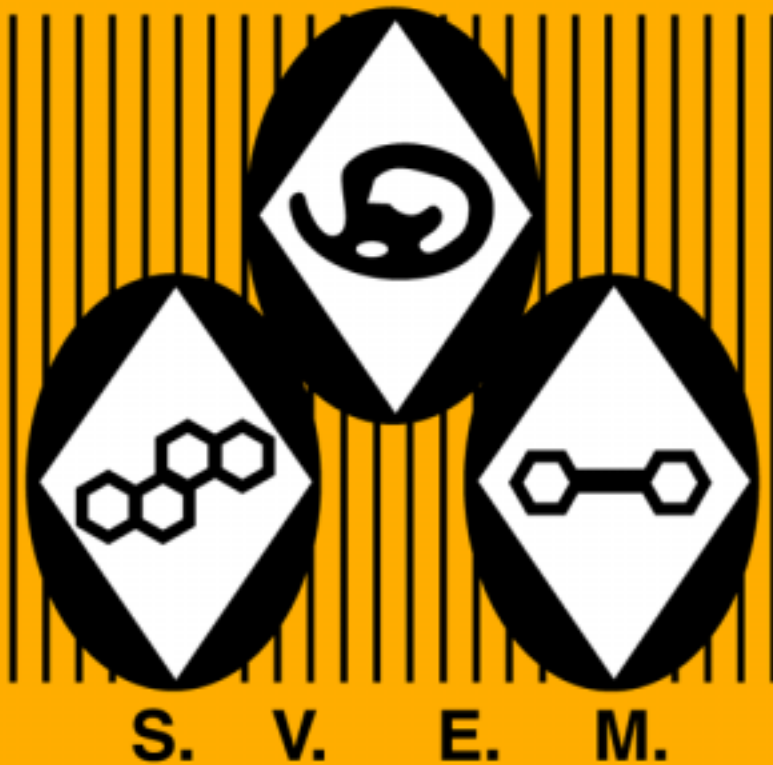
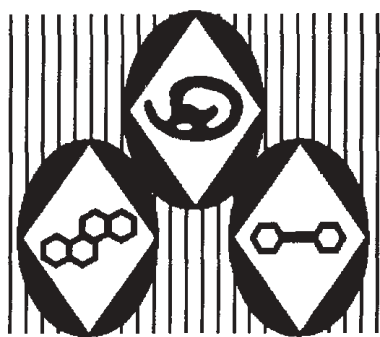


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 4 Número 1: Febrero 2006 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

**SOCIEDAD
VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**

Junta Directiva SVEM

Período 2004-2006

Presidente

Dr. Franklin Ablan Candia

Secretario

Dr. Claudio Urosa

Tesorera

Dra. Ileana Malagola de
Selle

Vocales

Dra. Anabel Mejías

Dr. Mario Briceño

e-mail: svem50@cantv.net
www.svem.org.ve

Dirección:

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

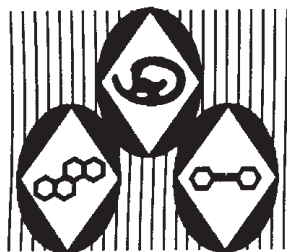
Propósito

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y 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.

Registro: ISSN: 1690-3110.

Depósito legal: pp.200202ME1390

La **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED.



COMITÉ EDITOR

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO 2006 - 2008

Editora-Directora

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

Editora de Producción

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Editoras Asociadas

Dra. Lilia Uzcátegui de S.

Dra. Elsy Velázquez M.

Secretaria

Lic. Vanessa Villarroel

Comité Consultivo

Dr. Juan G. Álvarez (USA)

Dr. Manuel Camejo (Vzla.)

Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)

Dr. Roberto Lanes (Vzla.)

Dr. Javier Regadera (Esp.)

Dr. Francisco Rojas (USA)

Dra. Sonia Tucci (UK)

Editor Emérito

Dr. Jesús A. Osuna C.

Comité de Apoyo

Un representante de cada uno
de los capítulos de la SVEM

Dirección

RVEM, Apartado Postal 522.
Mérida - Venezuela.

Fax: (58 274) 271.0436.

e-mail: rvedeme@gmail.com.

Suscripción

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

Arte Digital:

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

Impresión:

Editorial Venezolana C.A.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen: 4 • Número: 1 • Febrero 2006

Contenido

Editorial

CONOCIMIENTO CIENTÍFICO EN NUESTRO PAÍS. REALIDADES Y RETOS

Jesús Alfonso Osuna C. 2

Revisiones

SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

Mariela Paoli de Valeri, Antonio Pereira 3

FUNCIONES ENDOCRINAS DEL TEJIDO ADIPOSEO

Yamileth Marcano, Jeaneth Torcat, Luisa Ayala, Beatriz Verdi, Carolina Lairer, Merling Maldonado, Josefa de Vegas 15

Resúmenes - Conferencias. Noviembre 2005

MADURACIÓN ÓSEA. EXPERIENCIA VENEZOLANA

Isbelia Espinoza 22

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA

Roberto Lanes 27

EL USO DE ANÁLOGOS DE LHRH CON O SIN HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON BAJA TALLA Y PUBERTAD TEMPRANA

Mauricio Llano García 34

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES INFANTO JUVENIL

Peter Gunczler 36

TRATAMIENTO DEL NIÑO CON TALLA BAJA EN PUBERTAD: ROL DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Nelly Mauras 40

NUEVAS INSULINAS, SENSORES DE GLUCOSA Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

Denis Daneman 43

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES TIPO 2 EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Denis Daneman 45

BENEFICIOS NUTRICIONALES DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO Y DE LA TESTOSTERONA EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

Nelly Mauras 47

SVEM: Informa 51

Instrucciones a los autores 52

Contents

Editorial

SCIENTIFIC KNOWLEDGE IN OUR COUNTRY REALITY AND CHALLENGES

Jesús Alfonso Osuna C. 2

Review

METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS.

Mariela Paoli de Valeri, Antonio Pereira 3

ENDOCRINE FUNCTIONS OF ADIPOSE TISSUE

Yamileth Marcano, Jeaneth Torcat, Luisa Ayala, Beatriz Verdi, Carolina Lairer, Merling Maldonado, Josefa de Vegas 15

Abstracts - Conferences. November 2005

BONE MATURATION. THE VENEZUELAN EXPERIENCE.

Isbelia Espinoza 22

CARDIOVASCULAR RISK IN GROWTH HORMONE DEFICIENCY. CHANGES DETECTED WITH REPLACEMENT THERAPY

Roberto Lanes 27

USE OF LHRH ANALOGS WITH OR WITHOUT GROWTH HORMONE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SHORT STATURE AND EARLY PUBERTY

Mauricio Llano García 34

ALTERATIONS IN LIPID METABOLISM AND OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN TYPE 1 DIABETIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

Peter Gunczler 36

TREATMENT OF THE GROWTH RETARDED CHILD IN PUBERTY: EVOLVING ROLE OF AROMATASE INHIBITORS

Nelly Mauras 40

NEW INSULINS, GLUCOSE SENSORS AND DELIVERY SYSTEMS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Denis Daneman 43

INSULIN RESISTENCE AND TYPE 2 DIABETES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENTS

Denis Daneman 45

GROWTH HORMONE AND TESTOSTERONE TREATMENT: NUTRITIONAL EFFECTS

Nelly Mauras 47

SVEM: Information 51

Instructions to authors 52

CONOCIMIENTO CIENTÍFICO EN NUESTRO PAÍS. REALIDADES Y RETOS. Editorial

Jesús Alfonso Osuna C.

Las publicaciones científicas son esenciales para la divulgación del conocimiento científico; además, ellas constituyen el instrumento mediante el cual los investigadores en las diferentes áreas del saber, someten los resultados de sus observaciones al arbitrio de sus pares. De acuerdo con la International Standard Serial Number/Número Internacional Normalizado de Publicaciones Seriadas (ISSN) en el año 2004, se publicaron en el mundo, 1.158.157 publicaciones periódicas, incluyendo las revistas electrónicas.

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) se publica desde Enero del año 2003, con una frecuencia cuatrimestral, completando en diciembre del 2005, sus primeros tres años de edición consecutiva. Durante este período hemos tratado de cumplir los objetivos para los cuales fue creada y entre ellos cabe destacar que la revista ha sido evaluada y aceptada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología (REVENCYT) y también ha sido seleccionada para ser incluida en la base de datos IMBIOMED. La inclusión de la revista en estos y en otros índices implica elevar el nivel de las publicaciones y obtener una mayor difusión a nivel internacional. Con este primer número del año 2006 se inaugura un nuevo Comité Editor de la RVEM. El éxito está asegurado con quienes han tomado esta responsabilidad.

Las revistas científicas revelan la actividad de los investigadores y la calidad de las instituciones a las cuales ellos pertenecen. Además, se convierten en el arma más eficaz en la búsqueda de recursos financieros para el sustento de nuevos proyectos de investigación. El nivel de impacto de las publicaciones es el instrumento fundamental para ganar jerarquías en el mundo de la ciencia. En nuestro

país y en muchos países latinoamericanos, aún en aquellos con más historia y tradición en desarrollo científico- tecnológico que el nuestro, la historia de las publicaciones científicas está rodeada de mucha incertidumbre. Además de los problemas de tipo financiero, en nuestro caso, la incertidumbre es reforzada por nuestra formación, revelando en muchos casos que la ciencia no forma parte de nuestro patrimonio cultural. Pero hay algo más, las Universidades Nacionales que son los entes con mayor producción de conocimientos y de productos científico-tecnológicos, no reciben los recursos necesarios y suficientes para mantener niveles de excelencia, particularmente en sus programas de postgrado e investigación. Por lo tanto, el sustento de las publicaciones científicas en las diferentes áreas de la medicina, continuará siendo pobre.

En torno al desarrollo científico y tecnológico en Venezuela, algunas realidades estremecen. Por ejemplo, Brasil tiene más de 30 mil doctores activos en ciencias y los Estados Unidos de Norteamérica 780.000, mientras que en Venezuela 1000 aproximadamente, y se estima que al ritmo actual de formación, pasarán 260 años para llegar al número ideal de doctores en ciencias que necesitamos, de acuerdo con los criterios establecidos por la UNESCO.

¿Cómo revertir esta realidad? La fórmula aplicada por los países que emergen como las nuevas potencias económicas, sustentan su desarrollo creando condiciones para estimular la generación de conocimientos: **un número ideal de investigadores sembrados en laboratorios bien dotados, para poder competir en el mundo de la ciencia y en el desarrollo de nuevas tecnologías.**

SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE. Revisión.

Mariela Paoli de Valeri¹, Antonio Pereira²

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Medicina Interna, Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida Venezuela.

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) es una patología que engloba un conjunto de anormalidades metabólicas que se presentan en un individuo, con una base fisiopatológica central que es la resistencia a la insulina, y que conllevan a un marcado incremento de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cada vez más frecuentes en la población general. Los criterios diagnósticos del SM en el adulto están bien establecidos. En este artículo, además de recordar algunas generalidades sobre el SM, se hace una revisión de los estudios realizados en niños y adolescentes, de los diferentes criterios que se han usado para hacer el diagnóstico y de su prevalencia. También se discute el papel central que juega la obesidad, cada vez más frecuente a estas edades, la repercusión que puede tener en la vida adulta y la prevención de su presentación a través de la promoción de salud y modificación del estilo de vida en edad temprana. Se hace una propuesta para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes en nuestro país.

Palabras clave: Síndrome metabólico, niños, adolescentes, resistencia a la insulina, obesidad.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is a condition that includes several metabolic abnormalities, whose pathophysiologic base is the insulin resistance, and lead to a greater risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, diseases every time more prevalent in the general population. The diagnostic criteria of MS in the adult are well established. In this article, in addition to remind some generalities about the MS, a review of the studies in children and adolescents is presented. The diverse definitions of pediatric MS that have been used, the prevalence of MS, the importance of the obesity, every time more common at these ages, the repercussion of MS in the adult life, and finally, the prevention of the syndrome through the promotion in health and modifications in the lifestyle, are reviewed. A proposal to diagnosis MS in children and adolescents in our country is emitted.

Key words: Metabolic Syndrome, children, adolescents, insulin resistance, obesity.

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades metabólicas que se presentan en un individuo, con una base fisiopatológica central que es la resistencia a la insulina, y que conllevan a un marcado incremento de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Desde su descripción inicial por Reaven en 1988, ha recibido varias denominaciones tales como Síndrome X, Síndrome Dismetabólico y Síndrome de Resistencia a la Insulina, sin embargo, la tendencia es a emplear la denominación de Síndrome Metabólico con el objeto de proveer las herramientas diagnósticas para identificar aquellos individuos con riesgo incrementado para enfermedades cardiovasculares, en contraste con el

concepto de Síndrome de Resistencia a la Insulina cuya finalidad es establecer un constructo fisiopatológico para las diferentes alteraciones Clínicas asociadas^{1,2}.

El Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) define el SM como la presencia de 3 o más de las siguientes anormalidades: hipertrigliceridemia, bajas concentraciones del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL), hiperglicemia en ayunas, aumento de la circunferencia de la cintura e hipertensión arterial³. El SM en niños y adolescentes aún no ha sido bien caracterizado, en términos de criterios diagnósticos, prevalencia o implicaciones Clínicas.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina posee muchos efectos fisiológicos, los cuales pueden ser divididos en efectos inmediatos (aquellos que regulan el metabolismo intermediario) y efectos a largo plazo (relacionados con el crecimiento y la proliferación). Estos efectos ocurren debido a que la acción intracelular de esta hormona está mediada por dos vías diferentes: una vía transmite la señal de la insulina a través de la proteína fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3-quinasa) a una serie de proteínas intracelulares lo cual culmina con el incremento del transporte y utilización de la glucosa, así como la regulación de otros aspectos del metabolismo intermediario. Así, la insulina es el regulador central de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, ya que disminuye las concentraciones de glucosa sanguínea por reducir la gluconeogénesis hepática y glucogenolisis y por aumentar la captación de glucosa en el músculo estriado y el tejido adiposo. La insulina también aumenta la síntesis de triglicéridos (Tg) en el hígado y tejido adiposo, disminuye los ácidos grasos libres, incrementa la ruptura de las lipoproteínas circulantes por estimulación de la actividad de la enzima lipoprotein lipasa y suprime la lipólisis, tanto en tejido adiposo como en músculo. La otra vía comprende la activación de la Proteína Kinasa Mitogénica-Activada (MAP-kinasa), la cual incrementa la mitosis, el crecimiento, la proliferación celular y probablemente tenga efectos pro-coagulantes^{4,5} (Fig 1).

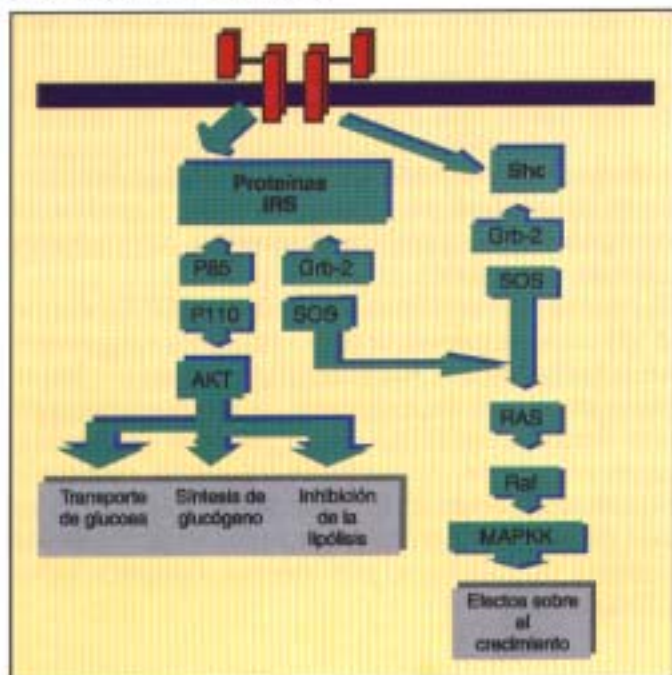


Fig 1: Vías de señalización en la acción de la insulina: sobre el metabolismo intermediario y sobre el crecimiento y la mitosis.

Cualquier defecto molecular en la cascada de señalización de la insulina podría potencialmente causar la resistencia a la insulina vista en el SM y la DM2; este defecto usualmente ocurre después de la unión de la insulina con su receptor de superficie y, selectivamente, afecta la vía de la PI3-quinasa⁴. La resistencia a la insulina puede ser definida como la condición en la cual concentraciones fisiológicas de insulina son incapaces de regular apropiadamente los procesos mencionados en la homeostasis de la glucosa y los lípidos⁶, es decir del metabolismo intermediario (vía de la PI3-quinasa), manteniéndose la actividad mitótica de la vía de la MAP-kinasa. Se produce, en consecuencia, una elevación de la insulina en el plasma tanto en ayunas como postprandial, denominada hiperinsulinemia, con la finalidad de mantener la glicemia dentro de límites normales, pero que causa un aumento de la actividad de la vía de la MAP-kinasa, con consecuencias deletéreas sobre diferentes sistemas del organismo que conllevan efectos pro-aterogénicos como son la proliferación del músculo liso vascular, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, la elevación del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), entre otros⁴.

La resistencia a la acción de la insulina sobre el sistema intermediario y el exceso de actividad mitótica por la hiperinsulinemia, afectan principalmente la adiposidad, los lípidos y las lipoproteínas, la presión arterial y la tolerancia a la glucosa, aspectos que son base para el diagnóstico de SM.

COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Adiposidad - Obesidad

La obesidad es una variable relacionada con el estilo de vida y el sedentarismo; es un factor de riesgo para DM2 y ECV que con frecuencia se asocia a resistencia a la insulina y forma parte del SM. El tejido adiposo visceral ha sido propuesto como el sitio principal de depósito de grasa asociado con consecuencias metabólicas de la obesidad; ha sido implicado como el tejido que inicia la resistencia a la insulina, debido a un incremento en el flujo de ácidos grasos libres (AGL) en el sistema portal y la circulación general que pueden inhibir tanto la captación de glucosa por la célula como el metabolismo glucídico intracelular^{2,6}.

Una adiposidad aumentada está relacionada con niveles desfavorables de factores de riesgo cardiovascular reconocidos; es así como un aumento del índice de masa corporal (IMC > 30 kg/m²) o de la circunferencia abdominal, predisponen al desarrollo

de hipertensión arterial, de elevación de los niveles séricos de colesterol y Tg, de reducción del c-HDL y de hiperglicemia, todos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular^{2,7}.

El tejido adiposo visceral en exceso puede contribuir también con otras causas de riesgo arteriosclerótico como son la producción de factores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno, citoquinas, TNF-alfa, factor VIII, moléculas de adhesión - ICAM-1 y VCAM), protrombóticos (aumento del PAI-1) y fibrinolíticos².

Presión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) forma parte del SM y presenta gran asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina. Los niveles de insulina están significativamente más altos en pacientes con HTA esencial que en normotensos. Más del 50% de los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen resistencia a la insulina, siendo éste el grupo con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular¹. Son múltiples los mecanismos que contribuyen a la HTA y entre ellos, se describe que la hiperinsulinemia produce un aumento en la retención de sodio, un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de la musculatura lisa vascular, efectos que conllevan a vasoconstricción e HTA⁸.

Lípidos y Lipoproteínas

El desorden lipídico característico observado en el SM es la elevación de los Tg, disminución del c-HDL y a menudo, niveles normales del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL), pero más aterogénicas ya que son más pequeñas y densas. Una serie de factores genéticos y ambientales ayudan a determinar el patrón lipídico, sin embargo, los cambios descritos se han asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina. La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se ha atribuido a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo, lo cual produce un aumento en la liberación de AGL, un mayor aporte de AGL al hígado y un aumento en la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en Tg, las cuales, intercambian Tg por ésteres de colesterol con las moléculas de HDL y LDL dando lugar a la aparición de partículas de HDL ricas en Tg, que son degradadas, disminuyendo así sus niveles plasmáticos; por otra parte, las partículas de LDL ricas en Tg son hidrolizadas por la lipasa adherida al endotelio (LPL) generando partículas de LDL pequeñas y densas. Éste perfil lipídico alterado incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{8,9}. La dislipidemia es el componente más

estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y el incremento del riesgo de ECV; en el estudio de Framingham, se evidenció una relación inversamente proporcional entre las lipoproteínas de alta densidad y la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁰.

Tolerancia a la Glucosa

En el estado de resistencia a la insulina se produce un aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis y una disminución en la captación periférica de glucosa, lo que trae como consecuencia la hiperglicemia en ayuno o la intolerancia a la glucosa, que cuando se acompañan de cierta falla en la función de las células beta pancreáticas, se manifiesta como diabetes mellitus (DM). Los hombres en edad media con DM2 tienen el doble del riesgo para ECV en comparación con los no diabéticos, y las mujeres tienen tres veces más riesgo que las no diabéticas⁷. La hiperglicemia forma parte del SM y está relacionada con mayor riesgo cardiovascular. La determinación de los niveles de glucosa en ayunas es la prueba estándar, sin embargo algunos datos sugieren que la glicemia post-carga de glucosa oral proporciona información adicional que puede ayudar en la prevención de la ECV^{2,7}.

Otros Componentes

La hiperglicemia y la hiperinsulinemia están frecuentemente acompañadas por anomalías en factores hemostáticos y marcadores inflamatorios, que no forman parte formal del diagnóstico de SM, pero de cuyo estudio se podrán determinar otros factores de riesgo de ECV. Así, se ha descrito un estado pro-coagulante debido a un incremento del PAI-1, el cual se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa e infarto del miocardio. También se ha reportado una elevación del factor de Von Willebrand, una glicoproteína sintetizada por las células endoteliales requerido para la coagulación normal, cuya función es estabilizar al factor VII y mediar la adhesión plaquetaria a los sitios de injuria vascular; esto puede contribuir al incremento de la enfermedad macrovascular¹¹. El fibrinógeno, una proteína reactiva de fase aguda positiva sintetizada en el hígado en respuesta a los niveles circulantes de interleukina 6 (IL 6), es un marcador de inflamación, así como un indicio de un estado pro-coagulante y se ha encontrado elevada. Por último, hay que mencionar al factor VII, el cual se correlaciona con los niveles de insulina en ayunas. Estos cambios sugieren que el estado pro-coagulante está relacionado con la resistencia a la insulina tanto en hombres como en mujeres⁷.

Como marcador inflamatorio, se ha demostrado una correlación significativa entre los niveles de proteína C reactiva y el SM, encontrando que sus concentraciones se incrementan de manera directamente proporcional a los trastornos metabólicos y además se asocian con el recuento leucocitario y los niveles de fibrinógeno¹².

Patologías Asociadas

En pacientes con SM es frecuente el hallazgo de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ), Adrenarquia Prematura, Hígado Graso no Alcohólico, Asma, Apnea del Sueño y otras patologías donde también se encuentra resistencia a la insulina. Algunas manifestaciones clínicas son típicas y ayudan a sospechar el diagnóstico de SM, como es la hiperqueratosis en piel (acantosis nigricans), el hirsutismo, el crecimiento linear y la maduración esquelética acelerados en el niño y el sobrepeso entre otras¹³.

EPIDEMIOLOGÍA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los criterios diagnósticos del III Programa de Tratamiento (ATP III) del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP) son los más utilizados. Se realiza el diagnóstico de SM cuando están presentes tres de los cinco siguientes criterios: obesidad abdominal, evaluada mediante la circunferencia abdominal: hombres >102 cm y mujeres >88 cm, triglicéridos >150mg/dL, cHDL: hombres <40mg/dL y mujeres <50mg/dL, presión arterial \geq 130/85 mmHg y glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL³. Aunque no forma parte de los criterios de la ATP III, la concentración de insulina en ayunas mayor de 20 mU/L, o un pico de insulina mayor de 150 mU/L durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, o mayor de 70 a las 2 horas post-carga, son indicativos de hiperinsulinemia⁶.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), difieren levemente de los anteriores, en que exige la presencia de resistencia a la insulina o alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos, desde hiperglicemia en ayunas hasta diabetes mellitus, mas dos criterios adicionales donde incluyen hipertensión arterial (>140/90 mmHg), hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), bajo c-HDL (<35 mg/dL en hombres y <39 mg/dL en mujeres), obesidad (IMC >30 Kg/m² o índice cintura cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres) y microalbuminuria¹⁴.

La prevalencia del SM en el adulto varía de acuerdo a los criterios empleados para su diagnóstico. En un metanálisis realizado para comparar su prevalencia

usando dos definiciones diferentes, la propuesta por el ATP III y la de la OMS, que incluyó un total de 8.608 participantes mayores de 20 años de edad, se observó que la frecuencia de SM ajustada por edad fue de 23,9% empleando la definición del ATP III y de 25,1% empleando la definición de la OMS¹⁵; la frecuencia aumentó a 40% en la población mayor de 40 años¹⁶. En Venezuela existen pocos estudios al respecto; Acosta y cols.¹⁷ en el Estado Falcón, en una muestra de 386 personas reportan una frecuencia de SM de 27,7% de acuerdo a los criterios de la ATP III.

ESTUDIOS SOBRE EL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En niños y adolescentes se han usado varios criterios para detectar el SM; el estudio de cohorte de familias de Quebec utilizó las medidas de los pliegues subcutáneos y de presión sanguínea¹⁸, los cuales no son sencillos y no se ajustan a los criterios de la ATP III en el adulto; otros han usado diferentes puntos de corte para los lípidos; otros han usado monitoreo de 24 hs para la presión arterial o medición de grasa corporal en vez de circunferencia de la cintura¹⁹. En un trabajo reciente, Ferranti y cols. 2003²⁰ del Hospital de Niños de Boston estudiaron la prevalencia del SM en adolescentes usando criterios análogos a los de la ATP III. Hicieron diagnóstico de SM ante la presencia de 3 o mas de los siguientes criterios: Tg en ayunas mayores o iguales a 100 mg/dL, que corresponde al punto de corte de la ATP III equivalente en niños (pc 75-85); c-HDL menos de 50 mg/dL (pc 40), excepto en varones de 15 a 19 años en los cuales el punto de corte es de 45 mg/dL; glicemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl; circunferencia de cintura mayor al pc 75 para edad y sexo y presión arterial sistólica mayor al pc 90 para edad, sexo y talla. Así, analizaron los datos de 1960 niños con edades entre 12 y 19 años que participaron en el Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición entre 1988 y 1994 encontrando que el 9,2% presentaron SM (3 anormalidades), el 63,4% de los participantes tenía al menos una anormalidad, el 1,6% tenía 4 anormalidades y ninguno tenía presentes las 5 alteraciones. La frecuencia de SM entre los adolescentes con un IMC mayor al pc 85 para edad y sexo fue de 31,2%, es decir que en sobrepeso y obesidad la frecuencia aumenta a 1 por cada 3 niños. Las alteraciones mas frecuentes fueron el c-HDL bajo, la hipertrigliceridemia y la obesidad central, mientras que la hipertensión fue infrecuente. Esto es similar a los adultos donde la alteración de Tg y c-HDL son las más comunes.

Este mismo grupo de niños había sido previamente analizado por Cook y cols.²¹ usando otros criterios

diagnósticos, menos estrictos, que fueron niveles de Tg de 110 mg/dL, de c-HDL menores de 40 mg/dL y circunferencia abdominal en el pc 90; encontraron una frecuencia de SM de alrededor del 4%, la mitad de la reportada por Ferranti y cols²⁰. Entre los participantes con sobrepeso, la frecuencia de SM fue de 6,8% y entre obesos del 28,7%.

Weiss y cols. 2004²², usaron criterios diferentes, en esta oportunidad examinando el efecto de grados variables de obesidad sobre la prevalencia del SM, así como su relación con resistencia a la insulina y niveles de proteína C reactiva y adiponectina. Usaron una mezcla de los criterios de la ATP III y de la OMS en adultos. Debido a que durante la pubertad y también en las diferentes etnias, se observa una gran variación en la circunferencia de cadera y cintura, aunado a la falta de curvas de valores normales en niños y adolescentes, utilizaron para el diagnóstico de SM el IMC sobre el pc 97 ajustado para edad y sexo, el cual se correlaciona bien con la grasa visceral; la HTA fue definida por encima del pc 95 para edad y sexo, Tg elevados por encima del pc 95, c-HDL por debajo del pc 5 y para el metabolismo de la glucosa usaron la intolerancia a la glucosa, es decir, valores de glicemia mayores de 140 y menores de 200 mg/dL a las dos horas de la carga glucosada, ya que la hiperglicemia en ayunas es rara en niños. Se estudiaron 439 obesos, 31 con sobrepeso y 20 con normopeso, en edades entre 4 y 20 años. Encontraron que los valores de glucosa, insulina, resistencia a la insulina, Tg, proteína C reactiva, IL 6, presión sistólica y prevalencia de intolerancia a la glucosa aumentaron significativamente con el incremento de la obesidad. Se observó una estrecha asociación entre la severidad de la obesidad y la prevalencia del SM, la cual fue de 38,7% en los moderadamente obesos y de 49,7% entre los severamente obesos; no hubo SM entre los sujetos con normopeso y sobrepeso. Estos datos sugieren que el mecanismo fisiopatológico relacionado al SM en adultos ya está operativo desde la niñez. Los autores concluyen en que el SM es más frecuente de lo que se creía antes entre niños y adolescentes y resaltan el hecho de que incrementa directamente con el grado de obesidad, así como cada uno de sus componentes empeora con el incremento de la obesidad. Se muestra, al igual que en adultos, que la resistencia a la insulina en obesos está estrechamente asociada con factores metabólicos adversos; la proteína C reactiva y la IL 6, que son biomarcadores de inflamación y potenciales predictores de ECV, aumentan con el grado de la obesidad, mientras que los niveles de adiponectina, un biomarcador de sensibilidad a la insulina, cuyos bajos niveles se asocian con incre-

mento del riesgo de ECV, disminuyen.

Recientemente, Tresaco y cols. (2005)²³ estudiaron el punto de corte del índice de resistencia insulínica HOMA (Modelo de Determinación Homeostática) para identificar resistencia a la insulina y SM en niños y concluyeron, después de hacer una serie de análisis, que es adecuado usar una cifra cerca de 3. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro medio²⁴.

La asociación entre obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia observada en adultos, también ha sido documentada en niños y adolescentes. Investigadores del Estudio de Corazón de Bogalusa reportaron que niños en edad escolar con sobrepeso, en comparación con los de peso normal, tenían 2,4 a 7,1 veces más probabilidad de tener elevación de Tg, colesterol total (cT) y c-LDL y 12,6 veces más probabilidad de tener hiperinsulinemia²⁵. En un estudio de 122 adolescentes²⁶, los individuos obesos fueron más resistentes a la insulina y tenían un perfil lipídico anormal comparado con sujetos delgados, así, la resistencia a la insulina estuvo significativamente asociada a un perfil lipídico anormal en niños obesos, no en delgados, y la resistencia a la insulina varió directamente con el grado de adiposidad. La frecuencia de hiperinsulinemia en ayunas es alta entre los niños obesos, siendo de 54% en un estudio reciente, mientras que fue de 8% entre los no obesos; igualmente la HTA estuvo presente en el 41% de los obesos y solo en el 5% de los no obesos; mientras que 52% de los niños con obesidad tuvieron dos o más factores de riesgo, en los no obesos, solo el 4% tuvieron más de 1 factor de riesgo²⁷.

El SM tiene un impacto inmediato y no solamente en el futuro riesgo de ECV o DM2, ya que el adolescente con SM tiene una menor capacidad de ejercicio que el adolescente obeso sin SM o el que tiene normopeso²⁸. Además, se ha determinado que la hipertrofia ventricular izquierda, que es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en el adulto, se encuentra asociada a la obesidad y la resistencia a la insulina en el niño y adolescente²⁹. Igualmente se encontró recientemente, en adolescentes, una asociación inversa de la distensibilidad arterial con las medidas de adiposidad, así como con la resistencia a la insulina y el número de componentes presentes del SM³⁰. Es de hacer notar que la pérdida de peso resulta en disminución de la concentración de insulina y mejoría de la sensibilidad a la misma³¹; también se sabe que no solo es importante el grado de obesidad, sino también la distribución de la grasa corporal; así, individuos con grados mayores de adiposidad central

desarrollan el SM mas frecuentemente que aquellos con una distribución periférica de la grasa³².

La obesidad tiene un papel central en el SM. En vista de la actual epidemia de obesidad y la frecuencia de SM en los niños, mas alta de lo que se esperaba, es necesario proporcionar adecuados lineamientos para la definición de SM en pediatría y para el desarrollo de estrategias de descartar y tratamiento^{33,34}. La gran importancia de detectar y diagnosticar el SM radica en que los individuos con el síndrome poseen un riesgo incrementado de mortalidad por ECV, el cual es mayor mientras mas componentes del síndrome estén presentes, ya que cada uno de ellos es un factor de riesgo independiente reconocido para arteriosclerosis. En el estudio de Framingham, la presencia de esta condición sola fue responsable del 25% de la ECV de inicio reciente⁷. Datos actuales obtenidos en población general, con un periodo de seguimiento entre 12 y 16 años, sugieren que el SM y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad global y el riesgo relativo de ECV es de 4,1 y 5,1 respectivamente^{35,36}.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular en el niño y joven dejan huella en el adulto. El 30% de la obesidad del adulto comienza en la edad infantil³⁷ y además con peores consecuencias que la de inicio en el adulto, como lo demuestra el seguimiento de 57 años a niños de 7 años de edad, donde se demostró el doble de la mortalidad por todas las causas y por enfermedad coronaria isquémica en aquellos que tenían un IMC mayor al percentil 75 cuando niños³⁸. De igual manera, la obesidad en el niño predice el desarrollo de SM en el adulto. La presencia de factores de riesgo relacionados al SM se ha visto que persiste del niño hasta el adulto⁴⁰. Chen y cols.⁴¹, del Bogalusa Heart Study demostraron en niños, que la constelación de variables del SM en bajos niveles se asoció con menor riesgo cardiovascular en el adulto. El estudio incluyó 1474 individuos que fueron examinados para factores de riesgo cardiovascular cuando niños, entre 4 y 17 años, y de nuevo cuando adultos, entre 19 y 41 años de edad, en Bogalusa, Luisiana, durante 1982 a 2003, con un promedio de seguimiento de 15,8 años. Las variables investigadas fueron el IMC, la presión arterial sistólica, la relación cT/c-HDL y la resistencia a la insulina por HOMA y se tomaron como bajos niveles cuando estuvieron por debajo del pc 25. Encontraron que el 9% de los niños presentaron 3 o mas variables de riesgo bajos y se asociaron con una mas baja prevalencia de SM cuando adultos (4,6 vs 12,9% p=0,005), independientemente de los antecedentes de historia familiar de enfermedad cardiaca coronaria, HTA y DM2, así como con un valor promedio mas bajo del

espesor de la íntima y media de la carótida, como medida de aterosclerosis; se observó la tendencia significativa estadísticamente a disminuir este espesor en la medida que mas variables se encontraban en los percentiles mas bajos cuando niños. La frecuencia de SM ya en la edad adulta fue de 12,1% siguiendo los lineamientos de la ATP III. Los autores refieren que estos resultados demuestran que la presencia de valores favorables en estas variables de riesgo también dejan huella y persisten cuando adultos; el hecho de que es independiente de la historia familiar de infarto del miocardio, HTA y DM2 subraya la importancia y repercusión del estilo de vida en edades tempranas para el riesgo cardiovascular en el adulto. Se muestra la ventaja de no tener componentes del SM en el niño sobre el engrosamiento de la pared de la carótida en el adulto y el estudio da evidencia adicional para la asociación entre múltiples factores de riesgo en el niño y la futura aterosclerosis. Se refuerza el beneficio de la promoción de salud y modificación del estilo de vida en edad temprana con el objeto de mantener un perfil de bajo riesgo.

No hay que esperar la edad adulta para intervenir. El grupo de estudio de Bogalusa⁴², demostró en 1998 la asociación entre múltiples factores de riesgo cardiovascular y la arteriosclerosis en niños y adultos jóvenes; factores de riesgo conocidos como el IMC elevado, la hipertensión sistólica, la elevación de Tg y de c-LDL, estuvieron fuertemente asociados con la extensión de las lesiones en la aorta y las coronarias, determinadas por autopsia en 93 sujetos de 2 a 39 años de edad, quienes murieron por trauma; además, a mayor número de factores de riesgo presentes en la persona, mayor progresión de las lesiones, lo cual apoya el concepto de que múltiples factores de riesgo tienen un efecto sinérgico sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria en la edad media y tardía de la vida. Todo esto justifica la búsqueda e intervención de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la gente joven como medida preventiva. Está bien establecido que los factores de riesgo cardiovascular en el niño definen y son predictivos del futuro riesgo cardiovascular del individuo⁴³.

Considerando la anterior, mientras se definen los criterios internacionales para el diagnóstico del SM en la edad infantil y, con el objeto de detectar y tratar tempranamente los niños de alto riesgo, se proponen unos criterios basados en nuestras propias referencias y en los estudios ya descritos; así, se podría considerar que un niño o adolescente venezolano presenta SM cuando cumple tres de los siguientes cinco criterios: obesidad determinada por un IMC

mayor al pc 97 para su edad y sexo; Tg plasmáticos ≥ 110 mg/dL y c-HDL < 40 mg/dL, de acuerdo a los criterios recomendados por Cook y cols.²¹; HTA cuando la cifras tensionales se encuentran sobre el pc 97 para su edad y sexo y algún grado de anormalidad en la tolerancia a la glucosa, sea hiperglicemia de ayuno (> 100 mg/dL) o intolerancia a la glucosa (glicemia > 140 pero < 200 mg/dL 2 horas post-carga de glucosa), siguiendo los lineamientos internacionales.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

La promoción en salud desde la edad infantil, tanto a nivel poblacional como individual, es el primer paso para evitar siquiera que se presenten los factores de riesgo para SM; el estilo de vida y el ejercicio son básicos para lograr este objetivo. La prevención en la adquisición de estos factores de riesgo, en comparación con la dificultad de tratarlos posteriormente en el adulto, justifica los programas de prevención de ECV desde la infancia. El siguiente reto es identificar y corregir los factores de riesgo tan tempranamente como sea posible. Finalmente, es importante la prevención y tratamiento temprano del niño con SM, el cual representa, en relación al metabolismo de la glucosa, un estadio intermedio en la progresión de una hiperglicemia de ayuno o una intolerancia a la glucosa hacia la DM2 manifiesta, además del riesgo de ECV de cada uno de sus otros componentes^{2,44}.

Estilo de Vida y Ejercicio

Los cambios en el estilo de vida y el ejercicio deben ser la indicación inicial, tanto en personas a riesgo de presentar el SM, de manera preventiva, como en personas que ya tienen el SM, para evitar la progresión hacia una ECV o DM2. Son riesgos de presentar SM la presencia de antecedentes familiares de DM2, de obesidad, de HTA, de dislipidemia, de ECV, así como la presencia en el individuo de alguno de los componentes del SM, principalmente la obesidad. Igualmente, es aconsejable evitar otros factores de riesgo como son el cigarrillo y el sedentarismo. Los años de infancia proporcionan una única oportunidad para promover la salud cardiovascular. Es importante educar y aconsejar a los padres para que personalmente adopten y practiquen un estilo de vida saludable en casa, especialmente con respecto a la dieta, la actividad física y evitar el cigarrillo. De esta manera, los padres se vuelven modelos positivos para sus niños e individualmente mejoran su salud cardiovascular⁴⁵.

El esquema de Promoción de Salud Cardiovascular

Integrada en el Niño⁴⁵ ofrece una serie de lineamientos sobre la prevención de ECV desde la niñez, ya que enfatiza la adquisición y mantenimiento de conductas saludables desde temprana edad; estas son:

- Desde la primera visita, el pediatra debe tomar la información sobre los factores de riesgo del niño. Explicar los peligros de ser fumador pasivo y estimular a los padres que dejen de fumar.
- La introducción de la alimentación debe ser dirigida hacia una dieta saludable; desde un comienzo enfatizar la importancia de la leche completa, poca sal, pocas grasas animales y colesterol e incluir una variedad de vegetales, frutas y granos. Evitar el consumo de bebidas carbonatadas. Se quiere que el niño adquiera gusto por alimentos saludables.
- Es necesaria la identificación temprana del niño que tiende al sobrepeso para iniciar los pasos de prevención primaria. Debe hacerse un seguimiento especial cuando existe el antecedente de padres obesos, diabéticos o con SM.
- Se debe estimular la actividad física. En un principio los padres deben servir como modelos y que el niño asocie la actividad física con diversión para que le tome gusto. Posteriormente esta actividad se debe afianzar. Varios estudios indican que los patrones de actividad física establecidos en el niño persisten hasta la vida adulta.
- Desde los 3 años de edad se debe registrar la tensión arterial (TA), la cual debe ser interpretada en relación a la edad, peso y talla (pc). Es HTA cuando se encuentran las cifras de TA sistólica o diastólica sobre el pc 97 en tres oportunidades y deben investigarse causas secundarias de HTA. Si está sobre el pc 90, es un alerta.
- Entre los 2 y 6 años se debe realizar determinación de Ct, así como lipidograma a los padres, si no se lo han realizado, para descartar este factor de riesgo. Aunque esté normal, se debe repetir en la adolescencia ya que el perfil lipídico obtenido a esta edad es más predictivo de los valores en el adulto que los previos.
- En consultas sucesivas y de acuerdo a la edad del niño se debe insistir en la necesidad de mantener actividad física, mantener el peso ideal y evitar el cigarrillo como medidas de protección cardiovascular, sobre todo si hay antecedente familiar.

La promoción de salud cardiovascular relacionada al cuidado pediátrico regular tiene el potencial de reducir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica tanto a nivel individual en el niño como a la larga, a

nivel poblacional. Muchas veces es necesario un equipo multidisciplinario, incluyendo pediatra, enfermera, nutricionista. También es necesario involucrar la promoción de salud en las escuelas, ya que es el sitio ideal para que los niños adquieran conocimientos acerca de los riesgos sobre la salud y aprendan las habilidades necesarias para reducir esos riesgos. Las escuelas constituyen un sistema especialmente efectivo y eficiente para promover educación en salud a los niños⁴⁵.

Bautista-Castano en el 2004⁴⁶ hacen una evaluación de la efectividad de las intervenciones buscando la prevención de la obesidad en el niño mediante un metanálisis de 14 estudios en los últimos 10 años; concluyen que la educación nutricional y la promoción de la actividad física junto con cambios de conducta, disminución de las actividades sedentarias y la colaboración de la familia son los factores determinantes en la prevención de la obesidad en el niño. El Kiel Obesity Prevention Study (KOPS)⁴⁷ evaluó 1640 niños entre 5 y 7 años de edad, antes y después de 1 año de intervención combinada escuela-familia y mostró mejoría en las conductas con respecto a la salud, así como beneficio en diferentes medidas antropométricas en los niños de las escuelas intervenidas en comparación con las no intervenidas. Ellos consideran que son resultados promisorios.

Se debe mencionar que en el estudio de intervención del Diabetes Prevention Program (DPP)⁴⁸, realizado en 3234 personas no diabéticas pero con intolerancia a la glucosa, el cambio en estilo de vida, principalmente dado por alimentación baja en calorías y grasas y 150 minutos de actividad física a la semana, mostraron, en un seguimiento promedio de 2,8 años, una reducción en la incidencia de diabetes del 58%, en comparación con el grupo sin intervención. Esta reducción fue mayor a la observada en el grupo que recibió metformina y enfatiza la importancia de estos cambios en el SM.

En el manejo del SM es esencial el cambio en el estilo de vida y es muy similar a las medidas aplicadas en la terapia de la obesidad y se debe enfatizar que la intervención dietética apropiada y la modificación de conductas son ambos pre-requisitos para el éxito a largo plazo de cualquier tratamiento con medicamentos. La reducción en la ingesta energética y el aumento del gasto energético ciertamente reducirán el peso corporal, mejorarán la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el perfil de riesgo cardiovascular⁶.

Uso de Medicamentos

Las recomendaciones actuales en el tratamiento del

SM se basan en la corrección de los componentes del mismo y/o de la alteración de base, es decir la resistencia a la insulina. La mayoría de los estudios con medicamentos se han realizado en personas adultas y algunos en adolescentes; durante la edad infantil se debe insistir en los cambios de estilo de vida.

Obesidad: si los cambios de alimentación y ejercicio, luego de un período prudencial de unos tres a seis meses no ejercen su efecto, en adolescentes y adultos se pueden usar algunos agentes farmacológicos disponibles para tratar la obesidad, los cuales hoy día son de dos tipos: un supresor del apetito (Sibutramina) o un inhibidor de la absorción intestinal de grasa (Orlistat). La pérdida de peso que se logra con estos medicamentos es modesta, de un 5 a 10% del peso inicial y siempre se deben acompañar con cambios en la alimentación. En casos de obesidad severa (IMC > 40 kg/m²) se puede considerar la terapia quirúrgica².

Hipertensión Arterial: se pueden utilizar cualquiera de los antihipertensivos disponibles con el objeto de normalizar las cifras tensionales. En los niños, el objetivo es reducir la TA por debajo del pc 90 para su edad y sexo y la mayoría de los autores prefieren dar terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con antagonistas de la angiotensina II o con inhibidores de los canales de calcio¹⁹.

Dislipidemia: si los cambios de alimentación y ejercicio no son suficientes, se pueden indicar medicamentos hipolipemiantes, sobre todo en aquellos jóvenes con antecedente familiar de enfermedad arterial coronaria prematura y c-LDL >160 mg/dL⁵⁰. El SM puede ser considerado un equivalente de presencia de enfermedad arterial coronaria, como es la DM2, por lo que se deben lograr niveles de c-LDL menores de 100 mg/dL, para lo cual usualmente es necesario el uso de estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Según los lineamientos del ATP III, normalizar los niveles de c-LDL debe ser el objetivo principal cuando los triglicéridos son menores de 500 mg/dl. Las estatinas han mostrado ser muy efectivas en disminuir los niveles de Ct y c-LDL en adultos y en niños⁵¹, así como en reducir la mortalidad por ECV⁵². El uso de estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia severa se ha evaluado en varios estudios cortos, no mayores de 24 meses, principalmente con lovastatina⁵³, pravastatina⁵⁴ y simvastatina⁵⁵. Todos ellos han resultado en disminución significativa del Ct y del c-LDL y en algunos, elevación del c-HDL⁵⁵, con pocos efectos colaterales como náuseas, vómito, dolor abdominal y elevación transitoria de transaminasas y creatin-

fosfoquinasa. Además, no parece afectarse el crecimiento ni el desarrollo sexual⁵³. A pesar de ello, hay acuerdo en que como en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, la terapia farmacológica puede ser necesaria durante décadas, mientras no haya estudios de seguridad a largo plazo, es prudente reservar las estatinas para casos de adolescentes con hipercolesterolemia severa, donde la dieta, los cambios en el estilo de vida y las resinas de intercambio, no sean efectivas y que además tengan una fuerte historia familiar de ECV⁵³. Por otro lado, varios estudios han demostrado que mejorando los niveles de Tg y de c-HDL con medicamentos como gemfibrozil, se mejora más el riesgo cardiovascular que usando solo estatinas^{2,56}.

Hiperglicemia y Resistencia a la Insulina: el uso de medicamentos sensibilizantes de insulina, o que mejoran la resistencia a la insulina pueden ser considerados como una terapia temprana en el SM, si la dieta y el ejercicio no son efectivos. Uno de los medicamentos más usados es la metformina, una biguanida, que disminuye la secreción hepática de glucosa mediante la supresión de la gluconeogénesis hepática inducida por el glucagón, aumenta el depósito de glucosa en los tejidos periféricos, aumenta la captación y utilización muscular de glucosa y en animales de experimentación, mejora el metabolismo de los ácidos grasos y ayuda a corregir la alteración en la secreción de la insulina por la célula beta⁵⁷. Se usa desde hace años en el tratamiento de la DM2 y ha mostrado efectividad en el SOPQ, entidad que cursa con resistencia a la insulina. En el estudio DPP⁴⁸, ya mencionado, la metformina (850 mg BID) redujo en un 31% la incidencia de diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa, en comparación con el grupo sin intervención.

La tolerabilidad y eficacia de la metformina en el tratamiento de pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 ha sido demostrada en estudios placebo controlados y randomizados⁵⁸. También ha sido probado en adolescentes obesos no diabéticos pero con hiperinsulinemia en ayunas e historia familiar de DM2; fue un grupo de 29 adolescentes de 12 a 19 años, todos con IMC >30 kg/m², insulina en ayunas >15 uU/mL y familiares en primero o segundo grado de DM2; todos tenían glicemia en ayunas <110 mg% y Hb A1c <6%; recibieron 500 mg BID de metformina por 6 meses observándose disminución significativa del IMC y de la glucosa e insulina sérica en ayunas en comparación con el placebo⁵⁹. La importancia del estudio radica en que la detección y terapia temprana de adolescentes obesos con historia familiar de DM2 puede interrumpir el ciclo de ganancia de peso e

insulino-resistencia que lleva a intolerancia a la glucosa en el adulto. A través de su habilidad para reducir la glicemia e insulinemia en ayunas y a moderar la ganancia de peso, la metformina puede complementar el efecto de la dieta y ejercicio y reducir el riesgo de DM2 en pacientes seleccionados. Otros estudios han mostrado también que la metformina mejora el perfil lipídico y los niveles de leptina, por lo que se considera efectivo en reducir la resistencia a la insulina y mejorar las complicaciones metabólicas del SM en los adolescentes⁶.

Las tiazolidinedionas (Pioglitazona y Rosiglitazona) son una nueva clase de agentes farmacológicos que mejoran directamente la resistencia a la insulina, desarrollados para el tratamiento de la DM2, sintetizadas originalmente como drogas hipolipemiantes que demostraron de manera inesperada capacidad para reducir la glicemia mediante la sensibilización a la acción de la insulina. Son ligandos con alta afinidad para los receptores nucleares PPAR γ (receptor del peroxisoma activado por proliferación γ)⁶⁰. El tratamiento con tiazolidinedionas en pacientes con o sin DM2 durante tres a seis meses incrementa la captación de glucosa estimulada por insulina en los tejidos periféricos, incrementa la sensibilidad hepática a la insulina (expresada en la capacidad de la insulina de inhibir la gluconeogénesis) y la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo (reducción de las concentraciones séricas de ácidos grasos libres), aunque de manera paradójica, estos efectos beneficiosos se acompañan de aumento de peso por incremento del tejido adiposo subcutáneo⁶¹. Las tiazolidinedionas han demostrado reducir las cifras tensionales en pacientes con DM2 e hipertensión arterial, en pacientes diabéticos no hipertensos, en obesos sin diabetes mellitus, e hipertensos no diabéticos⁶². Sus efectos sobre los lípidos y lipoproteínas son controversiales⁶³. Estos medicamentos al parecer mejoran la sensibilidad a la insulina y las manifestaciones del síndrome, sin embargo hasta los momentos no hay estudios en niños y adolescentes y apenas algunos en adultos con SM⁶.

CONCLUSIÓN

En vista de la epidemia de obesidad en niños y adolescentes, es de vital importancia establecer lineamientos para la definición del SM en pediatría y para el desarrollo de estrategias de descartar y de tratamiento. Los criterios propuestos para el diagnóstico de SM en nuestro medio son un comienzo para la discusión y futuro acuerdo al respecto. Conociendo que los factores de riesgo car-

diovascular en el niño definen y son predictivos del futuro riesgo cardiovascular, son muy importantes las acciones a tomar desde la edad infantil, siendo clave la enseñanza de buenas prácticas de alimentación y de ejercicio como la manera de promover la salud infantil y de mantener un perfil de bajo riesgo para SM, con todos sus componentes, así como para DM2 y ECV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
2. Doelle G. The clinical picture of metabolic síndrome. An update on this complex of conditions and risk factors. *Postgrad Med* 2004;116:30-38.
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-2497.
4. Sivitz W. Understanding insulin resistance: What are the clinical implications? *Postgrad Med* 2004;116:41-8.
5. Lebovitz H. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 135-146.
6. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies. *Pediatric Drugs* 2003;5:291-299.
7. Wilson P. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:467-481.
8. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003;107:1448-1453.
9. Assmann G, Nofer J, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 377-392.
10. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RO, Kalonsdia S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986;256:2385-2387.
11. Grundy S, Brewer H, Cleeman J. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
12. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkyonen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as a part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42- 47.
13. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
14. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002 Nov;28:364-76.
15. Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
16. Kereiakos D, Willerson J. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation*. 2003;108:1552-1553.
17. Acosta A, Chiesa M, Reyes M, Chirino H, Giannone A, Guanipa W, Oberto L, Yanes A. Prevalencia de diabetes mellitas tipo 2 y síndrome metabólico en una muestra poblacional del estado Falcón, Venezuela. *Memorias IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo* 2004: pág 49.
18. Katzmarzyk P, Perusse L, Malina R. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Québec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:190-195.
19. Chu N, Rimm E, Wang D. Relationship between anthropometric variables and lipids levels among school children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:66-72.
20. Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the Third National and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-2497.
21. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
22. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
23. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic Model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic síndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-388.
24. Gómez-Pérez R, Mendoza F, Osuna J, Villarroel V, Zepa Y, Tortolero I, Arata-Bellabarba G. Homa_{ii}, Quicki y leptina en adolescentes deportistas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:30-35
25. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-1182.
26. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini A. Relationship between insulin resistance and abnormal

- lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995;126:608-615.
27. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000;159:91-94.
 28. Torok K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:966-70.
 29. Urbina E, Gidding S, Bao W, Elhasabany A, Berenson G. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999; 138:122-127.
 30. Whincup P, Deanfield J. Childhood obesity and cardiovascular disease: the challenge ahead. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:432-433.
 31. Rocchini A, Katch V, Schork A. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987;10:267-273.
 32. Kissebah A, Krakower G. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
 33. Cruz M, Shaibi G, Weigensberg M, Spruijt-Metz D, Ball G, Goran M. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr* 2005;25:435-468.
 34. Bloomgarden Z. Second World Congress on the insulin resistance syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care* 2005;28:1821-1830.
 35. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-453.
 36. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen M, Goop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 37. Whitaker R, Wright J, Pepe M, Seidel K, Dietz W. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
 38. Gunnell D, Frankel S, Nanchahal K, Peters T, Davey-Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boy Orr Cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-1118.
 39. Vanhala M, Vanhala P, Keinanen-Kiukaanniemi M, Kumpusalo E, Takala J. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:656-659.
 40. Bao W, Srinivasan S, Wattigney W, Berenson G. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1842-1847.
 41. Chen W, Srinivasan S, Shengxu L, Jihua X, Berenson G. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:138-143.
 42. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
 43. Berenson G. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002;90 (Suppl.):3L-7L.
 44. Berenson G for the Bogalusa Heart Study. Obesity—a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2005;8:234-241.
 45. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-160.
 46. Bautista-Castano I, Doreste J, Serra-Majem L. Effectiveness of interventions in the prevention of childhood obesity. *Eur J Epidemiol* 2004;19:617-622.
 47. Muller M, Asbeck I, Mast M, Langnase K, Grund A. Prevention of obesity—more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 1:S66-S74.
 48. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-402.
 49. Simonetti G, Fossali E, Ramelli G, Bianchetti M. Childhood hypertension: current medical management. *Rev Med Suisse* 2005;1:1307-1310.
 50. Holmes K, Kwiterovich P. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:445-456.
 51. Duplaga B. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 1999;33:1224-1227.
 52. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 53. Stein E, Illingworth D, Kwiterovich P, Liacouras C, Siimes M, Jacobson M, Brewster T, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp R, DuJovne C, Williams C, Isaacsohn J, Jacobsen C,

- Laskarzewski P, Ames S, Gormley G. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;281:137-144.
54. Knipscheer H, Boelen C, Kastelein J, van Diermen D, Groenemeijer B, van den Ende A, Buller H, Bakker H. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-871.
55. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron J, Deslypere J, Harvengt C, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992;339:1488.
56. Rubins H, Robins S, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999;34:410-418.
57. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000;49:735-740.
58. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res* 2002;57Suppl 1:34-39.
59. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:1-7.
60. Wilson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliwer SA, Lehmann JM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor α agonism and the anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 1996;39:665-668.
61. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, Mahankali S, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:2210-2219.
62. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
63. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-11.

FUNCIONES ENDOCRINAS DEL TEJIDO ADIPOSO. Revisión

Yamileth Marcano, Jeaneth Torcat, Luisa Ayala, Beatriz Verdi, Carolina Lairret, Merling Maldonado, Josefa de Vegas.

Departamento de Nutrición y Dietética del Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

RESUMEN

El tejido adiposo se considera en la actualidad como un órgano con función endocrina, capaz de secretar diversas sustancias que están relacionadas directamente en la aparición de la obesidad. Es la principal reserva energética del organismo y su unidad funcional es el adipocito. Se distinguen dos tipos de tejido adiposo, el blanco y el pardo o marrón; el primero, es donde tiene lugar su función endocrina y se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo, dividido en dos compartimientos: subcutáneo y visceral. Entre el grupo de sustancias secretadas por el tejido adiposo se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal: leptina y adiponectina; en el sistema inmune: factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 y 6; en la función vascular: angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; en el desarrollo de la resistencia a la insulina: resistina. El conocimiento de estas sustancias abre una nueva ventana para la explicación de la génesis de la obesidad y para la efectividad en la búsqueda del tratamiento futuro.

Palabras Clave: Tejido adiposo, órgano endocrino, obesidad.

ABSTRACT

Adipose tissue has been considered as an endocrine organ which is able to secreting several peptides directly involved with obesity. Adipose tissue is also the main body energetic storage and its functional unit is the adipocyte. Two types of adipose tissue are known: white and brown adipose tissue; the first one has an endocrine function and it is widely spread in whole body including two compartments: subcutaneous and visceral. Peptides secreted by adipose tissue are involved in different systems: body weight regulation: leptin, adiponectin; immune system: alpha tumour necrosis factor, interleukin 1 and 6; vascular function: angiotensin and plasminogen activator inhibitor-1; and insulin resistance pathogenesis: resistin. The knowledge of these substances open a new door for understanding of obesity and its treatment.

Key Words: Adipose tissue, endocrine organ, obesity.

En los últimos años la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, con aumento del riesgo de comorbilidades en la población mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) "La Obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, a un nivel tal que deteriora la salud"¹. Diversos estudios² han demostrado que el tejido adiposo no es un tejido metabólicamente inactivo, como inicialmente se consideró, ya que posee la capacidad de actuar como un órgano endocrino mediante la secreción de diferentes sustancias que actúan modulando los depósitos de grasas lo cual explicaría de forma metabólica la génesis de la obesidad.

En el 2002, Prins³ concluyó que es evidente que la función endocrina del adipocito influye directamente

sobre otros sistemas orgánicos, incluyendo el cerebro, hígado y músculo esquelético. Según Kershaw y Flier⁴, el tejido adiposo no solo responde a señales aferentes de los sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central sino que también expresa y secreta factores con función endocrina importante. Por tal razón, se hace necesario el conocimiento del tejido adiposo en su forma estructural, metabólica y endocrina, estudiándose algunas de las sustancias u hormonas secretadas por el mismo.

TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es donde el organismo guarda su principal reserva energética⁵. Se encuentra distribuido en distintos sitios del organismo. Estos

Artículo recibido en: Noviembre 2005. Aceptado para publicación en: Enero 2006.

Dirigir correspondencia a: Lic. Yamileth Marcano: Centro Médico de Caracas: Av. Eraso, Plaza Estanque, Edif. Principal Centro Médico de Caracas, Piso 2, Departamento de Nutrición y Dietética. Tlf. 0212 555 9288. lelitaym@hotmail.com

depósitos se encuentran a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal. Además, se distinguen dos grandes tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón. Ambos no presentan diferencias únicas y exclusivamente en cuanto a coloración, sino también en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El balance entre las áreas blancas y pardas puede verse modificado en respuesta a distintos factores tales como el frío, el calor, la obesidad, la edad, entre otros⁶. Este tejido tiene la capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, y de movilizarla cuando el organismo requiere energía; para esto contiene todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis⁵.

El adipocito representa la unidad básica del tejido adiposo, constituyendo entre uno y dos tercios del mismo^{6,7}. El resto del tejido está formado por células sanguíneas, endoteliales y precursores de los adipocitos con distintos grados de diferenciación, fundamentalmente fibroblastos, aunque también aparecen preadipocitos, células mesenquimales probablemente diferenciadas y células grasas muy pequeñas⁶. El adipocito tiene su origen a partir de células precursoras o preadipocitos, las cuales, bajo el estímulo de numerosas hormonas, citoquinas, factores de crecimiento y nutrientes, inician un proceso de diferenciación morfológica y funcional hasta convertirse en un adipocito maduro, lo que se conoce como adipogénesis, proceso que está presente durante toda la vida^{7,8}.

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño y la formación de nuevos adipocitos, siendo la base para la clasificación de obesidad por hipertrofia e hiperplasia⁹. La obesidad hipertrófica es la propia del adulto, se caracteriza por una gran cantidad de grasa en los adipocitos sin aumento en el número de células. Estos individuos tienden a ser delgados o a mantener su peso promedio hasta los 30-40 años de edad, momento en el que empiezan los cambios de composición corporal (existe aumento del peso y disminución de la masa magra). Esta se puede asociar con un desequilibrio entre la ingesta calórica y su utilización¹⁰. La etapa de la vida en la que las mujeres tienden a aumentar de peso va de los 40 a los 50 años, que corresponde a la época del climaterio y de la menopausia, debido a cambios hormonales, retienen más agua, acumulan más grasa y se vuelven más sedentarias¹⁰.

La obesidad hiperplásica corresponde a una forma clínica de larga duración en la que el número de adipocitos es mayor, así como la cantidad de grasa

que contienen. Estos individuos tienden a ser obesos desde niños y a tener una ganancia importante de peso durante la adolescencia¹⁰. El número de células grasas aumenta más rápidamente durante la infancia mayor y pubertad, pero pueden incrementar durante la vida adulta; este aumento puede llegar a ser de 3 a 5 veces más de lo normal ($40 - 60 \times 10^9$ células en la vida adulta) cuando existe obesidad en la niñez o adolescencia. Un aumento del número total de células grasas se presenta usualmente en individuos que están en 75% por encima de su peso deseable¹¹. El tamaño de los adipocitos puede ser reducido después de una restricción calórica, pero no hay evidencias de que puedan existir pérdidas completas de adipocitos formados⁸.

DIFERENCIAS METABÓLICAS ENTRE TEJIDO ADIPOSO PARDO Y BLANCO

El tejido adiposo pardo fue descrito por primera vez por Galés en 1670. Se plantea que este tejido participa en la regulación del metabolismo y en la termogénesis, siendo abundante en los animales que hibernan, aunque también se ha descrito en no hibernantes, como el hombre, principalmente en la etapa neonatal, en lactantes y niños. En los humanos disminuye marcadamente después de las 8 semanas de vida, aunque sigue habiendo cantidades pequeñas en todas las categorías de edad (en el adulto supone un 1% de la masa corporal). Estos restos se ubican principalmente en sitios centrales e internos distribuidos de manera que el calor que genera caliente la sangre que va a los órganos vitales; se encuentra en la región axilar, subescapular, interescapular, intercostal, cervical, e inguinal.^{11,12} Se caracteriza por poseer adipocitos multiloculares (su citoplasma contiene muchas gotas de lípido) y una gran cantidad de mitocondrias, que le dan su aspecto pardo junto a una alta capacidad oxidativa, necesaria para la disipación energética (termogénesis)^{6,7}.

La formación del tejido adiposo blanco se acentúa a partir del tercer trimestre del embarazo. La expansión del mismo tiene lugar rápidamente desde el primer año de vida y su desarrollo es un proceso continuo a lo largo de la vida. Este tejido está formado por adipocitos uniloculares (cada célula de grasa contiene una sola gota grande de aceite) que contienen mitocondrias⁶. La principal función de este tejido es controlar la ingesta de energía y la distribución de la misma a otros tejidos en los períodos catabólicos⁶. No solo responde a hormonas, sino que también las produce y secreta⁵. Posee una gran capacidad de almacenamiento de triglicéridos⁷.

En 1947, Jean Vague¹³ menciona, por primera vez, la posibilidad de que los riesgos de salud, atribuibles a

la obesidad, pudieran estar en relación con los depósitos regionales de grasa corporal, sobre todo, en relación a la grasa que se dispone en la parte superior del tronco⁸. El tejido adiposo se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo, pudiéndose dividir en dos grandes compartimientos, subcutáneo y visceral⁷.

Los depósitos subcutáneos de grasa abdominal están ubicados inmediatamente por debajo de la piel regional y comprenden alrededor del 80% de la grasa corporal total^{7,8}. En el segmento inferior corporal todos los depósitos son subcutáneos; los dos principales sitios de acumulación son las regiones femorales y glúteas⁸.

La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones, estos depósitos representan cerca del 20% del total de la grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer⁸. Una de las características más sobresalientes del tejido adiposo visceral es su sensibilidad a estímulos lipolíticos y su relativa insensibilidad a señales antilipolíticas, que determinan secreciones tónicas de ácidos grasos libres hacia la circulación portal, estableciendo así, el primer paso en una serie de eventos que terminan con la generación de resistencia a la insulina⁸.

El cuerpo humano acumula grasa bajo dos formatos: *ginecoide*, más común entre mujeres, consiste en la acumulación de grasa periférica y femoroglútea (cuerpo en forma de pera), y *androide* que la concentran en la cintura y abdomen (cuerpo en forma de manzana). La segunda ocurre con mucha mayor frecuencia entre los varones, asociándose con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas¹⁰. Resulta de gran interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal; así, el índice cintura-cadera (C/C) es aceptado como un buen indicador de la obesidad central y, aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, se han propuesto como valores delimitadores del riesgo > 1 en los hombre y > 0,85 en las mujeres. Estudios epidemiológicos trasversales de diferentes comunidades autónomas españolas sitúan valor de riesgo para C/C en > 1 para los hombre y > 0,90 para las mujeres^{7,14}. En algunos trabajos se ha observado que el riesgo de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los hombres a partir de una circunferencia de la cintura ≥ 120 cm y en la mujeres ≥ 80 cm¹⁴.

FUNCIÓN SECRETORA

Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del adipocito como órgano secretor de ciertos péptidos u hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina. En este grupo de sustancias secretadas se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en el sistema inmune (factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6), en la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y en el desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina), entre otras⁶.

Leptina

Fue descubierta en 1994 por el grupo de Friedman y ha sido descrita como una hormona peptídica que contiene 167 aminoácidos y se produce casi exclusivamente en el tejido adiposo^{3,15}. La leptina es secretada por el adipocito y sintetizada por el gen *ob* o gen *lep* que se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo blanco, aunque también se ha demostrado su producción en otros tejidos como el fondo del estómago, el músculo esquelético y la placenta¹⁶. Además de su función para la regulación del apetito, es importante en la estimulación del gasto energético, en la maduración sexual, fertilidad, hematopoyesis y en la actividad del eje hipotálamo – hipófisis – gónadas¹⁷. La leptina actúa como una señal "adipostática" negativa, frenando el apetito a través de una acción hipotalámica sobre los neuropéptidos cerebrales orexigénicos y aumentando la producción o los niveles de los neuropéptidos que inhiben la ingesta; de esta manera ejercen un papel importante sobre el metabolismo de los lípidos^{9,18,19}.

La insulina fue la primera señal implicada en la regulación del peso. Cuando se descubrió la leptina o proteína *ob* ("leptos" = delgado), fue reconocida como candidato a la segunda señal de adiposidad, aunque por su importancia es actualmente la primera. Su carencia en el ratón leptin-deficiente (*ob/ob*) conduce a hiperfagia, obesidad, diabetes e infertilidad. Ambas hormonas circulan en el plasma en cantidades proporcionales a la masa grasa, tienen receptores en SNC y se expresan también en tejidos periféricos, incluyendo pulmones, riñones, hígado, páncreas, glándulas adrenales, ovarios, sistema hematopoyético y músculos esquelético¹⁰. La secreción de leptina sigue un ritmo circadiano, con un patrón organizado de pulsaciones, 32 pulsos al día de 3 minutos de duración. La vida media de la leptina es de $24 \pm 4,4$ minutos¹⁰. Los niveles circulantes de leptina se relacionan estrechamente con la cantidad de tejido adiposo, con el índice de

masa corporal y el porcentaje de grasa^{15,19}. Por lo tanto, los individuos obesos tienen altas concentraciones de leptina en plasma¹⁷; éste aumento se ha asociado con una resistencia a la leptina, posiblemente como resultado de una reacción en el transporte de leptina hacia el cerebro¹⁹. La producción de leptina es mayor en los depósitos subcutáneos que en los viscerales. El ayuno prolongado disminuye de manera sustantiva los niveles de leptina, en tanto que la alimentación los aumenta.

Adiponectina

La adiponectina fue caracterizada como forma independiente en los años 1995 y 1996.⁴ También denominada adipoQ, Acrp30, apM1 y GBP28, es una hormona de 244 aminoácidos, considerada como una de las adipocitoquinas más abundantemente secretadas por el adipocito – sus concentraciones plasmáticas fluctúan en humanos entre 5 – 30 mg/ml – pudiendo funcionar, hidroxilada y glucosilada¹⁷. Se han identificado dos receptores diferentes de adiponectina: el receptor adipoR1, que se expresa especialmente en el músculo y el adipoR2, que se expresa primordialmente en hígado¹. Se ha demostrado que la adiponectina posee propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias (sobre los componentes celulares de la pared vascular) e insulinosensibilizantes, ya que es capaz de reducir la producción hepática de glucosa, estimular la beta-oxidación de ácidos grasos (a través de la regulación de la producción o de la actividad de las proteínas asociadas al metabolismo de los triglicéridos)¹⁶, incrementar la fosforilación del receptor de insulina e inhibir la expresión de LDL en los macrófagos y la proliferación de células musculares lisas en la pared arterial¹⁹.

Estudios en humanos señalan que las concentraciones plasmáticas de adiponectina son dos a tres veces mayores en mujeres y, en comparación con sujetos sanos, éstas se encuentran disminuidas en una serie de patologías que constituyen el síndrome metabólico, tales como obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, correlacionándose inversamente con el grado de resistencia a la insulina.¹⁴ La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) aumentan la síntesis de adiponectina en el tejido adiposo blanco¹⁶. Se ha establecido que existe una correlación negativa entre la obesidad y la adiponectina circulante, observándose niveles plasmáticos disminuidos en individuos obesos y aumento en la pérdida de peso¹⁶. La disminución en sus concentraciones está asociada con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia;

además, se ha reportado que pacientes con diabetes tipo 2 y con lipodistrofia generalizada que muestran una marcada depleción del tejido adiposo (como es el caso de las pacientes anoréxicas) presentan de igual forma una disminución en los niveles de adiponectina circulante^{16,20}.

Citoquinas (FNT α , IL-1, IL-6)

Las citoquinas son polipéptidos solubles en agua que se creía eran producidos únicamente por las células del sistema inmune, donde tienen efectos de citólisis, quimiotaxis y estimulación del sistema inmune. Actualmente se sabe que las citoquinas también se producen en diversos tejidos incluyendo el tejido adiposo, donde tienen un papel importante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, participan en la regulación del balance energético del organismo y se ha sugerido una acción paracrina o autocrina en el propio tejido^{5,6}.

Factor de Necrosis Tumoral (FNT α): Es una citoquina que además de ser producida normalmente por los macrófagos en estados de inflamación crónica y en procesos malignos; también es sintetizada por el tejido adiposo y muscular^{5,7}. Sus efectos biológicos incluyen anorexia, disminución de peso corporal, inducción de saciedad, y reducción del tejido adiposo mediante la estimulación de la lipólisis e inhibición de la expresión de lipoproteína lipasa y GLUT4 (elementos claves para la acumulación de lípidos); por tanto, los niveles del FNT α en el tejido adiposo están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos grasos^{5,15}.

Interleuquina-1 (IL-1) e Interleuquina-6 (IL-6): Son citoquinas proinflamatorias sintetizadas por adipocitos, células endoteliales, macrófagos y linfocitos activados; sus concentraciones se correlacionan positivamente con la obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina^{4,7}. Estimulan la lipólisis e inhiben la esterificación, favoreciendo la liberación de ácidos grasos y disminuyendo los depósitos de triglicéridos, lo que se suma a sus acciones para disminuir de peso⁷. También, inhiben la adipogénesis y disminuyen la secreción de adiponectina⁴. El tejido adiposo aporta normalmente, en condiciones no inflamatorias, alrededor de un tercio de las concentraciones plasmáticas circulantes de IL-6, siendo éstas proporcionales al grado de adiposidad e IMC y, por lo tanto, elevadas en la obesidad, disminuyendo con la pérdida de peso⁷. La secreción y expresión de IL-6 es 2 a 3 veces mayor en el tejido visceral en relación con el tejido subcutáneo. En el SNC los niveles de IL-6 se correlacionan negativamente con la masa grasa en humanos, sugiriendo deficiencia de IL-6 central en la obesidad¹⁰. La síntesis de IL-6 es

estimulada principalmente por FNT α y catecolaminas e inhibida por glucocorticoides, mientras que la insulina no la modifica⁷. Se ha reportado que la IL-6 tiene múltiples efectos en diversos tejidos, donde actúa junto con IL-1 como pirógeno endógeno, estimulando la termogénesis⁵.

Resistina

Hormona adipocitaria de 114 aminoácidos, conocida también como FIZZ3 (found in inflammatory zone), descrita por Steppan y cols en el 2001²¹. Se le denominó resistina, por inducir resistencia a la insulina en roedores normales cuando se les administraba exógenamente y disminuirla en modelos de obesidad animal cuando se la neutralizaba con anticuerpos o agonistas del PPAR (receptores nucleares en la célula adiposa)⁷. Es un péptido secretado específicamente por los adipocitos, muy abundante en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el pardo. La expresión de su gen es inducida durante la diferenciación de los adipocitos. Se ha encontrado que circula en el suero del ratón donde el gen se expresa como un ARNm de 750 residuos aproximadamente²². Tiene una acción paracrina, junto al FNT α , atenuando los efectos anabólicos de la insulina, pero con mecanismos de acción todavía sujetos a controversia, dado los resultados contradictorios en las escasas investigaciones realizadas⁹. La administración de un anticuerpo antiresistina a ratones con obesidad inducida por la dieta, mejora los niveles sanguíneos de glucosa e insulina⁹. Algunos estudios²¹ demuestran que los niveles séricos de resistina estaban aumentados en estados de resistencia a la insulina, sin embargo, otros²¹ detectaron niveles bajos de ARNm de resistina en tejido adiposo, mientras que los delgados tienen niveles indetectables. Algunos estudios²³ muestran correlación con el índice HOMA, pero no hay correlación con el índice de masa corporal²⁴.

Visfatina

Fue identificada por Fukuhara y cols²⁵, es una molécula que se expresa en la grasa visceral en más altos niveles que en la grasa subcutánea. Se denominó visfatina por su abundancia en el tejido visceral y resultó que ya había sido identificada como un factor de crecimiento para células B tempranas llamado factor aumentador de colonias de células pre B (FACCB). Los niveles séricos de visfatina aumentan paralelamente con la cantidad de grasa visceral pero no con la subcutánea, tanto en humanos como en ratones²⁶. En ratones, con la inyección de visfatina recombinante, se ha observado una disminución en la concentración de glucosa plasmática similar a la inducida por la inyección de

insulina, sugiriendo que la visfatina puede ser una molécula mimética de la insulina. En estos ratones, la suplementación crónica de visfatina resulta en una ligera reducción de la concentración plasmática de glucosa y en una disminución de los niveles de insulina²⁶.

La visfatina, como la insulina, estimula la utilización de glucosa por los adipocitos y las células musculares y suprime la liberación de glucosa por los hepatocitos. Fukuhara y cols²⁵, demostraron que la visfatina se une a un receptor insulínico pero no compete con la insulina, proponiendo que las dos proteínas se unen en sitios diferentes. Sin embargo, en estudios con ratones, se ha demostrado que existen diferencias importantes entre la visfatina y la insulina, ya que se ha observado que los niveles de visfatina no se modifican significativamente durante el ayuno o la alimentación, mientras que los niveles de insulina plasmática aumentan con la alimentación y disminuyen en el ayuno²⁶.

El descubrimiento de la visfatina puede ser una nueva luz en la homeostasis de la glucosa, los lípidos y en otros aspectos relacionados con la insulina. La relación potencial entre ésta y el síndrome metabólico amerita investigaciones posteriores ya que sus niveles plasmáticos aumentan en proporción a la acumulación de grasa visceral²⁵. La expresión de esta proteína está regulada en la inflamación y en la sepsis, y puede inhibir la apoptosis de los neutrófilos, implicando otras funciones más que sus efectos miméticos de la insulina¹⁸.

Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)

Es una proteína que se sintetiza principalmente en el hepatocito y las células endoteliales, aunque en menor cantidad también la producen los adipocitos, las plaquetas y las células musculares lisas⁵. Tiene como función la regulación del sistema fibrinolítico impidiendo el paso de plasminógeno a plasmina, principal enzima implicada en la destrucción del trombo, mediante la inhibición del activador tisular del plasminógeno⁷. Su concentración en plasma se correlaciona con el tejido adiposo visceral, siendo mayor en este que en el tejido adiposo subcutáneo^{3,4}. Los niveles circulantes del PAI-1 están incrementados en la obesidad presentando una fuerte correlación con la insulinemia, hipertrigliceridemia e índice de masa corporal. Estos altos niveles producen un desequilibrio hacia un estado procoagulante por alterar la fibrinólisis, lo que eleva de manera importante el riesgo cardiovascular y por lo que se considera un factor de riesgo para accidente cerebrovascular, infarto y muerte súbita⁷. Se ha observado que existe una disminución de su concentración con la reducción de peso por pérdida de masa grasa.

Pacientes diabéticos normopeso no muestran elevación en los niveles sericos de PAI-1⁵.

La insulina, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante b son los principales inductores de la síntesis del PAI-1 en el tejido adiposo⁵. El FNTa, IL-1B son los que estimulan su secreción y también contribuyen a la elevación de su concentración; mientras que fármacos como glucocorticoides y tiazolidinediona lo disminuyen^{5,7}. Estudios recientes realizados por Ma et al²⁷, señalan que el PAI-1 pudiera estar involucrado en la regulación del peso corporal y por tanto contribuir al desarrollo de la obesidad, según se extrae de los experimentos genéticos realizados en ratones carentes de esta proteína, que experimentan resistencia a la obesidad inducida por una dieta alta en grasa, posiblemente por un incremento en su metabolismo basal en comparación al grupo control⁷.

Angiotensinógeno

Se sintetiza principalmente en el hígado, aunque su ARNm se encuentra en otros tejidos, incluyendo el tejido adiposo, siendo éste el segundo productor; la expresión de los receptores de angiotensinógeno es mayor en el tejido visceral en comparación con el subcutáneo⁴. En el tejido adiposo, la concentración disminuye durante el ayuno y aumenta durante la alimentación, de igual forma se pueden encontrar concentraciones elevadas en sangre de pacientes obesos^{5,28}. Además, parece jugar un papel importante en la retención de sodio y en el incremento de la presión arterial mediado por los nervios renales²⁹. El angiotensinógeno es el sustrato de la renina, la cual lo convierte en angiotensina I, el precursor de angiotensina II, quien aumenta la lipogénesis e influye en la diferenciación del adipocito.^{5,10} Todos los componentes del sistema renina – angiotensina se expresan en el tejido adiposo^{17,28}. Diversos estudios en ratones han demostrado que la carencia de angiotensina por el no funcionamiento del gen para angiotensinógeno origina hipotensión arterial con la homeostasis del sodio alterada, resistencia a la ganancia de peso inducida por la dieta y adipocitos hipotróficos, sugiriendo que la angiotensina II, actúa como un factor trófico para el desarrollo del tejido adiposo⁷.

CONCLUSIONES

Numerosos estudios demuestran que el tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo. El descubrimiento de la leptina, en el año 1994, ha marcado la pauta para el estudio de la función endocrina del tejido adiposo y durante los últimos años se han descubierto numerosos péptidos más. Su importancia radica en la secreción de ciertos

péptidos u hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina, que intervienen en la regulación del peso corporal, en el sistema inmune, en la función vascular, y en el desarrollo de la resistencia a la insulina, entre otras, siendo éstos una ventana para el futuro tratamiento del obeso, ya que la secreción de dichos péptidos se relaciona proporcionalmente con un incremento del tejido adiposo, de aquí, deriva el desarrollo de ciertas comorbilidades en la aparición de la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendivil CO, Sierra ID. Avances en Obesidad. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2004; 52: 270-286.
2. Mohamed-Ali V, Pinkney J, Coppack S. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes 1998; 22:1145-58.
3. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16: 639-651.
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an Endocrine Organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.
5. González M, Bastidas BE, Ruiz B, Godínez S, Panduro A. Funciones Endocrinas de la Célula Adiposa. Rev Endocrinol Nutr 2002; 10: 140-146.
6. Moreno MJ, Martínez JA. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. Anales Sis San Navarra 2002; 25: 29S-39S.
7. Valenzuela A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. Rev Esp Obes 2004; 2: 327-350.
8. Godínez SA, Marmolejo GE, Márquez E, Siordia JJ, Baeza R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. Rev Endocrinol Nutr 2002; 10: 121-127.
9. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. An Esp Pediatr 2002; 56: 1S-11S.
10. Chiprut R, Castellanos A, Sánchez C, Martínez D, Cortez ME, Chiprut R, Del Conde P. La Obesidad en el Siglo XXI Avances en la etiopatogenia y tratamiento. Gad Méd Méx 2001; 137: 323-331.
11. Bray GA. An Approach to the Classification and Evaluation of Obesity. In: Brodoff BN, Björntorp P. Obesity. J.B. Lippincott Company. Pennsylvania 1992: 294-308.
12. Vidal N, Tirapequi S, Torche M, Urquieta K, Lanzarini E. Hibernoma. Presentación de dos casos clínicos. Rev Chil Cir 2004; 56: 279-282.
13. Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesity. Presse Medicale 1947; 30:339-340.
14. Sociedad española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2000; 115: 587-597.
15. Malacara JM. Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista?. Rev

- Endocrinol Nutr 2004; 12: 188-198.
16. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525.
 17. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-195.
 18. Gimeno RE, Klamon LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005, 5: 1-7.
 19. Villaseñor A. El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10: 135-139.
 20. Tagami T, Satoh N, Usui T, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H. Adiponectin in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1833-1837.
 21. Steppan C, Bailey S, Bhat S, Brown E, Banerjee R, Wright C, Patel H, Ahima R, Lazar M. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.
 22. Lozano O. Adipocitoquinas. *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10: 147-150.
 23. Silha J, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba B, Murphy L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlation with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:331-5.
 24. Zamora D, Chávez NC, Méndez N. Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Med Sur, México* 2004; 11: 149-159.
 25. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaoka S, Hiramoto R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science* 2005; 307: 426-439.
 26. Hug C, Lodish H. Visfatin: A New Adipokine. *Science* 2005; 307: 366-367.
 27. Ma L, Mao S, Taylor K, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown N, Swift L, McGuinness O, Wasserman D, Vaughan D, and Fogo A. Prevention of Obesity and Insulin Resistance in Mice Lacking Plasminogen Activator Inhibitor 1. *Diabetes* 2004; 53: 336-46.
 28. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *TEM* 2000; 11: 327-332.
 29. Cano C, Espinosa R, Toiber D. Mecanismos neurohormonales, cardiovasculares y renales en la hipertensión arterial del obeso. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002; 47: 29-32.

MADURACIÓN ÓSEA. EXPERIENCIA VENEZOLANA

Dra. Isbelia Espinoza

Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA). Caracas. Venezuela.

El crecimiento y la maduración de un individuo, es el resultado de la interrelación que existe entre su potencial genético y la influencia ambiental; esta última va a modular positiva o negativamente este proceso y permitirá que se exprese adecuadamente o no (1). Como consecuencia de la relación genético-ambiental se encuentran diferencias importantes en el crecimiento y la maduración: los varones en promedio son más altos y más pesados que las niñas, los niños que crecen en ambientes favorables desarrollan al máximo su potencial, en contraposición a los de estratos bajos, quienes carecen de los medios necesarios que les permitan desarrollarse no solo en lo biológico, sino también en lo social y cultural. Igualmente el crecimiento y la maduración son diferentes si se vive en la ciudad o en el medio rural. Dentro de los factores ambientales se señalan especialmente a la altitud, el clima, los factores culturales y las migraciones; en nuestro medio los más importantes son la estratificación social y la alimentación (2). Dentro de los aspectos fundamentales del crecimiento se señalan como los más importantes, el ritmo o "tempo" de maduración, la canalización y la predictibilidad (3-4). En relación al primero se ha determinado que en las poblaciones normales existen niños de crecimiento lento llamados maduradores tardíos, otros de crecimiento promedio y niños de crecimiento rápido, llamados maduradores tempranos (5-6). Estos tres tipos de maduración se reflejan en las gráficas de crecimiento dinámico con diferencias significativas en la edad de inicio del brote puberal en talla, edad de máxima velocidad y finalización del crecimiento (7-9). En las gráficas de distancia, el ritmo o "tempo" de crecimiento presenta características importantes en relación a la canalización; los(as) maduradores(as) tardíos(as) crecen a un ritmo más lento, en su seguimiento se evidencia que a lo largo del tiempo se descanalizan hacia percentiles inferiores, en donde permanecen por varios años y luego se re canalizan hacia su percentil original. En los(as) maduradores(as) tempranos(as) ocurre lo contrario, una descanalización hacia percentiles superiores y luego una re canalización como consecuencia de la disminución de su velocidad de crecimiento (5,10-13). Estos conceptos son importantes, ya que

llevando el seguimiento de un niño a adolescente, bien sea en gráficas de distancia y preferiblemente de velocidad, aún en etapas tempranas de la vida se pueden identificar patrones de maduración. El tercer aspecto fundamental del crecimiento es la predictibilidad, se puede decir que el crecimiento es predecible dentro de ciertos rangos y que está condicionada al seguimiento que se le haga al niño, al potencial genético de sus padres y a su maduración; esta la podemos caracterizar utilizando los llamados indicadores de maduración, dentro de los cuales la edad ósea es el más importantes ya que la verdadera edad biológica de un individuo durante su crecimiento sólo se puede conocer evaluando su maduración ósea (14). Resulta del análisis de una radiografía de muñeca y mano izquierda, es útil para indicar si el niño o adolescente presenta adelanto o retardo en su maduración y una de sus aplicaciones más importantes es la predicción de la talla adulta, que junto a la talla del paciente evaluado y el potencial genético en talla de sus padres, permiten caracterizar las variantes normales del crecimiento y diferenciarlas de las verdaderamente patológicas (11, 14).

La edad ósea se estima del análisis de los cambios o transformaciones secuenciales que ocurren en las epífisis de los huesos largos y los huesos del carpo durante el crecimiento; debido al ritmo o "tempo" de maduración, la edad y el modelaje del esqueleto progresa en fases con diferentes grados de intensidad (15). Se fundamenta en el reconocimiento de "indicadores de maduración" que varían según el hueso estudiado; en el momento del nacimiento, en una Rx de muñeca y mano sólo son visibles las diáfisis, a medida que avanza la edad, se visualizan las epífisis, las cuales adquieren una serie de características que indican su grado de maduración y el cartílago va desapareciendo, independientemente de la edad cronológica, hasta que el hueso alcanza la forma adulta (16-18).

Para evaluar la maduración ósea se utilizan varios métodos; el más conocido en la práctica Clínica es el Método de Greulich y Pyle, el cual consiste en la comparación de una Rx de muñeca y mano en estudio con una serie de estándares diferentes por edad y sexo (19). El METODO TWII, realizado por

Tanner y Whitehouse en población inglesa, considera por separado la maduración de los huesos largos, de los huesos del carpo y los 20 huesos en conjunto (16-17); en el año 2001 este autor publica el método TW3, el cual presenta diferencias en los percentiles de maduración, la EDO y la predicción de talla adulta (18). El método FELS, propuesto por Roche y colaboradores utilizando la muestra del Estudio FELS y cuya metodología es una combinación del Greulich y Pyle y el TW2 (20). En vista de que la mano y muñeca del recién nacido se caracteriza por la ausencia de núcleos epifisarios, es necesario utilizar otros métodos de estudio; entre ellos se mencionan el RWT, el Método de Vincent-Hugon, el método propuesto por Nicoletti y el de Sánchez-Hernández-Sobradillo (21-24).

MADURACIÓN ÓSEA DEL VENEZOLANO

En Venezuela, en la década de los 80 se realizaron dos Estudios de Crecimiento y Desarrollo, uno de corte transversal el "Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela (ENCDH), el cual tuvo como finalidad establecer patrones de crecimiento y de maduración física de los niños, niñas y adolescentes venezolanos, evaluando la influencia que sobre ellos tienen muy especialmente la nutrición y las condiciones socioeconómicas y ambientales (25); y otro, longitudinal en niños de estratos altos "Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas (ELAMC) (26). En estos estudios se encontraron las diferencias señaladas por las leyes biológicas: por sexo, por estrato social y por área urbana/rural.

Uno de los resultados más importantes de estas investigaciones fue el de señalar que los venezolanos y venezolanas, especialmente durante la etapa de la pubertad, muestran grandes diferencias cuando se les compara con las referencias utilizadas internacionalmente: son más pequeños, más livianos, tienen menos músculo, más grasa central y son de maduración temprana; los eventos puberales en talla y peso, el inicio del desarrollo sexual y la edad de la menarquia ocurren a edades más tempranas que las referencias norteamericanas e inglesas (8-9, 26-31). Por lo tanto estas diferencias en el ritmo o "tempo" de crecimiento y maduración que caracterizan a los venezolanos, limitan el uso de las mismas para evaluar la maduración del venezolano (30,32-42).

En relación a la maduración ósea se encontró que las niñas venezolanas resultaron con una EDO más adelantada que los varones; los venezolanos de estratos sociales altos (ESE I, II y III) según el método Graffar Méndez-Castellano (2) y los del área urbana tienen una maduración ósea más adelantada que los

de los ESE bajos (IV y V) y los del medio rural. Se encontraron diferencias importantes con los patrones de referencia internacional (17,19), altamente significativas en la maduración de los huesos largos (RUS), la cual resultó especialmente más adelantada que en los británicos; y un retardo en la maduración de los huesos del carpo, que parecía ser la expresión de una característica particular de la población venezolana, ya que también se había señalado en los niños y jóvenes de estratos altos del ELAMC (26, 31, 40). Sin embargo, en diversos estudios se ha discutido la representatividad del carpo en la edad ósea, debido a que su maduración presenta gran variabilidad (43-44), encontrándose que sólo es importante en forma significativa entre los 7 y los 13 años en los varones y entre 4 y los 10 años en las niñas (44). La diferencia en la maduración entre los huesos largos y el carpo puede ser debida a que este último no participa en la tendencia secular de la maduración de los primeros; dicha tendencia secular es aceptada universalmente como un indicativo de diferencias en maduración entre distintas poblaciones (18). El comportamiento en la maduración ósea de los niños, niñas y adolescentes venezolanos es similar al publicado por otros investigadores en el ámbito internacional en los últimos años (45-51).

METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ATLAS DE MADURACIÓN ÓSEA DEL VENEZOLANO

La muestra inicial fue de 8.456Rx del ENCDH y 1.478 Rx del ELAMC. "La metodología estadística para el diseño de la muestra se realizó tomando en consideración las variables e indicadores emparentados de manera directa con la maduración ósea; en tal sentido, esta fue ampliada mediante la incorporación de otras medidas de crecimiento, maduración biológica y estado nutricional. Para cada grupo de edad y sexo se estudiaron, mediante un Análisis de Componentes Principales (52), las características más importantes desde el punto de vista de crecimiento y maduración. Posteriormente se conformaron, mediante técnicas de Clasificación Automática a partir de coordenadas factoriales, grupos homogéneos en cuanto a maduración biológica, y éstos se analizaron para determinar el más parecido al promedio. En cada grupo promedio se determinaron los individuos más próximos al centro de media del grupo, el cual representa al individuo promedio, por lo general considerado "individuo ideal" (53) se conformaron tres grupos de individuos: Grupo A (niños o adolescentes que clasificaron entre los percentiles 25 y 75 incluido),

Grupo B (>p10 - <p25; >p75 - <p90) y Grupo C (ELAMC con las mismas características)ó.

Se revisaron las 4.200 radiografías de muñeca y mano izquierda de los sujetos seleccionados por el Departamento de Estadística de Fundacredesa, resultando de buena calidad para la elaboración del Atlas: 419 varones y 322 niñas; en vista de que en el ENCDH no existía muestra de recién nacidos, se seleccionaron 22 radiografías del Proyecto Piloto Carabobo (54). Esta muestra fue tomada con la misma metodología utilizada en el ENCDH, y para la selección de este grupo de edad se respetaron los criterios biológicos establecidos previamente para los otros dos proyectos. Las radiografías seleccionadas por su buena calidad fueron evaluadas, previa estandarización, por la misma profesional que leyó la mayor parte de la muestra del ENCDH, mediante el método TW2 (17). Se realizó un control de calidad intraobservador e interobservador; en el primero los porcentajes de coincidencias en la asignación de los estadios de maduración fueron elevados (>90%), mientras que las discrepancias fueron escasas (8,7% para la EDO TW2-20 Huesos y de 9,6% y 6,9% para la EDO TW2-Huesos Largos y Carpo, respectivamente); en ninguna de las observaciones las diferencias excedieron dos estadios de maduración (55). La media de las diferencias variaron entre un máximo de -0,17 años (dos meses) para la EDO TW2 huesos largos, de -0,1 años (un mes) para la EDO-TW2-20H y de apenas -0,01 años para la correspondiente a los huesos del carpo; estas diferencias fueron menores a las reportadas por Kimura en 2001, en la población japonesa (56). Al analizar la exactitud en las observaciones y el error interobservador, se encontró que el porcentaje de coincidencias fue alto tanto para la EDO TW2-20 Huesos (90%), como para las correspondientes a los Huesos Largos (90,4%) y del Carpo (89,3%). La media de las diferencias en edad ósea resultó baja, entre 0,06 años para los 20 huesos y 0,19 años (un poco mas de dos meses) para las edades óseas restantes; tales diferencias resultaron menores que las reportadas en estudios internacionales (56). La confiabilidad de los datos, determinada mediante el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI), fue muy elevada, cercana a 1, para el error intra e interobservador (55).

La metodología utilizada en relación a la transcripción, validación y análisis de los resultados fue similar a la del ENCDH (25).

De las radiografías seleccionadas como adecuadas desde el punto de vista técnico, se seleccionaron las que biológicamente seguían un patrón de maduración coherente en los distintos estadios de

maduración para cada uno de los 20 huesos estudiados; respetando además la recomendación señalada por el Departamento de Estadística en relación con el 'sujeto ideal' (53).

Para la selección de los indicadores de maduración recomendados en cada uno de los estándares, se tomaron en consideración aquellas características de maduración que aparecen regularmente siguiendo un orden definido e irreversible, las cuales señalan el progreso de los centros de osificación hacia la madurez (16-19). En el Atlas de Maduración ósea del Venezolano se presentan una serie de modelos de radiografías de muñeca y mano izquierda, representativas para cada grupo de edad y sexo; se señalan, además algunos indicadores de maduración ósea que deben estar presentes para poder asignarle al sujeto estudiado una determinada edad ósea. En cada estándar se indica la puntuación total obtenida en maduración para esa edad, con la finalidad de comparar la radiografía en estudio con los percentiles de maduración ósea del venezolano y de esta manera caracterizar el ritmo o tempo de maduración del niño o adolescente en estudio; se considera una maduración ósea promedio cuando las puntuaciones se ubican entre los percentiles 10 y 90; adelantada, con puntuaciones mayores que el percentil 90 e iguales o menores que el 97 y maduración ósea retardada, puntuaciones menores que el percentil 10 e iguales o mayores que el 3. De igual forma se presenta la puntuación de los huesos largos que se utilizarán en la predicción de la talla adulta (18, 57-58).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eveleth P. and Tanner J.M. Rate of maturation: population differences in skeletal, dental and pubertal development. In: *Worldwide Variation in Human Growth*, 2nd Ed. P. Eveleth and J.M. Tanner (Eds). London: Cambridge University Press. 1990: 145-175 and Appendix Table 77-78.
2. Méndez Castellano H, Méndez MC. *Sociedad y Estratificación. Método Graffar Méndez-Castellano*. FUNDACREDESA. Caracas, 1994.
3. Smith DW, Truog W, Mc Cann JJ, Rogers JE et al. Shifting growth during infancy and the genetics of growth in infancy and the genetics of growth in infancy. *J Pediatr* 1976; 89:225
4. López Blanco M. Seguimiento del crecimiento y criterios de recuperación. *Ann Ven Nutr* 1994; 7:31-6
5. Tanner JM. *Foetus into Man*. London: Open Books Pub. LTD 1978
6. Bogin B. *Pattern of human growth*. Cambridge. Cambridge University Press. 1988.
7. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E. *The adoles-*

- cent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109-126.
8. López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Saab-Verardy L. Differences in Growth in Early, Average and Late Maturing Children of the Caracas Mixed-Longitudinal Study. *Auxology'94. Humanbiol. Budapest* 1994; 25: 341-348.
 9. López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Saab-Verardy L. Growth in Stature in Early, Average and Late Maturing Children of the Caracas Mixed-Longitudinal Study. *Am J Hum Biol* 1995b; 7: 517-527.
 10. Tanner JM, Whitehouse RH and Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British Children 1965. *Arch Dis Child. Part I* 1966; 41: 454-471. *Part II* 1966; 41: 613-635
 11. Izaguirre-Espinoza I, López Blanco M, Macías-Tomei C, Correa de Alfonso C, Sileo E. Orientación Diagnóstica-Aplicación Práctica. En: M. López-Blanco y M. Landaeta-Jiménez (Eds). *Manual de Crecimiento y Desarrollo. SVPP, Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Laboratorios Serono. FUNDACREDESA. Caracas* 1991. p. 136-161.
 12. Tanner JM and Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107: 317-329.
 13. López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Saab L. Curvas de crecimiento para uso clínico. Universidad Simón Bolívar. Fundacredesa. Caracas 2004. (En prensa).
 14. Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Sileo E. Evaluación de la maduración. En: M. López-Blanco y M. Landaeta-Jiménez (Eds). *Manual de Crecimiento y Desarrollo. SVPP, Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Laboratorios Serono. FUNDACREDESA. Caracas* 1991. p. 9-15.
 15. Matkovic V. Nutrition, genetics and skeletal development. *Am Collogue Nutr* 1996; 15 (6): 566-69.
 16. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method)*. 1st Ed. London: Academic Press. 1975.
 17. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. 2a Ed. London: Academic Press. 1983.
 18. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H and Cameron N. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 Methods)*. W.B. Saunders. London: 2001.
 19. Greulich WW, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd Ed. Stanford University Press. Stanford Ca. 1959.
 20. Roche AF, Chumblea W C, Thissien D. Assessing of the skeletal maturity of the hand-wrist: FELS methods. Springfield IL, C Thomas Publisher 1988.
 21. Roche AF, Wainer H, Thissen D. *Skeletal Maturity: the knee joint as a biological indicator*. New York. London: Plenum Press 1975b.
 22. Vincent M, Hugon J. L'insuffisance ponderale du prématuré Africain au point de vue de la santé publique. *Org* 1962; 26: 143-152.
 23. Nicoletti I, Cheli D, Cocco E, Salvi A et al. Individual skeletal profile based on the percentiles of bone stages: a method for estimating skeletal maturity. *Act Med Auxol*; 1978; 10: 19-57.
 24. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. *Maduración y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos*. Editorial Díaz de Santos, S.A. Madrid. 1991.
 25. Méndez Castellano H y col. *Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Caracas. Escuela Técnica Popular "Don Bosco"* 1996.
 26. López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Bosch V, Cevallos JL, Angulo-Rodríguez N, Fossi M, Mijares A, Méndez-Mijares M. *Estudio Longitudinal del Area Metropolitana de Caracas. Informe final a CONICIT. (Mimeo)*. Caracas. 1995a.
 27. López Contreras-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. *Estudios de crecimiento y desarrollo en Venezuela. Comparación con las Normas Británicas*. *Arch Ven Puer Ped* 1986b; 49: 172-185.
 28. López Contreras-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, I de Espinoza I, Macías-Tomei C. *Crecimiento físico*. En: Méndez Castellano H (Ed). *La familia y el niño en Iberoamérica y el Caribe*. FUNDACREDESA. Caracas: ExLibris. 1991a.
 29. López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. *Crecimiento físico y maduración*. En: H Méndez Castellano (Ed). *Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Editorial Técnica Salesiana. Vol. II*. Caracas. 1995c. p. 695-754.
 30. Izaguirre-Espinoza I. *Crecimiento y maduración del púber venezolano. Una visión integral*. Presentado en el Simposio "Crecimiento y Nutrición del Púber Latinoamericano" XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición "Dr. Abraham Horwitzó 1997.
 31. Macías-Tomei C, Izaguirre-Espinoza I, López-Blanco M. *Maduración sexual y ósea según ritmo en niños y jóvenes del Estudio Longitudinal de Caracas*. *An Ven Nutr* 2000b; 13 (1): 188-195.
 32. Farid Coupal N, López Contreras M, Méndez-Castellano H. *The age at menarche in Carabobo, Venezuela, with a note in the secular trend*. *Ann Hum Biol* 1981; 8 (3): 283-288.

33. López-Blanco M, Tovar Escobar G, Farid Coupal N, Landaeta-Jiménez M, Méndez-Castellano H. Estudios comparados de la estatura y la edad de la menarquia según estrato socio-económico en Venezuela. *Arch Lat Nutr* 1981; 31: 740-757.
34. López-Blanco M, Macías-Tomei C, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Méndez-Castellano H. Patrones de crecimiento de los Venezolanos: Dimorfismo sexual y ritmo de maduración. *Arch Ven Puer Ped* 1995d; 58: 163-170.
35. López-Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Blanco-Cedres L. Maduración temprana: factor de riesgo de sobrepeso y obesidad durante la pubertad? *Arch Lat Nutr* 1999; 49 (1): 13-19.
36. López Contreras-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Méndez-Castellano H. Urban-rural differences in the growth status of venezuelan children. *Am J Hum Biol* 1992; 4: 105-113.
37. Izaguirre-Espinoza I, López-Contreras Blanco M, Macías-Tomei C. Crecimiento Puberal en niñas del Estudio Longitudinal de Caracas. Modelo Preece-Baines 1. *An Ven Nutr* 1989a; 2: 57-60.
38. Izaguirre-Espinoza I, López-Contreras Blanco M, Macías-Tomei C. Estimación de la edad de la menarquia en un estudio longitudinal: comparación de métodos. *Acta Cient Ven* 1989b; 40: 215-221.
39. Izaguirre-Espinoza I, López-Contreras Blanco M, Macías-Tomei C. Peso en adolescentes del Estudio Longitudinal del Area Metropolitana de Caracas: Modelo Preece-Baines 1. *An Ven Nutr* 1992; 5: 49-52.
40. Izaguirre-Espinoza I, López-Contreras Blanco M, Macías-Tomei C. Comportamiento de la Maduración Esquelética en niñas del Estudio Longitudinal de Caracas (ELAMC). *Arch Lat Nutr* 1994; 44 (3): 36S.
41. Izaguirre-Espinoza I. Evaluación antropométrica de la maduración física del púber. *An Ven Nutr* 1999; 12 (1): 84-86.
42. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Espinoza I, Vasquez Ramirez M. Pubertal development in Caracas upper-middle class boys and girls in a longitudinal context. *Am J Hum Biol* 2000a; 12: 88-96.
43. Acheson RM. Maturation of the skeleton. In: *Human Development*. F. Falkner (Ed). Philadelphia: Saunders. 1966.
44. Roche AF. Relative Utility of Carpal Skeletal Ages. *Ann Hum Biol* 1989; (1): 479-482.
45. Wenzel A and Melsen B. Skeletal maturity in 6-16 years-old Danish children assessed by Tanner-Whitehouse-2 Method. *An Hum Biol* 1982; 9 (3): 277-281.
46. Wenzel A, Droschl H and Melsen B. Skeletal maturity in Austrian children assessed by GP and the TW2 methods. *Ann Hum Biol* 1984; 11 (2): 173-177.
47. Takai S, Akiyoshi T, Fuchigami A. Skeletal Maturity of Japanese children en Amami-Oshima Island. *Ann Hum Biol* 1984; 11 (6): 571-575.
48. Ouyang Z and Baolin L. Skeletal maturity of the hand and wrist in chinese school children in Harbin assessed by the TW2 method. *Ann Hum Biol* 1986; 13 (2): 183-187.
49. Venrooij-Ysselmuiden ME and Ipenburg AV. Mixed longitudinal data on skeletal age from a group of Dutch children living in Utrecht and surroundings. *Ann Hum Biol* 1978; 5 (4): 359-380.
50. Yi-Yan Ye, Chuang-Xing Wang and Li-Zhi Cao. Skeletal maturity of the hand and wrist in Chinese Children in Changsha, assessed by TWII method. *Ann Hum Biol* 1992; 19: 427-430.
51. Lejarraga H, Guimarey L and Orazi V. Skeletal maturity of the hand and wrist of healthy Argentinean children aged 4-12 years, assessed by the TWII method. *Ann Hum Biol* 1997; 24 (3): 257-261.
52. Lebart L, Morineau A, Warwick KM. Multivariate descriptive statistical analysis, correspondence analysis and related technique for large matrices. Wiley & Sons Inc. 1984.
53. Noguera Carrillo C, García K, Soreano E, Mendoza J. Aplicación de técnicas factoriales en la elaboración del Atlas de Maduración Esquelética a partir de los patrones nacionales de maduración y crecimiento. V Jornadas Académicas • 2002. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales†- Escuela de Estadística y Ciencias Actuariales. Universidad Central de Venezuela. Caracas, 2002.
54. Fundacredesa. Resultados del Estudio Piloto del Estado Carabobo. Proyecto Venezuela. Tomos I-II. Editorial Alpha. Caracas: 1978b.
55. Beunen G, Cameron N. The reproducibility of TW2 skeletal age assessment by a self-taught assessor. *Ann Hum Biol* 1980; 7: 155-162.
56. Kimura K. Skeletal maturity in children of mixed American and Japanese. Parentage as assessed by the TW2-method. In: P. Dasgupta and R. Hauspie (Eds). *Perspectives in Human Growth, Development and Maturation*. Kluwer Academic Publishers. Netherlands: 2001. p. 281-297.
57. López-Blanco M, Macías-Tomei C, Izaguirre-Espinoza I, Landaeta-Jiménez M, Lanes R. Crecimiento y maduración: orientación diagnóstica. En: M. López-Blanco, M. Landaeta-Jiménez (Eds). *Manual de Crecimiento y Desarrollo*. SVPP, Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Laboratorios Serono. FUNDACREDESA. Caracas, 1991. p. 112-135.
58. Izaguirre de Espinoza I, Macías de Tomei C, Castañeda de Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración ósea del Venezolano. Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA). Caracas 2003.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA.

Dr. Roberto Lanes

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

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

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

COMPOSICIÓN CORPORAL

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

disminución en la masa magra y en la fuerza muscular al compararse a pacientes con deficiencia de HC de aparición en edad adulta.

Korumaru y colaboradores encontraron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con y sin tratamiento. El índice de obesidad disminuyó 6.1% en varones y 9.7% en hembras durante terapia con HC, mientras que la relación cintura/cadera no cambió en forma significativa en ambos sexos. La grasa corporal disminuyó significativamente tanto en varones como en hembras durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero permaneció constante en varones y aumento en hembras después de 2 años de tratamiento; la masa muscular aumentó significativamente en ambos sexos durante el periodo de tratamiento. Después de discontinuar tratamiento con HC y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y colaboradores (5) notaron que el porcentaje de masa magra disminuyó, mientras que el porcentaje de grasa corporal y la grasa del tronco aumentaron en adolescentes deficientes de HC, con una tendencia similar pero menos marcada en controles sanos.

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

LÍPIDOS EN AYUNAS Y POSTPRANDIALES

Niños, adolescentes y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento frecuentemente presentan niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas. En 2 estudios recientes encontramos niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos en ayunas en adolescentes con deficiencia de HC no tratados. Resultados similares

han sido reportados por Johansson y colaboradores con un aumento en las concentraciones de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad al discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento en adolescentes deficientes de esta hormona. Recientemente se ha encontrado una correlación positiva entre la respuesta postprandial de triglicéridos a una carga oral de lípidos y aterogénesis de las arterias carótidas y coronarias en adultos.

En mujeres con hipopituitarismo diagnosticado en edad adulta, Al-Shoumer y colaboradores y Twickler y colaboradores encontraron niveles elevados de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales, sugiriendo que estos cambios pudieran contribuir al incremento en la morbilidad y en la mortalidad de este grupo de pacientes. Un aumento en las concentraciones de triglicéridos tanto en ayunas como tras una carga lipídica ha sido recientemente detectada por nosotros en un grupo de adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento que no recibían terapia sustitutiva con HC.

Los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos se encuentran elevados durante todo el día en pacientes con deficiencia de HC probablemente debido a una disminución en su remoción de la circulación via receptores lipoproteicos. La expresión de varios receptores hepáticos tales como el de LDL y de receptores proteicos relacionados al receptor de LDL se encuentra disminuida en adultos con deficiencia de HC al compararse a sujetos sanos. Se ha demostrado como la terapia con hormona de crecimiento mejora el perfil lipoproteico aterogénico en pacientes con deficiencia de HC diagnosticados en edad adulta, cuyos niveles de lípidos en ayunas y de remanentes lipoproteicos postprandiales disminuyen tras la administración de HC.

Este efecto beneficioso de la HC pareciera también verse en adolescentes con deficiencia de HC ya que los niveles de triglicéridos en ayunas y postprandiales de nuestros pacientes con deficiencia de HC recibiendo tratamiento sustitutivo con HC eran significativamente menores que los de adolescentes deficientes de HC que no recibían tratamiento. La reducción en los niveles de colesterol y triglicéridos tras terapia con HC pudiera ser debido al aumento en el número de receptores hepáticos de LDL que incrementan la remoción del colesterol de baja densidad y al aumento del clearance de triglicéridos por una mayor actividad, la cual es catalizada por enzimas lipolíticas intravasculares tales como la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática. La lipoproteína(a) es una lipoproteína aterogénica

que puede ser trombogénica y puede ser utilizada como un marcador plasmático en individuos con un riesgo cardiovascular aumentado. No está claro, sin embargo, si los niveles de lipoproteína(a) en pacientes deficientes de HC se encuentran elevados. Nosotros encontramos que adolescentes deficientes de HC, tanto los tratados como los no tratados, tenían niveles elevados de lipoproteína(a) al ser comparados con un grupo control. Sin embargo, Capaldo y colaboradores no detectaron diferencias en las concentraciones de lipoproteína(a) entre adultos sin tratamiento con deficiencia de HC y un grupo control.

FACTORES DE COAGULACIÓN

Alteraciones en los factores de coagulación, tales como un aumento en las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1), del fibrinogeno y del factor VII, sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, han sido reportados en adultos con deficiencia de la HC. Colao y colaboradores en un estudio reciente demostraron como adultos deficientes de HC, con o sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinogeno al compararse a sujetos sanos. Adicionalmente en un grupo de adultos más jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta, 12 meses de HC redujeron en forma significativa los niveles de fibrinogeno. Nuestros resultados en adolescentes jóvenes con deficiencia de HC son parecidos a los reportados por Colao en adultos, ya que sujetos con y sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinogeno. Las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno no se encontraron aumentados en este grupo de pacientes.

Alteraciones en los niveles de estos factores de coagulación pudieran contribuir a un aumento en el riesgo aterotrombotico y jugar un rol importante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular detectada en pacientes deficientes de HC. Se ha demostrado que el fibrinogeno es un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares e infarto al miocardio y que la actividad de PAI-1 está asociada con un riesgo aumentado de recurrencias en el infarto al miocardio. La obesidad, sobretodo la de tipo abdominal detectada en pacientes deficientes de HC, está asociada a un aumento en los niveles de fibrinogeno y PAI-1.

HOMOCISTEINA

Se ha detectado que un aumento moderado en los niveles de la homocisteína plasmática es un factor independiente de riesgo cardiovascular en adultos.

Datos experimentales y clínicos indican que la homocisteína es protrombótica y que sus concentraciones elevadas están asociadas a daño y disfunción del endotelio vascular. Evans y colaboradores en un estudio preliminar encontraron una duplicación de los niveles de homocisteína en un pequeño grupo de adultos con deficiencia de HC al compararseles a un grupo pareado de controles sanos. Sesmilo y colaboradores detectaron que el nivel de homocisteína basal promedio en adultos deficientes de HC correspondía al percentil 90 de un grupo comparable de adultos sanos, con una disminución significativa de estas concentraciones al ser tratados con HC versus placebo. Sin embargo, en otro estudio, Abdu y colaboradores no detectaron un aumento en las concentraciones de homocisteína en adultos deficientes de HC al compararseles a controles sanos.

En adultos la ingesta de folato está inversamente correlacionada con los niveles de homocisteína en ayunas y suplementos de folato con o sin vitaminas B6 o B12 reducen los niveles de homocisteína; en un grupo de adultos deficientes de HC, Sesmilo y colaboradores recientemente reportaron que los niveles de homocisteína en ayunas se encontraban negativamente correlacionados con las concentraciones de folato. Estos resultados concuerdan con nuestro hallazgo de niveles elevados de homocisteína y de concentraciones disminuidas de folato y de vitamina B12 en adolescentes con deficiencia de HC sin terapia sustitutiva con HC cuando comparados con sujetos deficientes de HC en tratamiento y con controles sanos. Existen varias hipótesis para explicar el efecto de la HC sobre los niveles de homocisteína. El aumento en la síntesis proteica que se ve durante la administración de HC puede estar asociada a un aumento en el requerimiento de metionina y de cisteína, lo que podría causar un aceleramiento en el metabolismo de la homocisteína y por consiguiente una reducción en sus niveles. El tratamiento con HC puede causar una disminución transitoria en los niveles de T4 total y libre y un aumento en las concentraciones de T3 en pacientes con deficiencia de HC; el hipotiroidismo está asociado con una elevación de los niveles de homocisteína y la normalización de las hormonas tiroideas disminuye los niveles de homocisteína.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de HC probablemente sea una consecuencia directa de los niveles bajos de HC y de IGF-1 (que se sabe estimulan la producción y la liberación de óxido

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

Leonsson et al han demostrado como pacientes no tratados con deficiencia de HC presentan con niveles elevados de proteína C-reactiva y de interleukina-6 que están asociados independientemente a los niveles de grosor de la íntima-media carotídea, de manera de que la mayor actividad inflamatoria a nivel vascular puede ser la causa de los niveles elevados de interleukina-6. Nosotros recientemente demostramos como niveles elevados de la proteína C-reactiva, del factor de necrosis tumoral- α y de fibrinógeno se encuentran elevados en adolescentes con deficiencia de HC al compararlos con controles sanos. Por lo tanto, una respuesta inflamatoria se presenta ya desde la adolescencia en estos pacientes y parece relacionada a los niveles elevados de triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales. Terapia con HC ha demostrado reducir la secreción monocítica y los niveles séricos de citoquinas inflamatorias en adultos, sugiriendo que la HC pudiera jugar un rol en la regulación de la inflamación a nivel de la pared vascular.

MASA Y FUNCIÓN CARDIACA

Las alteraciones cardíacas se manifiestan en adultos con deficiencia de HC en una reducción en la función y masa ventricular, en una fracción de eyección inadecuada y en anomalías en el llenado diastólico ventricular. En estos pacientes la administración de HC aumenta la masa y la función

ventricular. En adolescentes con deficiencia de HC, pero sin terapia sustitutiva con HC, no detectamos anomalías en la masa cardiaca, ya que el grosor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa del ventrículo izquierdo tras corrección para la superficie corporal eran todas similares a las de un grupo de controles sanos. La función cardiaca de estos adolescentes no tratados era también similar a la de los controles sanos ya que tenían una fracción de eyección ventricular en reposo normal, al igual que velocidades de flujo venoso pulmonar normales. Tampoco detectamos ninguna diferencia en la masa o en la función cardiaca entre pacientes deficientes de HC con o sin terapia sustitutiva.

En estudios más recientes de Shulman y colaboradores y de Salerno y colaboradores y nuestros en niños y adolescentes con deficiencias severas de HC, se demuestra que la deficiencia de HC afecta la morfología cardiaca induciendo una disminución significativa del tamaño del corazón. Aun cuando la HC normalizaba la masa cardiaca en los otros estudios, nosotros no vimos una diferencia en masa cardiaca entre pacientes deficientes tratados o no tratados. La función del ventrículo izquierdo manifestada como cambios en la fracción de eyección, no fue diferente entre pacientes deficientes y controles sanos tanto en nuestro estudio como en el de Salerno.

GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL

En reportes recientes se ha encontrado un aumento en el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas, con un mayor número de placas ateromatosas en las carótidas y en las arterias femorales de adultos con deficiencia de HC cuando comparados con controles sanos pareados para edad, sexo y superficie corporal. Este aumento en el grosor de la íntima-media carotídea, que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en la ausencia de anomalías de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado como la terapia con hormona de crecimiento revierte cambios aterogénicos tempranos en adultos deficientes de HC, de manera que el grosor de la íntima-media de las carótidas disminuye en forma significativa tras terapia con hormona de crecimiento. Sin embargo, el grosor de la íntima-media de las carótidas derecha e izquierda de adolescentes deficientes de HC, tanto en aquellos recibiendo terapia sustitutiva con HC como en aquellos que no recibían tratamiento alguno, fue

similar a la de una población de controles sanos.

El endotelio vascular juega un papel fundamental y complejo en la regulación de la hemostasis y del tono vascular. Cuando activado, el endotelio vascular cambia el balance entre mecanismos que favorecen la trombosis y la vasoconstricción y aquellos que favorecen la vasodilatación y la fibrinólisis. La dilatación flujo mediada de la arteria braquial es una medida bien documentada del estado funcional del endotelio vascular y representa la respuesta generada por la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Reportes muy recientes demuestran como la deficiencia de HC en adultos se asocia a una disfunción endotelial y un aumento en la rigidez de las arterias de mayor calibre. Una mejoría en la función endotelial, con una reducción en la rigidez arterial tras la administración de HC a estos pacientes sugiere un rol terapéutico para la HC en la reducción del riesgo vascular asociado a la deficiencia de HC en el adulto. En un reciente estudio nuestro, el aumento del diámetro flujo mediado endotelio dependiente de la arteria braquial durante hiperemia fue menor en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento que no recibían terapia sustitutiva con HC que en pacientes deficientes tratados o en controles sanos, mientras que el aumento del flujo sanguíneo de la arteria braquial después de la hiperemia fue mayor en pacientes tratados que en los no tratados.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La HC tiene efectos antagónicos a los de la insulina y una disminución en la sensibilidad a la insulina ha sido reportada en la acromegalia, en la pubertad o durante la terapia sustitutiva con HC en adultos. Niños con deficiencia de HC tienen una mayor tendencia a presentar hipoglicemia tanto en ayunas como cuando inducida, posiblemente debido a una alteración en la regulación de las hormonas contrareguladoras y a un aumento en la sensibilidad a la insulina. Esta susceptibilidad a la hipoglicemia tiende a disminuir con la edad y adultos con deficiencia de HC presentan una resistencia a la insulina, aun antes de la administración de HC; esto podría ser debido a cambios en la composición corporal, a respuestas metabólicas a la HC o a la interacción con hormonas sexuales.

Husbands y colaboradores midieron la tasa de desaparición de la glucosa tras una prueba de tolerancia insulínica en niños con deficiencia de HC y demostraron que ellos eran más sensibles a la insulina que niños con una secreción normal de HC. Esta diferencia se atenúa con la edad y la pubertad, posiblemente por la secreción de esteroides sexuales,

pero la resistencia a la insulina reportada en adultos con deficiencia de HC no se observó en adolescentes. Diversos estudios en adultos con hipopituitarismo han encontrado resistencia a la insulina en estos pacientes aun sin tratamiento sustitutivo. La administración inicial de HC disminuye aun más la sensibilidad a la insulina, pero tras este deterioro se detecta una mejoría con un retorno a valores basales. La terapia sustitutiva con HC aumenta la lipólisis con un incremento en las concentraciones de ácidos grasos los cuales pueden disminuir la incorporación de glucosa al músculo esquelético. Estudios utilizando acipimox, un bloqueador de la liberación de ácidos grasos, han confirmado la relación inversa que existe entre las concentraciones circulantes de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en adultos con deficiencia de HC. Bramnert y colaboradores demostraron muy recientemente como la administración de HC a adultos aumenta la oxidación lipídica con un aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos y un deterioro en la sensibilidad a la insulina. El efecto de la HC a más largo plazo es, sin embargo, beneficioso con una reducción en la grasa corporal y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. La individualización de la terapia con HC, con una administración de dosis iniciales menores de HC y un aumento gradual en la dosificación basado en la respuesta clínica, puede probablemente minimizar la reducción en la sensibilidad a la insulina notada en adultos durante los primeros meses de tratamiento con HC.

CONCLUSIONES

En conclusión, adolescentes y adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento, en particular aquellos que no reciben terapia sustitutiva con HC, presentan una composición corporal y un perfil lipídico anormal, con un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas y de las concentraciones postprandiales de triglicéridos. Adicionalmente, los niveles elevados de fibrinógeno sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, junto con el aumento en los niveles de homocisteína, un factor de riesgo aterogénico independiente, sugieren la acumulación a temprana edad de una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la deficiencia de HC en adultos. Adolescentes y adultos con deficiencia de la HC que no reciben terapia sustitutiva presentan una masa cardíaca disminuida y una mayor rigidez arterial; tratamiento con HC aumenta la masa y la función del ventrículo izquierdo y disminuye la rigidez arterial en estos pacientes. Un aumento en el grosor de la íntima media carotídea, que mejora con terapia

sustitutiva con HC, ha sido reportada en adultos, pero no en niños o adolescentes con esta deficiencia. La disminución en la sensibilidad a la insulina claramente detectada en adultos y posiblemente presente en niños y adolescentes con deficiencia de la hormona de crecimiento y las alteraciones en la composición corporal y en el perfil lipídico que ellos presentan, probablemente represente el equivalente al síndrome metabólico en este grupo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. 1997. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 152:1-3.
2. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L y Bengtsson BA. 1997 Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:195-200.
3. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schechte J, Sharma M, Thorner MO y Vance ML. 2004 Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2048-2056.
4. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B y Chanson P. 2004 Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2192-2199.
5. Koranyi J, Gothehrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johansson G. 2001 Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4693-4699.
6. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS y Hara T. 1998 Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3890-3896, 1998.
7. Johannsson G y Albertsson-Wikland K. 1999 Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4516-4524.
8. Murray RD, Wiering GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE y Shalet SM. 2002 Low dose replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 56:525-532.

9. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. 2001 Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1874-1881.
10. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O y Revel-Chion R. 2001 Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1061-65.91.
11. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O y Palacios A. 2003 The Cardiovascular risk of young growth hormone deficient adolescents; differences in growth hormone treated and untreated subjects. *Hormone Research* 60: 291-295.
12. Al-Shoumer KAS, Cox KH, Hughes CL, Richmond, y Johnston DG. 1997 Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2653-2659.
13. Twickler TB, Wilmlink HW, Schreuder NJ, Casto Cabezas M, van Dam PS, Koppeschaar D, Erkelens DW y Dallinga-Thie GM. 2000 Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4683-4689.
14. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ, de Vries WE, Erkelens DW y Koppershaar HPF. 2003. Induction of postprandial inflammatory response in adult onset growth hormone deficiency is related to plasma remnant-like particle cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1228-1232.
15. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency. Relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr* 2004;145:659-653.13.
16. Capaldo B, Patti L, Oliviero y colaboradores. 1997 Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1378-1381.
17. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T y Bengtsson BA. 1994 High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscl and Thromb* 14: 434-438.
18. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. 2002 The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12 month prospective study. *J*
19. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Jackson SK, Smith JC, Morgan CLL, McDowell I, Rees A y Scanlon MF. 1999 Elevated plasma homocysteine levels are associated with enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol* 160:(Suppl.),22.
20. Sesnilo G, Biller BM, Llevado J, Hayden D, Hanson G, Rifai N y Klibanski A. 2001 Effects of growth hormone (GH) administration on homocysteine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1518-1524.
21. Abdu TA, Elhadd TA, Akber M, Hartland A, Neary R y Clayton N. 2001 Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 55:635-638.
22. Merola B, Cittadini A, Colao A y colaboradores. 1993 Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 77:1658-1661.
23. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B y colaboradores. 1998 Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 48:137-143.
24. Vacaldi R, Gaddi O, Zini M, y colaboradores. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: Effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 86:659-666.
25. Colao A, Di Somma C, Salerno MC, Spinelli L, Orio F y Lombardi G. 2002 The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3650-3655.
26. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y y Berthezene F. 1999 Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1329-1333.
27. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R and Boucek RJ. 2003 Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4095-4199.
28. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, Tanfurri de Horatio L, Lombardi G and Coalo A. 2004 Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol* 60: 630-636.
29. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JFF y Clayton RN. 2001 Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4223-4232.
30. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J,

- Cockcroft JR, Scanlon MF y Davies JS. 2002 Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 5:493-501.
31. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E and Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue and left ventricular mass and function in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3978-3982; 2005.
32. Husbands S, Ong KKL, Gilbert J, Wass JAH y Dunger DB. 2001 Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 55:87-92.
33. Bramnert M, Segerlantz M, Luarila E, Daugaard JR, Manhe P y Groop L. 2003 Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1455-1463.
34. Paoli M, Arata-Bellabarba G, Palacios A, Carrillo E, Villarroel V, Lanes Roberto. Leptina en relacion con sexo, indice de masa corporal, estadio puberal e insulina en niños con deficit de hormona de crecimiento con y sin tratamiento. *Endocrinología y Nutrición* 52:277-282,2005.

EL USO DE ANÁLOGOS DE LHRH CON O SIN HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON BAJA TALLA Y PUBERTAD TEMPRANA

Mauricio Llano García MD

Secciones de Endocrinología Pediátrica. Centro Médico de los Andes. Instituto de Crecimiento y Desarrollo Humanos. Departamento de Pediatría Universidad El Bosque Bogotá. Colombia.

Trabajos recientes han demostrado la efectividad de la inhibición puberal en pacientes con pubertad precoz central (gonodotrofino dependiente) (PPIV) tratados con agonistas LHRH en referencia a la mejoría de su talla final (Klein et al 2001, Kauli et al 1990, Paul et al 1995, Mericq et al 2000). Sin embargo aún existe mucha polémica en su uso en relación a la efectividad, donde se cuestiona el resultado sobre talla final en niñas con edades superiores a 6-7 años (Lazar et al 2002, Cassio†A et al 1999, Bouvattier et al 1999, Kletter et al 1994), indicándola con reserva por encima de estas edades (Carel JC et al, 1999), otros autores sugieren un único efecto de preservar solamente una talla genética (Brauner et al 1994, Heger S et al 1999), o aún por referirse a casos de evolución lenta sin repercusión sobre la talla final (Palmert et al 1999).

Frecuentemente, niñas con la aparición de caracteres sexuales secundarios en edades inferiores a los 10 años y medio (tomándose esta edad como el promedio usual para definir el inicio "fisiológico" de pubertad de acuerdo a Tanner et al.), presentan una maduración esquelética acelerada y progresiva a la edad cronológica, con tallas centilares al inicio puberal bajas o bajas variantes normales y donde el pronóstico de talla final calculado por los diferentes métodos existentes, muestran una talla final inadecuadamente baja, inferiores frecuentemente al percentil 3 y al de los promedios estaturales de sus progenitores y sin relación directa a obesidad (), observación reforzada por Midyett (Midyett KL, et al, 2003) donde concluye, basado en el registro de 223 niñas, que pubertades de aparición entre 6-8 años no deberán ser consideradas normales o benignas por cuanto muestran una disminución marcada del potencial de crecimiento. Este grupo podría beneficiarse del uso de análogos de LHRH buscando al inhibir el desarrollo puberal, desacelerar la maduración esquelética a través de supresión del efecto estrogénico sobre la placa metafisiaria del hueso, retardando el estirón de crecimiento puberal, llevando al individuo a una mejor talla final pronóstica a la inicial, de igual manera a la indicada para PPIV.

La controversia generada por muchas publicaciones

puede ser debida por una parte, a la dificultad de comparación con grupos controles, al grado de maduración alcanzado al inicio del tratamiento, (Oerter et al, 2001), al tiempo necesario de tratamiento, el seguimiento hasta la finalización completa del crecimiento, la reproducibilidad de las tallas blancas de los pronósticos estaturales basados en la edad ósea y una, a nuestro criterio relevante, la selección del grupo a tratar, pues los estudios hasta el presente han sido poco selectivos para criterios de inclusión, tratando niños con muy diversas etiologías (lesiones cerebrales diversas, neurofibromatosis, hipotiroidismo crónico no tratado, RCIU, etc.) lo que puede llevar a una inadecuada interpretación de los resultados y análisis, por no solo alteración de la progresión de la pubertad inherente a la misma entidad sino por alteración a nivel de la integración del eje GH/IGF de la respuesta o a otros sistemas endocrinos.

Por otra parte la mayoría de los estudios tienen como principal referencia la edad del inicio del tratamiento y no la talla y el logro de maduración como los principales factores pronósticos. Siendo de por sí grupos heterogéneos pueden incrementar confusión en referencia al beneficio del tratamiento.

El beneficio de un adecuado tratamiento es en principio mantener una talla genética (tomándose como referencia el ajuste al promedio de las tallas paternas) evitando el efecto maduracional de los esteroides sexuales (estrógenos) sobre el logro estatural (reset point negativo) (Heder S et al 1999). En algunos casos, además del manejo de la aceleración maduracional progresiva, tanto en pubertad precoz como en corta estatura, donde el cálculo de talla final basado en el promedio de tallas de padres, el cálculo matemático de la talla final utilizando los actuales métodos disponibles, el solo tratamiento de análogos de LHRH no es suficiente para el Médico, la familia y el paciente para el logro de alcanzar una talla final aceptable. Por esto, algunos estudios efectuados (Balducci, 1995, Pasquino 1996, 1999, Mericq) ha asociado al freno puberal la Hormona de Crecimiento en el tratamiento de la talla baja familiar, primaria con o sin aceleración maduracional en combinación con Hormona de

Crecimiento (GH) obteniéndose resultados que apuntan hacia la efectividad del mismo pero con una eficacia que también ha generado controversia. La polémica continúa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein+KO, Barnes+KM, Jones+JV, Feuillan+PP, Cutler+GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 86:4711-6, 2001.
- Kauli+R, Kornreich+L, Laron+Z. Pubertal development, growth, and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-TRP-6-LHRH. A report on 15 girls, followed after cessation of gonadotrophin suppressive therapy. *Horm Res* 33:11-7, 1990.
- Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than five years. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol80: 546-551, 1995.
- Mericq V, Eggers M, Avila A, Cutler JB Jr, Cassorla F. Near Final Height in Pubertal Growth Hormone (GH)-Deficient Patients Treated with GH Alone or in Combination with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog: Results of a Prospective, Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Vol 85:69-573, 2000.
- Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Early and Fast Puberty Affects the Pace of Puberty but Not Total Pubertal Growth or Final Height. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 87: 2090-2094, 2002.
- Cassio+A, Cacciari+E, Balsamo+A, Bal+M, Tassinari+D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* Vol 81:329-32, 1999.
- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougnères PF. Lack of Effect of GnRH Agonists on Final Height in Girls with Advanced Puberty: A Randomized Long-Term Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 3575-3578, 1999.
- Kletter GB, Kelch RP. Clinical Review 60: effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 79:331-334, 1999.
- Carel JC, Roger M, Ispas S, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French Study Group of Decapeptyl in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84:1973-1978, 1999.
- Brauner R, Adan L, Malandry E, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 79: 415-420, 1994.
- Heger S, Partsch KJ, Sippell WJ. Long-Term Outcome after Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 4583-4590, 1999.
- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow-Up of 20 Untreated Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 415-423, 1999.
- Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before Age 8 benign? *Pediatrics.* Vol 111: 47-51, 2003.
- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 4583-4590, 1999.
- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 71:1251-1258, 1990.
- Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, Di Rito A, and Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol 80: 3596 - 3600, 1995.
- Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, and Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 81: 948 - 951, 1996.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matruncola M and Cerrote F. Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues and Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* Vol. 84: 449-452, 1999.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES INFANTO JUVENIL

Dr. Peter Gunczler

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas. Venezuela.

Numerosos estudios han establecido que la diabetes representa un factor de riesgo importante en la aparición de patología cardiovascular. Existe controversia en la literatura en cuanto al tiempo de presentación de las complicaciones micro y macrovasculares, posterior al debut de la diabetes.

Las patologías cardiovasculares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tanto de la Tipo 1, como en la Tipo 2 y hoy en día se conoce que las complicaciones cardiovasculares aumentan cuando se asocian a factores de riesgo aparte de la hiperglicemia como lo son: la dislipidemia y la hipertensión arterial. Este aumento en el riesgo no puede ser explicado únicamente por la presencia de enfermedad coronaria y de hipertensión arterial, por lo que se ha sugerido la presencia de la llamada "Cardiomiopatía diabética" la cual da lugar a una disfunción sistólica o diastólica. La patología del miocardio en la diabetes generalmente ocurre en forma temprana, durante el curso de la enfermedad, sobretodo alterando la función diastólica, pero manteniendo en un inicio las dimensiones de la aurícula y ventrículo izquierdo normales.

Estudios recientes han demostrado que pacientes diabéticos pueden presentar lesiones vasculares ateroscleróticas tempranas, que están compuestas de una degeneración grasa y de un endurecimiento de la pared arterial. Este endurecimiento de la arteria se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con DM Tipo 1, correlacionado con albuminuria e hipertensión arterial. Sin embargo existen reportes contradictorios en la literatura con respecto a trastornos del endotelio y diabetes.

Todavía hoy en día no están claras las causas específicas de la dislipidemia en el paciente diabético. Se han reportado niveles elevados de colesterol y triglicéridos en adolescentes y adultos jóvenes con diabetes, no relacionados aparentemente al control metabólico y/o a micro-albuminuria; sin embargo también han sido descritos niveles normales de lípidos en adolescentes con DM Tipo 1 de corta duración.

La lipoproteína (a) ha sido utilizada como marcador plasmático en individuos con riesgo aumentado para

enfermedad cardiovascular, esta es una lipoproteína aterogénica independiente, y al igual que en las dislipidemias típicas, los niveles de lipoproteína (a) reportados en la literatura son variados en el caso de los jóvenes con diabetes mellitus tipo 1.

RESULTADOS DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

En la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas, hemos venido realizando estudios sobre la relación de diabetes y enfermedad cardiovascular. En un primer trabajo, se evaluaron 20 niños (10 varones y 10 hembras), con diabetes mellitus insulino-dependiente de 3.4

± 3.3 años de duración, con una edad cronológica de 11.9 ± 3.6 años; los niveles de HbA1c eran 8.0 ± 1.9 %. Se tomaron muestras de sangre en ayuna para perfil lipídico y Lp(a). Se les practicó Ecocardiografía trans-torácica, bi-dimensional del tipo M-modo para evaluar las dimensiones de la aurícula izquierda y los ventrículos así como la masa y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo. El volumen de eyección y el gasto cardíaco se midieron utilizando un Eco-doppler pulsátil; el grosor de la intima-media de la carótida fue evaluada mediante el uso de ultrasonido de alta resolución del tipo modo-B.

Los resultados mostraron: El grosor del septum y de la pared posterior del ventrículo izquierdo al igual que la masa ventricular fue similar en los pacientes a los controles sanos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo al igual que la velocidad de flujo pulmonar, también resultaron iguales. El grosor de la intima-media carotídea fue similar en ambos grupos. Donde si se noto una diferencia fue en los niveles de colesterol, las lipoproteínas de baja densidad (LDH) y en los niveles de Lp(a) los cuales se encontraban elevados en los niños y adolescente con DM Tipo 1 con respecto a los controles sanos.

En un segundo estudio hemos estado evaluando la presencia de calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía computarizada por el método de múltiples cortes, calculados en unidades de Agaston en un grupo de adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1, con una duración entre

3 y 16 años de enfermedad y correlacionando la misma con los llamados marcadores inflamatorios periféricos, como lo son la proteína-C reactiva y las matrices metalo-proteinasa (MMP's) y nuevamente con niveles de lípidos.

Este estudio demostró la ausencia de calcificaciones coronarias en esta etapa de la enfermedad, pero si se encontraron niveles aumentados de proteína-C reactiva y de MMP's en 28.1% y 34.7%, respectivamente. Así como aumento en los triglicéridos, LDL colesterol y Apolipoproteína B en un número importante de adolescentes diabéticos, los cuales se correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad y con los niveles de hemoglobina glicocilatada.

De estos trabajos se puede concluir que a pesar de que los niños y adolescentes con DM Tipo 1 no muestran alteraciones en función y masa cardiaca, por estos métodos, ni tampoco observamos calcificación de las arterias coronarias en los primeros años de la enfermedad, sin embargo si se presentan dislipidemias y aparecen marcadores inflamatorios periféricos en forma temprana lo cual incrementa notablemente su riesgo cardiovascular a largo plazo.

DISCUSIÓN

El manejo reciente de la diabetes en la edad pediátrica, ha estado influenciado en gran parte, por el conocimiento que se tiene de que el tratamiento intensivo durante la infancia y la adolescencia reduce las complicaciones a largo plazo, como ha sido demostrado en los estudios del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). La identificación mediante métodos de despistaje de niños y adolescentes con riesgo cardiovascular debe ser parte del esquema moderno de seguimiento de esta enfermedad.

Las complicaciones del paciente diabético, relacionadas a la micro y macro-angiopatía, son las causas principales de mortalidad y morbilidad de estos individuos. Es por ello que se están invirtiendo grandes esfuerzos y recursos para la detección temprana sub-Clinica de la angiopatía diabética para poder revertir el curso de la enfermedad.

Varios grupos de investigadores han demostrado que el grosor de la intima-media carotídea, medida con ultrasonido del modo-B, tiene una relación lineal con el grosor del complejo de la intima-media, detectadas con criterios histo-patológicos. El incremento del grosor de la intima-media es considerado un índice temprano de aterosclerosis. Algunos estudios han sugerido que estos cambios se presenta en forma temprana en el paciente diabético, iniciando la enfermedad. Peppas-Patrikiou y col. encontraron que

el aumento del grosor de la intima-media en adolescentes se correlacionaba positivamente con la albúmina urinaria y la tensión arterial sistólica y Jensen-Urstad y col. demostraron que pacientes diabéticos con un régimen estándar de insulina presentaban, arterias más rígidas que aquellos que estaban sometidos a un régimen intensivo. Sin embargo otros investigadores no encontraron diferencias en adolescentes con diabetes y controles normales.

La acumulación de productos terminales de glicación (AGE-products), hace que el corazón del paciente diabético pueda afectarse en forma primaria por cambios estructurales haciéndolo más rígido, como ha sido demostrado recientemente en estudios animales. Un patrón de llenado anormal del ventrículo izquierdo, es un signo temprano de cardiopatía diabética. Según Schannwell y col. y Shapiro y col., pacientes adolescentes y adultos jóvenes con DM tipo 1, con función sistólica ventricular, padecen de disfunción diastólica, el cual es un marcador de cardiomiopatía. Las dimensiones de la aurícula y el ventrículo izquierdo fueron normales, pero presentaron disfunción diastólica, con reducción del llenado temprano en diástole, impidiendo el relajamiento diastólico normal en los pacientes diabéticos.

Los trastornos lipídicos son una de las causas principales del desarrollo de la angiopatía diabética. Sin embargo existen resultados contradictorios en cuanto a los niveles de lípidos y a su relación con el control metabólico, reflejados con los niveles de hemoglobina glicocilatada. El aumento de los niveles de colesterol LDL y la disminución del HDL, contribuyen a un riesgo aumentado de cambios vasculares en el diabético. Según Verges y col. las anomalías lipídicas, juegan un rol importante en la aterosclerosis en la diabetes. Las dislipidemias no solo son de tipo cuantitativa sino también cualitativa; las principales anomalías son: la hipertrigliceridemia relacionada a niveles elevados de VLDL y LDL con disminución del HDL colesterol; los cambios cualitativos incluyen diferencias en el tamaño de las lipo-proteínas, aumento en el contenido de triglicéridos en LDL y HDL, glicación de apolipoproteínas y aumento en la susceptibilidad de la oxidación de LDL.

Los pacientes diabéticos presentaron dislipidemias con alto riesgo de enfermedad coronaria al momento del diagnóstico, Loh y col. encontraron que 34 a 64 % presentaron patrones dislipidémico, la hipercolesterolemia, seguido de la forma mixta de hipertrigliceridemia e hiperlipidemia, sin cambios favorables importantes a pesar de mejorar el control

metabólico. Torres-Tamayo y col. detectaron niveles aumentados de colesterol total y triglicéridos. Sin embargo otros investigadores como Parikh y col. en no encontraron diferencias en adolescentes con DM tipo 1 en los niveles de lípidos comparados con controles sanos.

La angiopatía en pacientes no diabéticos, ha sido correlacionada con los niveles de Lp(a), pero los estudios en diabéticos han mostrado resultados contradictorios, en el sentido de que se han reportado tanto niveles normales como aumentados, al igual que su relación con el control metabólico, no está bien dilucidado.

En conclusión, los niños y adolescentes con diabetes no presentan alteraciones importantes en función y masa cardíaca, ni signos tempranos de aterosclerosis, manifestados con aumento del grosor de las arterias, ni presencia de calcificación coronaria, en el debut y en los primeros años de aparición de la diabetes, sin embargo, si aparece la dislipidemia y marcadores inflamatorios del endotelio, muy temprano en el curso de la enfermedad, sobretodo en los que tienen un mal control metabólico, por lo tanto están en alto riesgo de desarrollar aterosclerosis y problemas cardiovasculares, por lo que deben ser monitoreados desde el punto de vista del metabolismo lipídico y cardiovascular, considerando intervención en forma temprana, aun en la edad pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kanell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23:105-111,1973
- DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and prognosis of long term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: *Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr* 125:177-188,1994
- Stamler J, Baccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 316:434-444,1993
- Mohsin F, Craig MA, Cusumano J, Chan AK, Hing S, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care*:1974-1980,2005
- Loh KC, Thai AC, Lui KF, Ng WI. High prevalence of dyslipidemia despite adequate glycemic control in patients with diabetes. *Ann Acad Med Singapore* 25:228-232,1996
- Verges BL. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab* 25 Suppl 3:32-40,1999
- Liu J, Sempos C, Donahue RO, Dorn J, Trevisan M, et al. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 28:1916-1921,2005
- Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villaroel O and Revel-Chion R. Cardiac Mass and function, carotid Artery Intima-media Thickness and lipoprotein (a) Levels in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus of Short Duration. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002;15:181-186.
- Parikh A, Sochett E, McCrindle B, Dipchand A, Smallhorn J, Daneman A, Daneman D. Adolescents with short duration type 1 diabetes mellitus have decreased carotid artery distensibility and normal heart function. *Diabetes* 48 (suppl. 1):A129-A130, Abstract 557, 1999
- Westerhuis LWJM and Venekamp WJRR. Serum lipoprotein-a levels and glycometabolic control in insulin and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Biochem* 29:255-259,1996
- Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes. *Diabetes Care* 22:93-98,1999
- Torres-Tamayo M, Zamora-Gonzalez J, Bravo-Rios LE, Cardoso-Saldana G, Mendoza-Morfin F, Posada-Romero C. Lipoprotein (a) levels in children and adolescents with diabetes. *Rev Invest Clin* 49:437-443,1997
- Durlach V, Gillery P, Bertin E, Grulet H, Gross A, Leutenegger M. Influence of endogenous and environmental factors on variations of serum lipoprotein (a) concentrations in a large population of insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab* 24:124-130,1998
- Figuroa AC, Gil RL, Pedragos AC, Gonzalez GC, Marques RB, Diaz JA, Llanos JO, Perez AP. Lipoprotein (a) concentrations in type 1 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 196:87-91,1996
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406,1986
- Lambert J, Smulders RA, Aarsen M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Carotid artery stiffness is increased in microalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 21:99-103, 1998
- Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Gianniki M, Dracopoulou M, Dacou-Voitetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. *Diabetes Care* 21:1004-1007,1998
- Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors S, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 45:1253-1258,1996
- Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evalu-

- ation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 65:899-902,1990
- Shapiro LM, Leatherdale BA, MacKinnom J, Fletcher RF. Left ventricular function in diabetes mellitus: Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* 45:129-132,1981
- Schannwell CM, Schoebel FC, Heggen S, Marks R, Perings C, Leschke M, Strauer BE. Early decrease in diastolic function in young type 1 diabetic patients as an initial manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Z Kardiokl* 88:338-346,1999
- Suys BE, Katier N, Rooman RP, Matthys D, De Beeck LO, et al. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 27:1947-1953, 2004
- Lanes R, Gunczler P, Palacios A, Villaroel O. Serum lipids, lipoprotein (a), and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Turner's Syndrome before and during growth hormone and estrogen therapy. *Fertil & Steril* 68:473-477,1997
- Ryden Ahlgren A, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Lannet T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 16:291-297, 1999
- Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 74:758-765, 1986
- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannerberg AL. Lipoprotein (a) as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256:2540-2544, 1986
- Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 25:1313-1319,2002
- Tayebjee MH, Sern Lim H, MacFadyen RJ, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2049-2051, 2004

TRATAMIENTO DEL NIÑO CON TALLA BAJA EN PUBERTAD: ROL DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Nelly Mauras, MD

Chief, Division of Endocrinology, Nemours Children's Clinic, Jacksonville, FL, & Professor of Pediatrics, Mayo Medical School. USA.

HIGH DOSE GH

A number of strategies have evolved in the last few years that attempt to increase height potential in growth retarded children who are in puberty. Since growth hormone (GH) production rates more than double during adolescence, the use of high-dose GH therapy has been studied in this period. In a randomized trial of conventional vs. high dose GH therapy for 36mo in GH deficient pubertal children we observed a significant increase in the adult height potential of the subjects in the high-dose group (net predicted height gain +4.9cm) as compared to conventional doses. This led to the US Food and Drug Administration approval of the use of higher GH doses in puberty in those kids most growth retarded during this period, or in those whose height potential is still quite limited and they are in puberty.

GNRH ANALOGUES

In addition, abundant data show that suppressing the production of sex steroidal hormones with gonadotropin hormone releasing hormone analogues (GnRHa) delays epiphyseal fusion and can ultimately render youngsters with precocious puberty taller than they would be otherwise. This strategy has now been tried not only in children with sexual precocity but in those with GHD that are in physiological puberty and even those with short stature not due to GHD with mixed results.

In the patients treated with both GH and GnRHa, improvements in height predictions (as determined by bone ages) have ranged from 7.9 cm to 14 cm when the children are treated for 2 to 4 years. More recently, Lin-su et al, reported data on 14 children with adrenal hyperplasia treated with GH/GnRH analogue for about 4 years and compared the data with those of historic controls treated only with glucocorticosteroids. In the treated group, the final height of -0.4 ± 0.8 SD was much greater than at baseline (-1.5 ± 0.9 , $p=0.0001$) and than the control group (-1.4 ± 1.1 , $p=0.01$), suggestive that the GnRHa and GH combination is effective increasing adult height when administered for a long enough period. GhRHa therapy alone has been less successful in augmenting final height when used in children with normal variant short stature and cannot be recom-

mended. The consequence of gonadal suppression, this approach as it pertains to bone accretion/bone density, and the psychological impact of suppressing physiological puberty in an already short child have not been fully studied to date. Even 10 weeks of GnRHa therapy in healthy young adult males is associated with substantial changes in body composition and intermediate metabolism with increased adiposity, decreased rates of protein synthesis, decreased lipid oxidation, decreased energy expenditure and decreased muscle strength. Using stable tracers of calcium, our studies in GnRHa-treated males show a marked increase in urinary calcium loss and in bone calcium resorption rates, indicating the crucial role of sex steroidal hormones in bone mineralization, even in the male.

ESTROGEN BLOCKERS

Estrogen, in both females and males, is the principal regulator of epiphyseal fusion as evidenced by detailed studies of male patients with point mutations either in the estrogen receptor gene or in the aromatase enzyme gene. When an estrogen receptor blocker was given to estrogen-treated mice, the acceleration in bone maturation caused by estrogen was blocked, supporting further the effect of estrogen on bone maturation. Hence, a third strategy has evolved which involves the more selective suppression of estrogen production or action in puberty in those children that are very short.

The estrogen synthetase or aromatase enzyme, is a product of the CYP 19 gene and catalyzes the conversion of androgens to estrogens. It is expressed in ovary, liver, adipocyte, bone, syncytiotrophoblast and breast tumors. The availability of selective aromatase blockers and sensitive estrogen assays now allow for the careful study of this issue in children. Three commercially available aromatase inhibitors include: Anastrozole (Arimidex[®]), Femara (Letrozole[®]) and Exemestane (Aromasin[®]). Anastrozole is a reversible blocker of the enzyme, with a peak concentration about 2hrs after administration and a predominantly hepatic metabolism. Femara also reversibly blocks aromatase, with steady state concentrations in 2hrs and a mostly renal clearance. Exemestane is different from the others in that this is an irreversible

blocker of the enzyme, it is an analogue of androstenedione that competes for binding sites, it peaks 3hr post administration and is eliminated in urine and feces. Exemestane needs to be taken with food. Data in a group of boys with a history of constitutional delay of puberty treated with Testosterone and either placebo or Letrozole for 12 months showed a 5cm increase in predicted adult height in the Letrozole-treated group. We also conducted detailed studies in adolescent and young adult males to investigate the metabolic effects of selective estrogen suppression using Anastrozole. We observed no negative effects of estrogen suppression on rates of whole body protein synthesis and degradation, bone calcium accretion and deposition, as well as plasma lipids and growth factor concentrations after 10w of Anastrozole treatment, despite a 50% reduction in circulating estradiol concentrations. This is in sharp contrast to the deleterious effects of GnRH analogue therapy described above.

We hence designed an open label study to gather pilot data on the safety, tolerability and efficacy of Anastrozole in suppressing estradiol concentrations and delaying epiphyseal bone fusion in 10 pubertal boys with GHD treated for one year and compared their data with those of 10 age-matched, GH-only controls. We observed that 12mo treatment with the combination of the aromatase blocker and GH in adolescent boys, results in a significant and sustained suppression of circulating estrogen concentrations and reciprocal increases in testosterone concentrations as compared to controls. Levels of plasma IGF-I, IGFBP-3, bone markers, insulin, glucose and lipids remained normal as well. Anastrozole treatment did not have any detrimental effects on body composition, the tempo of puberty or bone mineralization and was well tolerated and safe. Although there were no demonstrable changes in adult height predictions after only 12mo of treatment, it is clear that changes in predicted adult height take longer to be observed.

Interestingly, plasma IGF-I concentrations remained unchanged during one year of Anastrozole treatment in GH deficient boys whereas they increased by 45% in the GH-only treated control group. This is similar to what we observed in 10w experiments in young males reported previously. The mechanism for these findings is not fully understood as GH is "clamped" by fixed exogenous administration. A similar lack of increase in IGF-I concentrations with Anastrozole has not been accompanied by changes in pulsatile GH concentrations previously and IGFBP-3 concentrations, which are entirely GH dependent, did not change in the present experiments in either

group. Collectively, these data suggest that endogenous estrogens affect IGF-I production through a GH-independent mechanism, possibly through a modulation of hepatic transcription for IGF-I. Sperm analysis of the adolescents who participated in the study were comparable in motility and counts among those GH deficient young men who took the aromatase inhibitor and those that did not and healthy controls. We are in the midst of a 3 year, double blind, placebo-controlled trial looking at the effects of long term aromatase blockade and GH in boys with GH deficiency who are in puberty. Data will soon be available to answer the question as to whether this class of compounds plays a role in the treatment of poor growth in the pubertal male.

REFERENCES

1. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653-3660.
2. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, DiRito A, Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3596-3600.
3. Adan L, Souberbielle JC, Zucker JM, Pierre-Kahn A, Kalifa C, Brauner R. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:229-233.
4. Cara JF, Kreiter ML, Rosenfield RL. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: effect of combination therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *J Pediatr* 1992; 120:709-715.
5. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:619-622.
6. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:197-202.
7. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I. GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:623-628.
8. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2000; 85:569-573.
9. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1511-1517.
 10. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB Jr. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*. 2003; 348:908-917.
 11. Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, Veldhuis JD, Urban RJ. Testosterone deficiency in young men: Marked alterations in whole body protein kinetics, strength and adiposity. *J Clin Endocrinol & Metab* 1998; 83:1886-1892.
 12. Mauras N, Hayes V, Yergey AL. Profound hypogonadism has significant negative effects on calcium balance in males: a calcium kinetic study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 577-582.
 13. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
 14. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of Testosterone and Estradiol in man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997 337:91-95.
 15. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin.Endocrinol.Metab* 1995; 80: 3689-3698.
 16. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1743-1748.
 17. Mauras N, O'Brien KO, Oerter Klein K, Hayes V. Estrogen suppression in males: Metabolic effects. *J Clin Endocrinol & Metab* 2000; 85: 2370-2377.
 18. Mauras N, Lima J, Patel D, Lippe B, Kwok A. Pharmacokinetics and dose finding of a potent aromatase inhibitor, Aromasin, (Exemestane) in Young Males. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 (in press).
 19. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3785-93.
 20. Mauras N, Welch S, Rini A, Klein KO. An open label 12-month pilot trial on the effects of the aromatase inhibitor anastrozole in growth hormone (GH)-treated GH deficient adolescent boys. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Dec;17(12):1597-606.
 21. Mauras N, Bell J, Snow B, Winslow K. Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. *Fertil Steril*. 84: 239-42, 2005

NUEVAS INSULINAS, SENSORES DE GLUCOSA Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

Denis Daneman MB BCh FRCPC

Professor of Pediatrics. University of Toronto. Chief - Division of Endocrinology. The Hospital for Sick Children. Toronto, Canada.

Although advanced complications are rare in youth, the demonstration of metabolic memory in follow-up studies of the DCCT cohort, demands implementation of tight glycemic control in all individuals with T1D as early as possible after diagnosis. This is particularly difficult in the pediatric population owing to the increased risk for hazardous hypoglycemia, fluctuating insulin requirements due to exercise, illness, variable carbohydrate intake, as well as psychosocial and physiological issues related to age, puberty and weight gain. Furthermore, adolescents with T1D have higher average HbA1c levels compared to those in the adult population. For the moment better outcomes for children and teens with T1D depend in large part on the ability to more appropriately tailor the insulin regimen for each individual. The presentation will review: use of insulin analogs, newer monitoring systems and delivery devices.

A. INSULINS

Different centers use different approaches to insulin therapy, with increasingly more using basal-bolus approaches with either multiple daily insulin injections (MDI) or CSII. MDI has traditionally comprised NPH or Ultralente given once or twice daily as the basal insulin with regular human insulin boluses before meals. With the availability of both fast- and very long-acting insulin analogues, MDI now mainly uses insulin glargine (Lantus) or detemir (Levemir) as the basal insulin and insulin lispro (Humalog) or aspart (Novorapid/Novolog) as the premeal boluses. CSII employs fast-acting insulin analogues in a continuous basal rate with premeal boluses. When basal-bolus routines are meticulously used together with the other aspects of management, at least a proportion of individuals with T1D are able to maintain near normal glycemic control.

Both a meta-analysis and Cochrane Review compared intensive therapy regimens with fast-acting insulin analogues to regular insulin. A small (-0.1 to -0.15%), but significant decrease in HbA1c was seen with the analogues, with comparable results between the analogues and regular insulin in terms of overall hypoglycemia. Quality of life was significantly better with analogue use, due

largely to the shorter interval between injection and food intake.

A number of RCTs as well as observational studies have evaluated insulin glargine or detemir in adults and children with T1D. All subjects in these trials used basal-bolus insulin regimens. Most found no differences in HbA1c levels between groups receiving insulin glargine or detemir and those receiving NPH. A few reported significant HbA1c decreases of 0.1-0.5% when insulin glargine was compared to NPH or Ultralente. Some studies reported less night- or day-time hypoglycemia or less severe hypoglycemic events in those receiving insulin glargine.

Studies in children and adolescents with T1D using insulin analogues show similar findings to those in adults.

B. MONITORING GLYCEMIC CONTROL

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is fundamental to good diabetes care. More frequent monitoring is generally associated with lower HbA1c levels, avoidance of hypoglycemia and lifestyle flexibility when the results are used to assist the individual in their dietary choices, physical activity and insulin doses.

Available glucose monitors are now much smaller, require very small amounts of blood (2-10 mL), are faster at providing a result (5-15 sec), and can be used at sites other than fingertips. Verification of accuracy of SMBG is required by comparing results obtained on the patient's meter with a simultaneous specimen sent to the laboratory.

Most meters incorporate data management systems; however, maintaining a blood glucose logbook is necessary to detect patterns of glucose control and make appropriate dose adjustments. Recently, continuous glucose monitoring technologies with subcutaneous sensors, have become increasingly used in clinical care as a means of accessing more complete glycemic data than is available with traditional SMBG.

While SMBG reflects day-to-day variations in blood glucose levels, long-term control is best measured by HbA1c levels, reflecting average glycemia over the previous 90-120 days. Each laboratory needs to standardize its HbA1c as-

say against either the DCCT or another internationally recognized reference laboratory since there are no universal standards against which individual assays can be calibrated.

Insulin and monitoring are two of the many aspects of the comprehensive management of T1D in childhood, others being attention to meal planning, psychosocial issues, physical activity and other nonbasal conditions.

REFERENCES

1. Bui H, Perlman K, Daneman D. Glucose monitoring: future directions. *Pediatric Diabetes* 6:50-62, 2005.
9. National Institute for clinical Excellence (December 2002): Guidance on the use of long acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology appraisal guidelines No.53.
10. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 2000;156:838-40.
11. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge A, Ong KL, mWatts AP, et al. Insulin lispro, a potential role in preventing nocturnal hypoglycemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003;20:656-60.
12. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001;108(5):1175
13. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GL, Walrvens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997;100:968-72.
14. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, Rewers Marian, Garg SK. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003;143:737-40.
15. Chapman TM and Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64(22):2577-95.
16. Mohn A, Strang S, Wernicke-panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long acting insulin HOE 901 as part of a three injection regimen. *Diabetes Care* 2000;23(4):557-9.
17. Danne T, Lupke K, Walte K, Schuetz W, Galil M. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-92.
18. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wenicke-Panten K. The pediatric study group of insulin glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatric Endocrinol Metabol* 2002;15:369-76.
19. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, Chase HP. Pre-meal insulin analogue insulin Lispro vs Humulin R Insulin treatment in youth subjects with type 1 diabetes. *Diab Med* 1996;13(1):47-52.
20. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ, for the Lispro in adolescents study group. comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002;24:629-38.
21. Home P, Bartley P, Russel Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg J, Abrams P, et al. (Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group). Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2004;27:1081-7.
22. Fritsche A, Haring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(s2):S41-6.
23. Tamborlane WV, Bonfig W, Boland E. Recent advances in treatment of youth with type 1 diabetes: better care through technology. *Diabet Med* 2001;18:864-70.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES TIPO 2 EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Denis Daneman MB BCh FRCPC

Professor of Pediatrics - University of Toronto. Chief - Division of Endocrinology. The Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, ON M5G 1X8. Canada.

Insulin resistance is a simple concept with complex ramifications. The notion that insulin action differs in different people and under different circumstances has been known for a considerable period of time. For example, it has long been recognized that young children with type 1 diabetes are "sensitive" to small changes in insulin dosage, while obese adults with type 2 diabetes may require huge doses of insulin to establish metabolic control.

What is more recent is the finding that insulin action differs in a number of different and very common conditions and may in fact be a central contributor to the pathogenesis of some or all of these, including obesity, atherogenesis, type 2 diabetes, the metabolic syndrome, hypertension, hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome and perhaps some types of malignancy.

The increasing burden of obesity and its complications has increasingly focused the spotlight on insulin resistance in recent years. Yet most of this attention has been paid to adults and much less to the consequences and causes of insulin resistance in children and teens. This is despite the fact that many of the adult diseases associated with insulin resistance, such as obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis, have their origins in childhood.

Furthermore, insulin resistance has long been documented in certain circumstances in children and teens with type 1 diabetes (e.g. at disease onset, with episodes of ketoacidosis or poor metabolic control), and is likely an adaptive response contributing to the growth spurt of puberty.

More recently, in utero contributions to programming of insulin resistance and its consequences have been brought to light, initially by Barker and his colleagues who have championed the field of "fetal origins of adult disease."

Insulin resistance (IR) can be measured in many ways, the "gold standard" being the measurements derived from the euglycemic, hyperinsulinemic clamp technique, but there are others, including dynamic tests such as the frequently sampled IVGTT using the Bergman Minimal Model, or IR derived from the OGTT, and more static tests such as HOMA-IR and QUICKIE which are derived from measurement of fasting insulin and glucose concentrations.

Approaches are being developed, first in adults and more recently in teens as well, to modulate insulin resistance either by lifestyle change or through medications such as metformin in order to prevent progression to type 2 diabetes.

TYPE 2 DIABETES IN CHILDHOOD

There is no doubt that there is a steady increase in the numbers of youth being diagnosed with T2D worldwide. Most series of youth with T2DM report a female to male ratio varies of 1.3- 1.8 and a mean age of onset between 12 and 14 years of age with most patients in mid-to late puberty at diagnosis.

A positive family history can be elicited in the vast majority. Certain ethnic groups are over-represented in T2DM in youth, specifically, African American, Hispanic, First Nations and Asian. While the majority of our patients are asymptomatic at presentation, 20% have ketonuria and 8% DKA.

This is similar to that reported by other groups (as many as 25% in DKA and up to 40% with ketones).

There is little information available on the prevalence of hypertension and hyperlipidemia in children with T2DM. Reported range for hypertriglyceridemia is from 4-32 % and 17-32% for elevated blood pressure, with even higher percentage in first nations group. Other features of insulin resistance syndrome are common at diagnosis: acanthosis nigricans and menstrual abnormalities in females. Prevalence of features of metabolic syndrome are higher.

Diet and exercise are recommended as a first choice of therapy in those who are not ill at diagnosis, but successful only in few patients over time. If treatment goals are not met (HbA1c levels are above 7%) oral agent is indicated. Metformin is the only one shown to be successful in an RCT in teens with T2D. If monotherapy is not successful over a reasonable period of time (3-6 months) other agent or insulin should be added.

Existence of complications at the time of diagnosis is not as clear in pediatrics.

According to ADA guidelines: (i) urinary albumin and lipid levels should be checked annually, (ii) dilated eye examination should be performed annually, (iii) screening for elevated blood pressure and

lipid abnormalities is indicated to detect microvascular disease. These examinations should begin at the time of the diagnosis.

The impact of early onset IR and T2D are only now beginning to be felt.

Major public health initiatives will be needed to reduce the burdens and long term complications of childhood obesity and its myriad consequences.

REFERENCES

- Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: Race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2534-2540.
- Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:731-747.
- Arslanian S. Type 2 diabetes in children: Clinical aspects and risk factors. *Horm Res* 2002;57:19-28.
- Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:920-926.
- Arslanian S: Insulin resistance and insulin secretion in childhood and adolescence: their role in type 2 diabetes in youth. In: Silink M, Kida K, Rosenbloom AL eds. *Type 2 Diabetes in Childhood and Adolescence*, London and New York: Martin Dunitz, 2003:93-116.
- Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26:138-143.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144:47-55.
- Moran AM, Jacobs Jr. DR, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48:2039-44.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215-9
- Dean HE, Mundy RLL, Moffatt M: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in Indian children in Manitoba. *Can Med Assoc J* 1992;147:52.
- Fagot-Campana A, Pettit DJ, Engelgau MM, et al: Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664.
- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al: Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-615.
- Scott CR, Smith JM, Craddock M, Pihoker C: Characteristics of youth-onset non-insulin-dependent-diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100:84.
- Neufeld ND, Raffal LJ, Landon C, et al: Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21:80.
- Glaser N, Jones KL: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in Mexican-American children. *West J Med* 1998;168:171.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N: Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24(Suppl):S7-S13.
- Freemark, M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3-13.
- Zdravkovic V, Daneman D, Hamilton J. Presentation and course of type 2 diabetes in youth in a multiethnic city. *Diabetic Medicine* 2004; 21:1144-8.
- Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:224-230.
- Barrett EJ, DeFronzo RA, Bevilacqua S, Ferrannini E. Insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1982;31:923-928.
- Hamilton J, Daneman D. Deteriorating diabetes control during adolescence: physiological or psychosocial? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:115-126.

BENEFICIOS NUTRICIONALES DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO Y DE LA TESTOSTERONA EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

Nelly Mauras, MD

Chief, Division of Endocrinology, Nemours Children's Clinic, Jacksonville, FL, & Professor of Pediatrics, Mayo Medical School, USA.

Growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I), sex steroids, and also insulin, all are potent anabolic hormones. They synergize to develop the full body composition and metabolic changes of puberty and have significant nutritional effects in vivo.

Large bodies of data have accumulated which improve our understanding of these complex and dynamic interactions between hormones and nutrients resulting in an adolescent human. Some of these interactions, both in health and disease, are explored and updated in this clinical review.

Growth and Bone Metabolism: Sex steroids are critical for a normal and timely pubertal growth spurt, and this effect is largely mediated by their impact on GH production. Androgens are anabolic agents in bone and are important in bone remodeling and ample evidence supports the concept that these effects are independent of aromatization to estrogens. Males continue to actively accrue bone mass even after the completion of linear growth, and peak bone mass in males is not achieved until their mid twenties.

Androgen deficiency in males induces an initial, rapid increase in bone loss and increased remodeling, followed by a diminished rates of bone formation. Young boys treated with testosterone have significant increases in intestinal calcium absorption and kinetic measures of bone calcium accretion, contrary to the effects observed in young males treated with a GnRH analogue (GnRHa), whom experienced marked urinary calcium losses after only 10w of sustained hypogonadism. Altogether the data support the anabolic effect of androgens in bone.

The potent growth promoting effect of GH, and of IGF-I are well established and is not the subject of this review. In addition to linear growth, however, GH and IGF-I, have been shown to affect bone mass accrual. Previous studies on the effects of GH on bone mineralization have shown that there is a biphasic response to GH, with an initial decline in bone mineral density (BMD) as resorption exceeds formation, followed by a steady increase in BMD after 12mo of treatment and GH increases bone formation in GH-deficient states only after prolonged treatment

(>18mo). GH treatment is clearly important in maintaining the long term mineralization of the skeleton and profound deficiency is associated with osteopenia. In GH deficient children and adolescents both areal and volumetric BMD are decreased and improve with GH therapy. On the other hand, evidence thus far does not support a role for IGF-I in osteoporosis treatment but, similar to the use of GH chronically, much longer term studies may be needed to demonstrate any potential beneficial effect.

Protein Metabolism/Skeletal Muscle: Androgens have potent effects increasing lean body mass, increasing muscle bulk and skeletal muscle strength in man. Using stable isotopes of leucine and glutamine we have previously shown that testosterone administration to prepubertal males markedly increases whole body protein turnover, decreases protein oxidation, resulting in a net increase in whole body protein synthesis rates. The administration of a GnRH analogue to eugonadal young men resulted in opposite results, i.e., decreased whole body protein turnover and protein synthesis rates with a marked increase in protein oxidation and decreased lean body mass. The latter was observed despite invariant GH and IGF-I concentrations. Testosterone treatment of elderly men, however, is associated with increased mRNA expression of IGF-I in skeletal muscle, effects that mirrored those observed in GnRHa-treated young healthy males whom had decreased mRNA gene expression for IGF-I after induction of testosterone deficiency. Taken collectively, these data suggest that testosterone per se, can affect protein metabolism and body composition, independent of changes in GH production at the systemic level. Yet testosterone is necessary for the normal function of the intramuscular IGF-I system. Data thus far suggest that the anabolic effects of androgens are likely direct and not secondary to aromatization.

The administration of physiological or supraphysiological doses of testosterone has been shown to increase skeletal muscle strength in both elderly and young men, and the induction of a hypogonadal state with GnRHa results in a quantifiable loss of muscle strength as measured by

isokinetic dynamometry. This nutritional effect of testosterone is principally responsible for the marked increase in strength in male puberty. Despite these physiologic effects, the administration of testosterone as an ergogenic agent to young boys is not warranted due to the potentially negative impact accelerating epiphyseal fusion.

GH administration to healthy volunteers results in a selective increase in whole body protein synthesis rates with a net anabolic effect. Because of this significant increase in nitrogen retention, GH has been tried in a variety of catabolic conditions in man and has been shown to improve nitrogen balance in debilitating catabolic conditions such as burned patients, subjects on parenteral nutrition, trauma victims, and after major surgery. However, high-dose GH treatment of critically ill patients resulted in higher mortality than those receiving placebo, causing substantial concern on the use of GH in the intensive care unit setting. On the other hand, GH is clearly a potent protein-anabolic agent which is routinely and safely used to promote growth in children with a variety of other more chronic illnesses such as inflammatory bowel disease, cystic fibrosis or chronic renal failure, as well as in AIDS wasting syndromes. Hence, safety with the use of GH in chronic inflammatory conditions appears to be excellent and different than that in acute severe disease. It is nonetheless prudent to discontinue the use of GH in any patient who develops a severe acute illness necessitating hospitalization and aggressive support.

IGF-I, on the other hand, has very comparable effects as GH enhancing protein anabolism, stimulating protein synthesis, with no effects on proteolysis. However, in high doses, IGF-I suppresses proteolytic rates, effects indistinguishable to those of insulin. GH and IGF-I, when given together, however, do not have more potent protein anabolic effects than when each compound is given separately, whereas in relative caloric deprivation, the co-administration of GH and IGF-I appears to be synergistic enhancing a more positive protein balance. Both GH and IGF-I have been used in severe GH-deficient adults and found to have comparable effects enhancing protein synthesis, this was also observed in postmenopausal women treated with either GH or IGF-I for 1 month. Both of these hormones have been tried as protein anabolic agents in a variety of experimental situations in man with very comparable results. Taken in aggregate, the available data suggest that IGF-I mediates the protein-anabolic actions of GH in man. These effects are most evident and magnified during puberty. We have also observed an increase of the effects of combined testosterone and GH to GH

deficient boys on IGF-I production, protein synthesis rates and body composition, supporting further the concept that these 2 hormones are synergistic in their metabolic effects during puberty.

Lipid Metabolism: Androgens have been shown to stimulate lipolysis in a variety of experimental situations in both animals and humans. When testosterone is administered to hypophysectomized rats it does not affect lipolysis, however, when given in conjunction with GH, it normalizes rates of lipolysis in vitro more than GH alone. When young men were rendered hypogonadal by the administration of a GnRHa we observed marked changes in body composition with decreased lean body mass and increased adiposity. This was associated with decreased lipid oxidation rates, suggestive of decreased free fatty acid mobilization and substrate availability for oxidation in the absence of testosterone. These and other data support the concept that testosterone and GH have additive effects on lipolysis and help explain the large changes in body composition, increased lean body mass and decreased adiposity characteristic of the male puberty.

GH receptors are expressed in human adipocytes and GH has been shown to have significant effects on fat metabolism, improving the lipolytic response of isolated adipocytes to epinephrine, improving lipid profiles (although not consistently), and decreasing LPL activity in GH deficient adults and in obese women, hence diminishing the flow of ffa to the adipocyte (antilipogenic). GH therapy in children, is well known to be associated with substantial changes in redistribution of body fat, from abdominal (android) to more peripheral (gynoid) pattern. When given to children with GH deficiency, the classical pudgy appearance on the hypopituitary child changes with a decrease in adiposity, and at times a remarkable "thinning out" of their physique. GH administration, however, typically does not cause weight loss but rather a change in body composition, hence careful discussion with patients needs to include a realistic expectation of the anticipated results of treatment, particularly in adults and in some obese children being treated with GH, such as those with Prader Willi syndrome. The effects of GH on lipids/lipolysis, however, are not IGF-I mediated as there are no functional type one IGF-I receptors in adipocytes.

Carbohydrate metabolism: The bulk of available data suggest that androgens are not critical for normal carbohydrate metabolism. GH, on the other hand, is pivotal for the maintenance of normal glucose homeostasis and hepatic glucose production in infancy e.g.. However, this critical role of GH in glu-

case homeostasis is markedly diminished in older children and adults, a transition which is poorly understood. GH administered chronically results in compensatory hyperinsulinemia and GH treatment is associated with the development of insulin resistance, however, this is typically not associated with clinically significant disease. GH therapy in children is not associated with any increase in the incidence of diabetes. Caution, however, should be exercised when using GH chronically in subjects in whom other risk factors for carbohydrate intolerance or diabetes are present, such as the elderly, the obese, or those on glucocorticosteroids for example.

IGF-I, on the other hand, does not mediate the effects of GH on carbohydrate metabolism as IGF-I has mostly insulin-like effects. During puberty, despite the measurable decrease in insulin sensitivity, carbohydrate tolerance remains normal. Based on these data, it is possible that not only the compensatory hyperinsulinemia but the marked and chronic increase in IGF-I during this period contribute to the maintenance of normoglycemia in adolescence.

Effects of GH depending on gender: GH production rates and IGF-I concentrations are higher in adult females than in males and these differences are apparent in puberty, suggesting lesser sensitivity to GH action in females. We recently conducted studies to assess if the protein-anabolic and lipolytic effects of GH are influenced by gender in children. Using isotope dilution methods and body composition measures, we found that boys had higher rates of protein turnover and synthesis than girls before and after GH Rx, and greater lowering of protein oxidation rates after GH than girls. Boys and girls had similar rates of lipolysis, lipid concentrations and body composition changes after GH Rx. There were no differences in measures of carbohydrate metabolism and insulin sensitivity, nor in lipid concentrations between males and females before or after GH therapy. Boys had higher IGF-I responses to 8w of GH Rx than girls. There were, however, no differential gender effects on the linear growth responses observed after 12mo of Rx. These data suggest that differences in IGF-I and protein metabolism during GH Rx between adolescent boys and girls may account in part for the gender differences in physique and strength that develop during human puberty. Gender differences in IGF-I responses to GH did not translate into differences in the quality of linear growth. Further follow up is needed to better assess the need for differential GH dosing in boys vs. girls in puberty.

Comparison of metabolic effects of GH, IGF-I and sex steroids at whole body level in humans

Effect	GH	IGF-I	Testosterone	Estrogen
Protein Synthesis				No change
Body Composition (FFM/%FM)				Not clear
Insulin Sensitivity			No effect	No effect
Lipolysis/Lipid Oxidation		Chronically	Facilitates GH effects	Not clear
Bone Density		Not after 12mo		

In conclusion, data summarized give a robust rationale for the use of GH /IGF-I in catabolic conditions in both children and adults and androgenic hormones in adults. Both GH and IGF-I decrease the catabolic states such as the glucocorticosteroid treated patient and the profoundly hypogonadal subject. GH and testosterone both potentiate the development of the full body composition and metabolic changes of male puberty and have significant nutritional effects in vivo.

REFERENCES

- Mauras, N: GH, Sex Steroids and IGF-I: Metabolic Effects in Puberty and Beyond. Editors: Pescovitz and Eugster In: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management Lippincott, Williams & Wilkins 2004
- Veldhuis JD, Roemnick JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, Mauras N, Bowers CY. Endocrine control of body composition in infancy, childhood and puberty. *Endocr Rev* 26(1):114-46.2005
- Mauras N, Haymond M. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Hormone and IGF-I Research* 15(1):19-27, 2005
- Arisaka, O., Arisaka, M., Nakayama, Y., Fujiwara, S., Yabuta, K., Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism. *Metabolism* 44, 419-423, 1998
- Mauras, N., Haymond, M.W., Darmaun, D., Vieira, N.E., Abrams, S.A., Yergey, A.L., Calcium and protein kinetics in prepubertal boys. Positive effects of testosterone. *J. Clin. Invest.* 93, 1014-1019, 1994
- Mauras N, Hayes, V, Yergey, A.L., Profound hypogonadism has significant negative effects on calcium balance in males: a calcium kinetic study. *J Bone Miner Res* 14, 577-582, 1999
- Wakley, G.K., Schutte, H.D.J., Hannon, K.S, Turner, R.T., Androgen treatment prevents loss of cancellous bone in the orchidectomized rat. *J Bone Miner Res* 6, 325-330, 1991

- Mauras N, Hayes,V., Welch,S., Rini,A., Helgeson,K., Dokler,M., Veldhuis,J.D, Urban,R.J., Testosterone deficiency in young men: Marked alterations in whole body protein kinetics, strength and adiposity. *J Clin Endocrinol & Metab* 83, 1886-1892, 1998
- Urban,R.J., Bodenbug,Y.H., Gilkison,C., Foxworth,J., Coggin,A.R., Wolfe,R.R., and Ferrando,A., Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; E269, 820-826.
- Mauras N, Rini A, Welch S. Synergistic effects of testosterone and growth hormone on protein metabolism and body composition in prepubertal boys. *Metab* 52(8):964-9, 2003
- Yang,S., Xu,X., Bjoentorp,P., and Eden,S., Additive effects of GH and testosterone on lipolysis in adipocytes of hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 147, 147-152, 1995
- Mauras N, O'Brien KO, Welch S, et al. IGF-I and GH treatment in GH deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:1686-1694, 2000
- Mauras N, George D, Evans J, et al. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with Inflammatory Bowel Disease: A pilot study. *Metabolism* 51:127-135, 2002.
- Mauras N. GH Therapy in the Glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects. *Hormone Research*, 56 Suppl 1:13-18, 2001
- Mauras N. Combined recombinant human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I: lack of synergy on whole body protein anabolism in normally fed subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2633-2637, 1995
- Mauras N, Beaufriere B. rhIGF-I enhances whole body protein anabolism and significantly diminishes the protein-catabolic effects of prednisone in humans, without a diabetogenic effect. *J Clin Endocrinol Metab* 80:869-874, 1995
- Mauras N, Martinez V, Rini A, et al. Recombinant human IGF-I has significant anabolic effects in adults with GH receptor deficiency: studies on protein, glucose and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol & Metab* 85:3036-3042, 2000
- Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Eng J Med* 1999; 341:1206-1216.
- Rosenbaum M, Gertner JM, Leibel RL. Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1274-1281, 1989
- Hayes VY, Urban RJ, Jiang J, Helgeson K, Mauras N. Recombinant human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I diminish the catabolic effects of hypogonadism in man: metabolic and molecular effects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2211-2219, 2001.
- Mauras N, Walker K, Snow B, Welch S. Gender differences in GH action in puberty. The endocrine Society Annual Meeting, San Diego, CA June 2005

La SVEM invita a participar:

- X Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo
- V Curso Pañamericano 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.

Trabajos libres se recibirán hasta el 15 de Mayo

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El manuscrito acompañado 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 simultáneamente enviado a otra revista, se remite al Editor-Jefe de la RVEM. El envío puede ser realizado por correo electrónico: rvdeme@gmail.com; o por correo postal: al Editor-Jefe de la RVEM, apartado 522, Mérida-Venezuela. Los trabajos deben ir acompañados de la carta de presentación, el original y un disquete con el texto completo del manuscrito. El Comité Editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendentes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Presentación y extensión

El manuscrito, escrito en español, debe presentarse a doble espacio, con letra tamaño 12.

La primera página contendrá: el título del artículo, nombre y apellido de los autores y su afiliación institucional; título abreviado (< de 40 caracteres); título en inglés; dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia.

Resumen: en español y en inglés con un máximo de 300 palabras. Puesto que el resumen es la única parte que va incluida en la mayoría de las bases de datos electrónicas y a la cual accederán muchos de los lectores, los autores deben asegurarse de que en él se recojan de manera exacta los contenidos principales del artículo. Después del resumen se darán de tres a 10 palabras clave para fines de indización en bases de datos. Utilizar términos del Medical Subjects Index del Index Medicus. La estructura depende del tipo de publicación.

Revisión bibliográfica: se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Su presentación tendrá títulos y subtítulos acordes con el contenido. La estructura del resumen será continua.

Artículo original: se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. Estructura: *Introducción:* se describen los fundamentos y objetivos del trabajo; *Métodos:* se debe exponer con la máxima claridad como se llevó a cabo el estudio, con la descripción del proceso de selección de sujetos de estudio, del procedimiento utilizado y de los métodos estadísticos aplicados; *Resultados:* deben presentarse siguiendo una secuencia lógica en texto, tablas e ilustraciones. No se deben repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas e ilustraciones, es suficiente con destacar los resultados más relevantes; *Discusión:* relacionar los resultados con los objetivos del trabajo y resaltar las conclusiones que de ellos se derivan, evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos; *Referencias Bibliográficas.*

Estructura del resumen: objetivos, métodos, resultados, conclusiones.

Caso clínico: se recomienda una extensión de 10 páginas. Con los siguientes apartados: *Introducción, Caso Clínico* (descripción), *Discusión, y Referencias Bibliográficas.* Estructura del resumen: objetivos, caso clínico, conclusiones.

Estilo y formato de las referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc. 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.L

Libros de autores individuales: 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 de libro: 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.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. *Health technology assessment reports*, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. *An early fragment from Central Nepal.* Ingress Communications. Available: <http://www.ingress.com/~astanart/pritzker/pritzker.html>. Accessed 8 June 1995.

Tablas: elaboradas en hojas individuales, a doble espacio, numeradas consecutivamente con números romanos. Tendrán un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado breve; 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: *, Ü, á. Las llamadas a notas al pie del cuadro 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 auto formato Word básico 1.

Ilustraciones (figuras): gráficos, diagramas, fotografías, etc. deben agregar información y no duplicarla. Se numerarán con números arábigos y a continuación el título y la explicación de la figura. Se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Se recomienda que tablas y figuras sean elaboradas en blanco y negro y el número total no sea mayor de seis.

Abreviaturas y símbolos: la primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo al que se refiere.

Unidades de medida: emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).