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.

HOMA_{IR}, QUICKI Y LEPTINA EN ADOLESCENTES DEPORTISTAS. Caso clínico

Roald Gómez-Pérez¹, Freddy Mendoza¹, Jesús Osuna¹, Vanesa Villarroe², Elsy Velázquez- Maldonado¹, Yajaira Zerpa¹, Ingrid Tortolero², Gabriela Arata-Bellabarba².

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; ²Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Dpto. de Fisiopatología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la resistencia y la sensibilidad a la insulina a través de los índices HOMA_{IR} y QUICKI en adolescentes deportistas y establecer la relación entre estos índices, la grasa corporal, la leptina y el perfil lipídico.

Métodos: Se estudiaron 52 deportistas: 39 varones y 13 hembras en edades comprendidas entre 14 y 17 años, en estadio IV de Tanner. Se tomaron las medidas antropométricas: talla, peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se tomó muestra de sangre para glucemia, insulina, leptina, triglicéridos (Tg), colesterol total (CT), colesterol LDL y colesterol HDL. Se calcularon los índices HOMA_{IR} y QUICKI.

Resultados: Las concentraciones de glucemia e insulina no mostraron diferencias entre los dos grupos. El valor promedio del HOMA_{IR} fue de $1,11 \pm 0,52$ en los varones y de $1,02 \pm 0,43$ en las hembras; el promedio del QUICKI fue de $0,384 \pm 2,68$ en los varones y de $0,388 \pm 2,46$ en las hembras. Los valores de leptina fueron significativamente más altos ($p < 0,001$) en el sexo femenino. Los niveles de lípidos sanguíneos se encontraron dentro del rango normal para la edad, con discreto aumento de triglicéridos en el grupo masculino y del colesterol en el grupo femenino pero sin significancia estadística. En ambos sexos el IMC se correlacionó positivamente con la concentración de leptina y negativamente con la sensibilidad a la insulina. Los triglicéridos se relacionaron positivamente con el IMC en el sexo masculino.

Conclusiones: Los valores de HOMA_{IR} y de QUICKI en adolescentes deportistas son similares a los obtenidos en adultos con IMC normal. Se corrobora el dimorfismo sexual en la concentración de leptina. La relación negativa entre el índice QUICKI y el IMC sugiere una mayor sensibilidad de dicho índice en relación con adiposidad corporal.

Palabras clave: HOMA_{IR}, QUICKI, leptina, adolescentes deportistas.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the insulin resistance and insulin sensitivity indexes in sport-players adolescents and, examine the relationship between these two indexes with body mass index, lipids and leptin serum levels.

Methods: We studied 52 Tanner IV stage sport-players adolescents: 39 males and 13 females with ages between 14 and 17 years. Height, weight and body mass index (BMI) were registered. Fasting glucose, insulin, leptin, triglycerides (Tg), total cholesterol CT, LDL-C, and HDL-C levels were measured. HOMA_{IR} and QUICKI indexes were calculated.

Results: No significant differences in glycemia and insulin serum levels were found. HOMA_{IR} mean value was 1.11 ± 0.52 for males and 1.02 ± 0.43 for girls. QUICKI mean value was 0.384 ± 2.68 for boys, and 0.388 ± 2.46 for girls. Leptin serum levels were significantly higher in girls group ($p < .001$). Plasma triglycerides levels were non significantly higher in males, similar tendency was observed in total cholesterol in female group. In both genders the IMC index was positively correlated with leptin serum concentration, and negatively with to insulin sensitivity index. Triglycerides were positively correlated with IMC index in boys group.

Conclusions: HOMA_{IR} and the QUICKI index values in sport-players adolescents seem to be similar to those reported in adults with normal BMI. Leptin sexual dimorphism was clearly observed. The negative correlation between the QUICKI index and IMC might suggests this index is a good insulin sensitivity marker related to ponderosity.

Key words: HOMA_{IR}, QUICKI, leptin, sport-players adolescents

Artículo recibido en: Abril 2005. Aceptado para publicación en: Junio 2005.

Dirigir correspondencia a: Profesora Gabriela Arata de Bellabarba, arabella@intercable.net.ve

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado significativamente en la población pediátrica en los últimos años. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de diabetes mellitus entre los jóvenes de 12 a 19 años es de 4,1 por 1000 habitantes y el 30% son DM2¹. Una de las condiciones fisiopatológicas de la DM2 es la resistencia insulínica², la cual está asociada con la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedad cardiovascular. Estas condiciones clínicas han sido reportadas recientemente en edades tempranas de la vida³, lo cual constituye un problema importante de salud pública⁴ que ha motivado el desarrollo estudios de evaluación de insulina-resistencia y otros factores condicionantes para la diabetes mellitus en el niño. La resistencia a la insulina se caracteriza por una disminución de la respuesta normal de los tejidos periféricos a la acción de dicha hormona, la cual genera una hiperproducción de insulina como mecanismo compensador necesario para mantener la glucemia dentro del rango normal; sin embargo, cuando la hiperinsulinemia compensadora disminuye y resulta insuficiente para mantener la homeostasis de la glucosa por un agotamiento fisiológico de la célula β , aparecerá entonces intolerancia a la glucosa y/o DM2⁵.

La insulinoresistencia es un estado fisiológico transitorio durante la pubertad,⁶ particularmente al inicio de la misma, niños pre-puberales y jóvenes pospuberales son normalmente sensibles a la acción de la insulina⁷. Partiendo de una asociación etiológica entre insulinoresistencia y otros factores cardiovasculares en este grupo de edad, se hace necesaria una clara definición de los cambios fisiológicos de insulinoresistencia que ocurren durante esta etapa del desarrollo³. A pesar de que el aumento del índice de masa corporal (IMC) y de la masa grasa han sido involucrados en el desarrollo de insulina-resistencia en este periodo de la vida, la insulina-resistencia también puede ocurrir en la pubertad sin cambios en el IMC^{7,8}.

La leptina juega un papel fundamental en la regulación de la grasa corporal. Es bien conocido que sus concentraciones se correlacionan más con el tejido adiposo que con el índice de masa corporal⁹. La leptina, hormona producida por los adipocitos diferenciados, actúa en el hipotálamo controlando los mecanismos de la saciedad, y de esta manera suprimiendo la ingesta de alimentos y estimulando el gasto energético. Además de estos efectos metabólicos, se considera que la leptina juega un papel primordial en el inicio del desarrollo puberal⁹ y sobre otros ejes endocrinos¹⁰. Los receptores de la

leptina se encuentran distribuidos en todo el cuerpo, lo cual se relaciona con sus acciones generales en la homeostasis metabólica. Durante el nacimiento y la vida adulta existe un dimorfismo sexual en las concentraciones de leptina sérica. Varios estudios han reportado que las concentraciones de leptina del cordón umbilical son significativamente más bajas en varones que en neonatos femeninos, lo cual es explicado por efectos genéticos primarios y/o efectos de los esteroides sexuales endógenos a nivel del feto¹¹. En los estadios IV y V de Tanner, fases finales de la pubertad, se observa una declinación significativa de la concentración plasmática de leptina en varones adolescentes, mientras que en el sexo femenino aumenta su concentración¹². Este dimorfismo sexual en las concentraciones de leptina ha sido poco estudiado durante la niñez y en fases tempranas de la pubertad.

Es conocido que la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es la causa de muerte más frecuente en muchos países del mundo incluyendo a Venezuela; diferentes estudios han demostrado que este proceso se inicia en la niñez, relacionándose esta entre otros factores con la elevación de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), y con la disminución de colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL)¹³. Si bien es cierto que existen estudios donde se evidencia este comportamiento¹⁴ y tomando en cuenta que, aunque la fracción C-HDL no tiene un papel definido en la edad pediátrica como índice predictivo aterogénico, se acepta que niveles altos de esta lipoproteína se relacionan inversamente con el proceso aterogénico. En el adulto las bajas concentraciones de C-HDL se asocian con riesgo cardiovascular independientemente de las concentraciones de C-LDL¹⁵. Estos parámetros podrían modificarse posteriormente de acuerdo con el estilo de vida adquirido en la infancia y adolescencia. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la resistencia y la sensibilidad a la insulina a través de los índices HOMA_{IR} y QUICKI respectivamente en adolescentes deportistas y establecer la relación entre estos índices, el peso corporal, la leptina y el perfil lipídico.

MÉTODOS

Muestra: Se estudiaron 52 adolescentes deportistas voluntarios: 39 varones y 13 hembras pertenecientes a la escuela deportiva del Estado Mérida, los cuales se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: adolescentes sanos de ambos sexos, en edad comprendida entre 14 y 17 años, en estadio IV de maduración sexual según escala de clasificación de Tanner. El consentimiento previo del

representante fue obtenido para la realización del examen físico y obtención de una muestra de sangre. Criterios de exclusión: obesidad, dislipidemia, enfermedad tiroidea o resistencia a la insulina o ser portador de cualquier otra patología que pudiera ocasionar trastornos en el metabolismo lipídico, sensibilidad a la insulina, o trastornos del crecimiento como: hepatopatías, enfermedades gastrointestinales y renales, diabetes mellitus, uso de medicamentos como glucocorticoides, tiazidas, betabloqueantes.

Protocolo clínico: los sujetos seleccionados se estudiaron en el Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A después de un ayuno de 12 horas. Los datos personales se recogieron en una ficha de recolección de datos, previamente elaborada. Se tomó medida de la talla con estadiómetro de Harpenden, del peso con balanza clínica y se calculó el índice de masa corporal (IMC: $\text{Peso}/\text{Talla}^2$); se evaluó el volumen testicular con orquidómetro de Prader y la longitud del pene con cinta métrica. Se realizó radiografía de la mano izquierda para determinación de la edad ósea mediante los criterios de Greulich y Pyle¹⁶, realizada por el mismo observador y cálculo de predicción de talla a través de método de Bayley – Pinneau¹⁷. Predicción de talla = $(\text{Talla} / \% \text{Talla alcanzada}) \times 100$, y se le extrajeron 10 mL de sangre de la vena antecubital. La determinación de triglicéridos (Tg), colesterol total (CT), y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Beohringer Mannheim Diagnostica y autoanализador Technicon¹⁸. El C-HDL se obtuvo de la precipitación con cloruro de Manganeso 2N¹⁹. El C-LDL se calculó por la fórmula de Friedewald²⁰: $\text{Ct} = \text{C-LDL} + \text{C-HDL} + \text{Tg}/5$. La glucemia se determinó por método enzimático y la leptina e insulina se determinaron por IRMA utilizando estuches comerciales de Diagnostic Systems Laboratorios, Inc. USA. El índice HOMA_{IR} se calculó según lo descrito por Matthews y cols²¹: $\text{HOMA}_{\text{IR}} = \text{insulina} \times \text{glucosa} \text{ mmol/L} / 22,5$. El índice QUICKI se calculó de acuerdo Hrebicek y cols²²: $\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{ de insulina en ayunas } (\mu\text{IU/mL}) - \log \text{ de glucemia en ayunas } (\text{mg/dl})]$.

Análisis Estadístico: Se comprobó la normalidad de las variables por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las variables continuas fueron expresadas en promedio \pm error estándar; las diferencias entre los promedios se analizaron mediante la aplicación de la t de Student. Para establecer la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson; se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características antropométricas de ambos grupos

se resumen en la tabla I. De acuerdo a lo esperado la edad cronológica fue similar entre ambos sexos, sin embargo, la edad ósea en los varones fue menor ($p < 0,05$) que en las hembras y en consecuencia la predicción de talla fue mayor en los varones.

Tabla I. Variables antropométricas en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
Edad cronológica	15,21 \pm 0,66	15,27 \pm 0,58
Talla (cm)	171,34 \pm 7,09	158,77 \pm 5,13
Peso (Kg)	60,94 \pm 8,51	52,73 \pm 6,97
Predicción de talla (cm)	176,10 \pm 6,69	160,85 \pm 6,14
Edad ósea	15,68 \pm 1,03*	16,12 \pm 0,70
IMC (Kg/m ²)	20,75 \pm 2,22	20,93 \pm 2,18

ES: error estándar, * $p < 0,05$; IMC = índice de masa corporal

La concentración de leptina fue significativamente mayor en las hembras que en los varones, $p < 0,001$ (Tabla II). La concentración de glucemia e insulina fueron similares en ambos sexos y dentro del rango de la normalidad.

Tabla II. Concentración de leptina, glucemia e insulina en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
Leptina (ng/ml)	4,2 \pm 2,4*	18,8 \pm 6,1
Glucosa (mg/dl)	85,3 \pm 6,5	83,0 \pm 6,9
Insulina (mUI/ml)	5,3 \pm 2,5	4,9 \pm 1,6

ES: error estándar; * $p < 0,001$ varones vs hembras

Como se puede observar en la Tabla III, los valores de HOMA_{IR} y QUICKI fueron similares en ambos sexos. En los varones el valor promedio de resistencia a la insulina (HOMA_{IR}) fue de $1,11 \pm 0,52$ y la sensibilidad (QUICKI) fue de $0,384 \pm 0,068$.

Tabla III. Cifras promedio de HOMA_{IR} y QUICKI en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
HOMA_{IR}	1,11 \pm 0,52	1,02 \pm 0,43
QUICKI	0,384 \pm 0,068	0,388 \pm 0,046

ES: error estándar

La concentración promedio de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, y Tg se presenta en la Tabla IV. Los valores obtenidos se encuentran dentro del rango de referencia como niveles aceptables en niños y adolescentes.

Tabla IV. Perfil lipídico en adolescentes deportistas.

	Varones (X±ES)	Hembras (X±ES)
CT (mg/dL)	147,9 ± 29,5	174,6 ± 23,8
C- LDL (mg/dL)	86,7 ± 26,8	114,8 ± 20,9
C- HDL (mg/dL)	39,4 ± 5,2	42,0 ± 5,3
Tg (mg/dL)	104,1 ± 49,3	76,5 ± 25,5

ES: error estándar; CT: colesterol total; C-LDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad; C-HDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad; Tg: triglicéridos

En los varones, los triglicéridos se correlacionaron con el IMC ($r = 0,350$; $p = 0,021$) pero no con los índices. El IMC se correlacionó negativamente con la sensibilidad a la insulina, QUICKI ($r = -0,367$; $p = 0,020$) más no con la resistencia (HOMA_{IR}). La leptina se correlacionó positivamente con el IMC ($r = 0,494$; $p = 0,011$) (Tabla V).

Tabla V. Correlaciones en los varones deportistas.

	Leptina	IMC	HOMA _{IR}	QUICKI
Tg	ns	$r = 0,350$ $p = 0,021$	ns	ns
IMC	$r = 0,494$ $p = 0,011$	ns	ns	$r = -0,367$ $p = 0,020$

IMC: índice de masa corporal Tg: triglicéridos ns: no significativa

A diferencia de los varones los Tg en las hembras, no se correlacionaron con el IMC. De forma similar a la obtenida en los varones, el IMC se correlacionó con el QUICKI ($r = -0,367$; $p = 0,020$) y con la leptina ($r = 0,633$; $p = 0,050$) (Tabla VI).

Tabla VI. Correlaciones en las hembras deportistas.

	Leptina	IMC	HOMA _{IR}	QUICKI
Tg	ns	ns	ns	ns
IMC	$r = 0,633$ $p = 0,050$	ns	ns	$r = -0,367$ $p = 0,020$

IMC: índice de masa corporal; Tg: triglicéridos; ns: no significativa

DISCUSIÓN

Predecir insulinosensibilidad en niños y adolescentes normoglucémicos es importante, sobre todo, si se toma en cuenta que la mayoría de los estudios que han investigado predictores de insulino-resistencia han incluido más a pacientes adultos con intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus que individuos normales. En niños y adolescentes hay dos grandes medidas de insulinosensibilidad: el clamp euglucémico y el modelo mínimo modificado con tolbutamida^{23,24}, sin embargo, en

nuestro medio no se cuenta con las facilidades para realizar estas pruebas de allí que, la utilización de modelos matemáticos como el HOMA_{IR} y el QUICKI responden como métodos confiables para el estudio de la insulinoresistencia. Con datos de fácil obtención como la glucemia e insulinemia en ayunas, se puede recopilar valiosa información que orienta en la evolución natural de la enfermedad. La posibilidad de intervenir tempranamente en poblaciones con riesgo elevado de alteraciones metabólicas que cursen con hipersinsulinismo, aun en estado de normoglucemia es fundamental en la prevención de la DM2 y de otros desordenes metabólicos²⁵⁻²⁷.

La concentración de insulina en ayunas es importante como factor predictivo de resistencia insulínica y por tanto de DM2. Los estudios sobre resistencia insulínica en la población general sugieren que los niveles de insulina en ayuno son un índice confiable de la resistencia a la insulina en poblaciones normoglucémicas²⁸. Según este estudio una concentración de insulina mayor de 12,2 mUI/l en individuos normoglucémicos es considerado un test específico e importante para resistencia a la insulina. Ascaso y cols⁵ consideran hiperinsulinismo (insulinoresistencia) cifras iguales o superiores a 16,7 mUI/l. En niños prepúberes, Cutfield y cols.²³ reportaron valores de insulina en ayuno que en promedio fueron menores de 10 mUI/ml. En nuestro estudio la menor concentración de insulina en ayunas fue de 2 y la mayor fue de 14, no habiéndose obtenido una marcada diferencia entre varones y hembras. Es importante señalar que en los niños y adolescentes la insulinoresistencia varía de acuerdo a su desarrollo puberal, se ha demostrado que ésta incrementa en ambos sexos entre el estadio de Tanner I y II con un pico en Tanner II y disminuye a valores prepúberales al final de Tanner IV y V³. La insulinoresistencia en Tanner I y II se ha asociado a un aumento en el patrón de secreción de niveles hormonales de IGF-1, IGFBP-3, testosterona y GH. Sin embargo, definir la relación entre estadios- sexo, talla y porcentaje de grasa corporal es motivo de intenso estudio.

La secreción de insulina no es constante, ocurre en pulsos de 5 minutos que explican el 70% de secreción de insulina basal, debido a esta variabilidad de pulsos de insulina Matthews²¹ recomendó tres muestras de insulina en un periodo de 15 minutos para calcular HOMA_{IR}. No habiéndose obtenido grandes diferencias entre una o dos muestras de insulina basales en el cálculo de QUICKI actualmente se utiliza una sola determinación de la misma²⁶. Dado que los valores de HOMA_{IR} y QUICKI son

dependientes de la cuantificación de glucosa e insulina y debido a la gran variabilidad en la valoración de la insulina (reactivos diferentes, poca sensibilidad o reacción cruzada entre insulina y proinsulina), se han obtenido estimaciones muy variadas de insulino-resistencia entre los diferentes centros de investigaciones²³. En este trabajo se reportan los valores promedio de insulino-resistencia obtenidos en una muestra de adolescentes, deportistas, en estadio de Tanner IV a V los cuales demuestran ser muy similares a los reportados en adolescentes de otras regiones^{3,28}.

Los valores obtenidos de CT, C-LDL, C-HDL y de Tg están dentro del rango propuesto por el panel de expertos^{29,30}, pero también observamos que el nivel de C-HDL fue menor de 40 mg/dl en varones, esta cifra es similar a la reportada por Mendoza y cols³¹ en escolares de nuestra región y coincide con la observación de que en Cincinnati, Ohio, USA, los niveles de CT, C-LDL son similares mientras que los niveles de C-HDL son más bajos en los niños venezolanos comparados con los de USA, por lo que se hacen necesarios otros estudios a fin de definir el perfil lipídico en nuestros niños y adolescentes.

Taniguchi y cols³² demostraron una asociación positiva entre el HOMA_{IR} y los niveles de triglicéridos pero no entre el HOMA_{IR} y el IMC, sugiriendo que la hipertrigliceridemia, más no el IMC está asociado con resistencia insulínica en adultos con un IMC dentro del rango normal. McAuley y cols³³, demostraron que las variables que más predicen sensibilidad insulínica aparte de la insulina en ayunas, son los triglicéridos, la aspartatoaminotransferasa, la circunferencia de la cintura y el IMC. En nuestro estudio solo en los varones observamos correlación entre Tg e IMC.

En adultos, el porcentaje de masa grasa es el principal regulador de los niveles de leptina³⁴. Horlick y cols¹², en niños prepúberes y con pubertad temprana no obtuvieron diferencias en la leptina en relación al género y al porcentaje de masa grasa, por el contrario en la pubertad tardía (Tanner IV y V) si hubo significancia estadística, aun cuando las correlaciones anteriores se ajustaron para género basadas en niveles de testosterona, estradiol y composición corporal. Por otra parte nuestros resultados confirman el dimorfismo entre los géneros. Los niveles de testosterona parecen jugar un papel importante en la regulación de la leptina ya que, en varios estudios se ha reportado supresión de la expresión del ARN de la leptina por los andrógenos y aumento de la expresión con los estrógenos^{35,36}. En nuestro estudio la leptina mostró correlación positiva con el IMC y no así con el resto

de las variables; igual correlación fue reportada por Arata y cols,³⁷ en niños con síndrome de Down. Para interpretar apropiadamente niveles de leptina y sus concentraciones se requiere de valores referenciales, de manera que se pueda detectar patología, nuestro objetivo no fue el de encontrar esos valores referenciales ya que no contamos con un número suficiente de sujetos, pero si el de tener valores aproximados que se puedan aplicar a nuestros adolescentes varones y hembras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fagot CA, Pettitt DJ, Engelgau MM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and public health perspective. *J Pediatrics* 2000;136:664-672.
2. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-486.
3. Moran A, Jacobs DR Jr, Steimberg J, Hong C, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin Resistance during puberty. *Diabetes* 1999; 48: 2039-2044.
4. Young-Hyman D, Schlundt DG, Hermann L, Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10 years old overweight / obese African- American children. *Diabetes Care* 2001;24:1359-1364.
5. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C y Carmena R. Cuantificación de insulino resistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clín* 2001;117:530-533.
6. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Diabetes type 2 in children. *Curr Diabetes Report*. 2002;1:20-30.
7. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:172-178.
8. Maffeis C, Moghetii P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:171-176.
9. MacThed W, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
10. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
11. Rosebaum M, Leible R. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphism in body composition and circulating concentration of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1784-1789.
12. Horlick MB, Rosebaum M, Nicolson M, Levine LS,

- Fedun B, Wang J, Pierson RN, JR, Leibel RL. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86:2509-2518.
13. Paoli-Valeri M, Dislipidemia en niños y adolescentes. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1:2-8.
 14. Mahley Robert W, Pepin Judy, Erhan Palaoglu K, Malloy Mary J, Kane Jhon P, Bersot Thomas P. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lip Res* 2000;41:1290-1301.
 15. Monge-Rojas, R. Serum lipids and lipoprotein level in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. *Arc Lat Nutr* 2001;51:236-243.
 16. Greulich W, Pyle SI. Radiographic atlas by skeletal development of the hand and wrist. 2da Edition California: Stanford University Press. 1959.
 17. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatric* 1952;14:432-435.
 18. Allain CC, Poon LS, Chang CSG, Richmod W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1979;20:470-475.
 19. Ter HF, Baarscheer T, Fiolet JWT. Influence of free glycerol on enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1979;20:470-475.
 20. Friedewald W, Levy R, Friederickson D. Estimation of the concentration of the low density protein cholesterol in plasma, without use of preparate ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:449-515.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudensky AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985;28:412-419.
 22. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-147.
 23. Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA. The Modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1644-1650.
 24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique a method for the quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
 25. Molero DM, Uzcategui LR, Gomez RE. Factores de riesgo de Diabetes Mellitus en familiares en primer grado de pacientes diabéticos tipo 2. Consejo de Estudios-Postgrado-ULA. 2001.
 26. Katsuki A, Sumida Y, Gabaza EC, Furuta SM, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis Model Assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patient's with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:362-365.
 27. Bermúdez PV, Cano PC, Medina RM, Bermúdez F, Lemus AM, Núñez PM, Seyfli CH, Rojas J. Homeostasis Model Assessment en pacientes diabéticos Tipo 2. *Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna* 2000;16:163-168.
 28. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatrics Diabetes* 2003;4:119-125.
 29. National Cholesterol Education Program. Report de expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Institute of Health (US). Publication No 91-2732. Bethesda, USA. September 1991.
 30. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-147.
 31. Mendoza S, Nucete H, Zerpa A, Prado E, Somoza B, Morrison J, Gartside P, Glueck Ch. Lipids and lipoproteins in 13-18 year old Venezuelan and American schools children. *Atherosclerosis* 1980; 37:219-229.
 32. Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Kataoka K, Nagata I, Doi K, Arakawa H, Nagasaka S, Tokuyama K, Nakai Y. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1001-1005.
 33. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
 34. Maffei M, Halaas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent. Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155-1161.
 35. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E. Testosterone substitution normalizes elevated leptin serum levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2510-2513.
 36. Saad M, Damani S, Gingerich R. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-584.
 37. Arata-Bellarba G, Villaroel V, Arias A, Briceño M, Lopez V, Maman D, Paoli-Valeri M. Relación entre leptina y hormonas tiroideas en niños sanos y con síndrome de Down. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1: 17-20.

EVENTOS

- X Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo
- V Curso Panamericano de Obesidad “Factores de Riesgo”
12 al 16 de Julio de 2006. Margarita-Venezuela

PREMIOS OTORGADOS POR LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Premio “Dr. Miguel Ruiz Guía”

Podrán optar al mismo aquellos trabajos en área† de la Endocrinología general, clínica o básica; cuyo primer autor sea Miembro Titular o Asociado de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Premio “Dr. Eduardo Coll García”

Podrán optar al mismo aquellos trabajos en el área de la Endocrinología general, clínica o básica; cuyo primer autor sea Médico Residente de un Servicio de Endocrinología de hospitales nacionales.

Premio “Glaxo Smith Kline”

Podrán optar al mismo aquellos trabajos de investigación clínica o básica en el área de Diabetes Mellitus

Premio “Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo”

Podrán optar al mismo los miembros de la SVEM (Titulares o Asociados) al Mejor Artículo de Revisión de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Podrán optar al mismo los residentes de Departamentos de Endocrinología de un Hospital Nacional que hayan publicado un Artículo de Revisión en la Revista de la SVEM.

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 Editor-Director 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 escrito a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. 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.

El resumen en español y en inglés con un máximo de 200 palabras; el artículo original y el caso clínico con subtítulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Incluir palabras clave: de 3 a 10 palabras o frases cortas.

A continuación las secciones del texto: los trabajos de revisión bibliográfica tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, conclusiones y referencias bibliográficas. Las secciones para la presentación de un caso clínico tendrán: introducción, caso clínico, discusión y referencias bibliográficas. El artículo original tendrá: introducción, método, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas y figuras.

Las Referencias bibliográficas, pertinentes y actualizadas serán citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Artículos: apellidos e iniciales 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. Trabajos presentados en conferencias, etc. Ejm. Koeberle F.

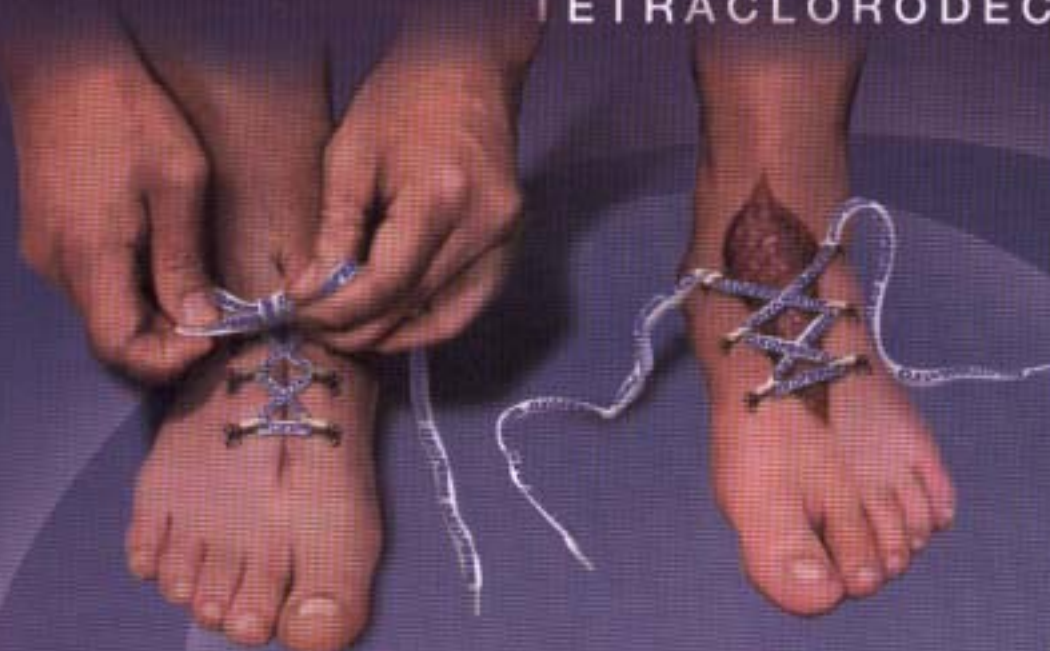
Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. Libros y otras monografías: de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th 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.

Las 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. Las abreviaturas deben definirse 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. Las unidades de medida serán las unidades del Sistema Internacional (SI).



oxoferin®

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_2
- Estimula la fagocitosis
- Genera actividad antibacteriana
- Promueve la cicatrización

OXoferin®

LABORATORIOS VARGAS, S.A.

Es Tetraclorodecaóxido, 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®. **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. **Sobredosisificación:** En casos de sobredosisificación, puede llegar a aparecer una secreción verdosa en la herida, que desaparecerá al reducir la cantidad de OXoferin® aplicada. **Interacciones Medicamentosas:** El OXoferin® no se debe aplicar con otros agentes terapéuticos locales. **Presentación:** Envase de 100 ml. E.F. 25.638. 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. Zentchr Naturforsch 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. Teléf: Master (0212) 409.06.11 / 541.06.77 / 541.08.33

e-mail: mercado.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

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 administrará cuando se sospeche su existencia, embarazo o lactancia. Se debe discontinuar el tratamiento en los pacientes que experimenten aumento o descenso significativo de la presión arterial. **Precauciones:** Evitar en los pacientes con hipertensión arterial adecuadamente controlada, insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, distonías de los músculos y operadores de maquinaria. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO. Pacientes que toman o han tomado recientemente, o que toman, medicamentos que interfieren con la absorción de los nutrientes. **Contraindicaciones:** Síndrome Nervioso Central, epilepsia. Causas orgánicas de obesidad. Niños o adolescentes menores de 12 años. Mujeres de 65 años. **Reacciones Adversas:** **Cardíovasculares:** Hipertensión arterial, taquicardia, vasodilatación. **Sistema Nervioso Central:** sequedad bucal, insomnio, mareos, cefalea. **Gastrointestinales:** pérdida del apetito, estreñimiento, trastornos rectales (agotamiento de hidratación). **Respiratorias:** Sinusitis. **Otras:** reinitis intersticial aguda, glomerulonefritis mesangiocapilar, purpura trombocitopénica. **Interacciones:** Con fármacos que afectan la actividad de la enzima CYP2D6: metoprolol, amitriptilina, duloxetina, mianserina, fenelina, mirtazapina, venlafaxina, desmetilfenetamina (inhibidores de la enzima); aceleran el metabolismo de la sibutramina. Inhibidores de la MAO. Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y dopamina. **Contraindicaciones:** Algunos opiáceos como dextropropriofano, meperidina, pentazocina, fentanilo, etc. **Precauciones:** Descongestivos y antiagregados que contengan efedrina, pseudoefedrina y 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

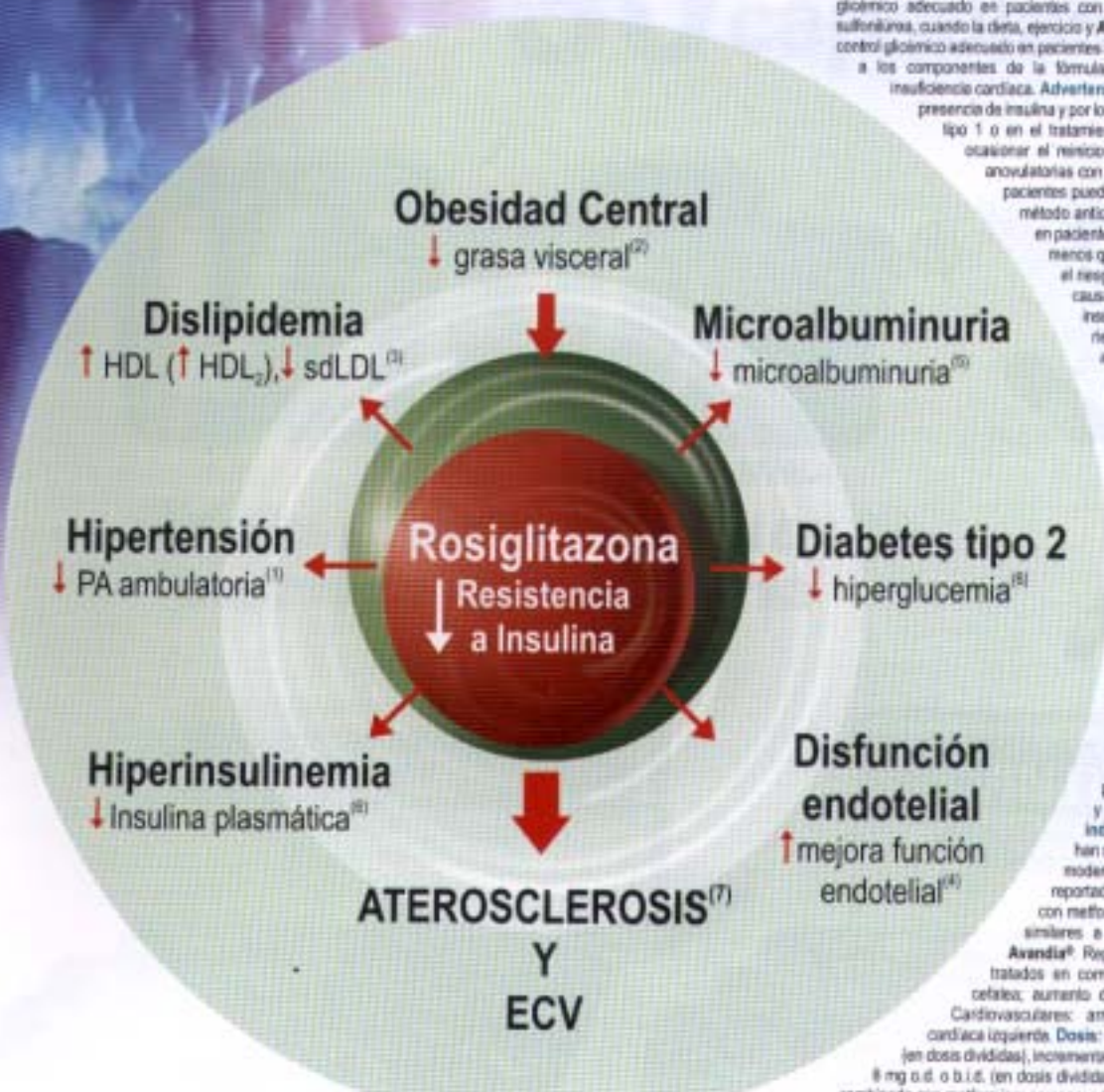

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

Avandia®

rosiglitazona

El primero en su clase

Avandia® Ingrediente activo: Malsato de rosiglitazona. Indicaciones: Como monoterapia, está indicado con dieta y ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con metformina, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o cuando la dieta, ejercicio y metformina, no dan por resultado un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con sulfonilúrea, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o dieta, ejercicio y sulfonilúrea no dan un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2. **Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula. Pacientes con enfermedad hepática actual, insuficiencia cardíaca. **Advertencias y precauciones:** **Avandia®** es activo sólo en presencia de insulina y por lo tanto no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de cetoadicidosis diabética. **Avandia®** puede ocasionar el retiro de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, en consecuencia, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado. **Avandia®** no está indicado en pacientes con estado cardíaco Clase III y IV de la NYHA, a menos que se considere que el beneficio esperado supera el riesgo potencial. Ya que los tiazolidinedionas pueden causar retención de líquido, lo que podría exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes a riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados para signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se han reportado casos de retención hídrica relacionados con expansión de volumen, ocasionados edema. Realizar control periódico de pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas), parámetros hematológicos (hematología, hematocrito), lípidico y evaluación ecocardiográfica una vez al mes en los primeros meses del tratamiento. En pacientes ancianos, casos de antecedentes de enfermedad hepática previa. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en período de lactancia. **Avandia®** no afecta la habilidad para manejar o operar maquinarias. **Interacción con otros productos:** In vitro, los estudios sugieren que la rosiglitazona se metaboliza por el CYP2C8 y en menor extensión por el CYP2C9. Efectos indeseables: Anemia, edema e hipercolesterolemia han sido reportados como eventos adversos de leve a moderados en severidad. Los tipos de efectos adversos reportados cuando **Avandia®** fue usado en combinación con metformina o en combinación con sulfonilúrea, fueron similares a los reportados durante la monoterapia con **Avandia®**. Reportes de anemia fueron mayores en pacientes tratados en combinación con sulfonilúrea. Generales: edema; cefalea; aumento de peso; aumento del apetito; rash; mialgias. Cardiovasculares: arritmia ventricular asintomática; insuficiencia cardíaca izquierda. **Dosis:** Monoterapia: comenzando con 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas de terapia. Terapia combinada con metformina: comenzando con una dosis de 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas de terapia con sulfonilúrea: comenzando la dosis con 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas, si es necesario. **Administración:** Puede tomarse con o sin comida. Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal: ningún ajuste de la dosis en monoterapia. Está contraindicado en la terapia combinada con metformina. Pacientes con insuficiencia hepática: No se debe iniciar la terapia si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad activa del hígado o incremento de los niveles séricos de las transaminasas (ALT > 2.5 veces el límite superior normal), al comienzo de la terapia. Pacientes pediátricos: No se recomienda, ya que no existen datos sobre el uso de **Avandia®** en pacientes menores de 18 años de edad. **Sobredosis:** Existen datos limitados. En el evento de una sobredosis, un apropiado tratamiento debe iniciarse, dictado por el status clínico del paciente. PI 3.4 (resumen) **Presentación:** **Avandia®** tab 4 mg x 14 tab E.F. 31.446, **Avandia®** tab 8 mg x 14 tab E.F. 31.448.



Referencias:

- (1) St. Sutton, Rendell, et al. A Comparison of the Effects of Rosiglitazone and Glitazone on Cardiovascular Function and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, vol 25, num 15, pp 2058-2064, Nov 2002.
- (2) Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. Virtanen KA, Häkkinen K, et al. *Diabetes*, 2003 Feb;52(2):283-90.
- (3) Freed, Poliac, Maravosa et al. Effects of Rosiglitazone Alone and in Combination With Atorvastatin on the Metabolic Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* vol 90, pp 947-952, Nov 2002.
- (4) Vitek, Keen et al. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral site-A controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17, pp 279 - 285, 2003.
- (5) Sakari, Villert et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens*, 17, pp 7-12, 2003.
- (6) Lelloucq, Dale et al. Rosiglitazone Monotherapy is Effective in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* vol 90, num 1, pp 290-295, 2001.
- (7) Effect of Rosiglitazone on Coronary Carotid Intima-Media Thickness Progression in Coronary Artery Disease Patients Without Diabetes Mellitus. Jaggi S, Sirtu, Soltes Kaszoda, et al. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2004;24:1-5.