

RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS

BARIATRIC SURGERY AND TYPE 2 DIABETES.

Samuel Klein, MD, Washington University School of Medicine, St Louis, MO USA.

Overweight and obesity are important risk factors for developing type 2 diabetes mellitus. Therefore, it is likely that the increase in the prevalence of overweight and obesity in the last 30 years is an important contributor to the marked increase in the worldwide prevalence rate of type 2 diabetes. Diet-induced weight loss improves glucose homeostasis and is recommended by the leading medical societies as the first step of therapy for patients with type 2 diabetes. Unfortunately, effective weight loss with lifestyle intervention is difficult to achieve, and many patients with type 2 diabetes are treated with hypoglycemic agents that cause weight gain. Moreover, most patients with type 2 diabetes fail to achieve adequate glycemic control with medical therapy, and ~50% of patients in the general population do not achieve HbA1C <7%.

Treatment of patients who have type 2 diabetes with bariatric surgery frequently results in complete resolution of diabetes, usually defined as discontinuation of all diabetes medications in conjunction with normal fasting blood glucose or HbA1C <7%.

However, the remission rate of diabetes is not the same among

all bariatric surgical procedures. The results from a meta-analysis of 621 studies involving thousands of patients found that the rate of diabetes resolution was greater in patients who had surgical procedures that involved anatomical diversion of the upper gastrointestinal (UGI) tract (e.g. roux-en-Y gastric bypass [RYGB]) than those that simply restricted the stomach (e.g. laparoscopic adjustable gastric banding). In addition, RYGB surgery often results in rapid improvement or resolution of type 2 diabetes before large changes in body weight have occurred. These observations have led to the notion that excluding ingested nutrients from the upper gastrointestinal tract has important therapeutic effects on type 2 diabetes that are independent of weight loss. However, the interpretation of these clinical results is confounded by differences in weight loss between surgical treatments and by a marked reduction in energy intake after gastric bypass surgery, which could have important effects on metabolic outcomes. A review of the composite data suggest that bypass of the UGI tract with stomach resection enhances beta cell function, but improvement in peripheral insulin resistance is due to weight loss.

BENEFICIOS DE LA TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2.

Dr. Tulio López Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Caracas

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 está alcanzando proporciones epidémicas. La terapia del paciente diabético tipo 2 amerita un buen control glucémico con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones crónicas. El tratamiento con dieta y monoterapia con hipoglucemiantes orales son efectivos a largo plazo en solo una minoría de pacientes. La terapia combinada de Glibenclamida-Metformina permite un control superior de la

glucemia a dosis inferiores comparadas con monoterapia de metformina o glibenclamida. Igualmente la terapia combinada brinda un mejor control de la HbA1c a dosis inferior comparada con monoterapia de glibenclamida ó metformina. Controla

mejor la hiperglucemia en ayunas y postprandial comparada con las monoterapias. El tratamiento combinado lleva a que menos pacientes descontinúen el tratamiento debido a pérdida de eficiencia comparada a metformina ó glibenclamida. La terapia combinada es segura y bien tolerada: la incidencia de hipoglucemias es baja y los efectos adversos gastro-intestinales son comparables a los observados en metformina.

El efecto sobre el peso es comparable con el cambio observado en pacientes que reciben glibenclamida. La terapia combinada simplifica los esquemas de tratamiento con un menor número de tabletas a tomar diariamente, facilitando la adherencia al tratamiento.

CASOS DE DIFÍCIL MANEJO EN PATOLOGÍA HIPOFISARIA.

Dra Ruth Manguplí. Catedra de Neurocirugía, Sección de Neuroendocrinología Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Los adenomas hipofisarios representan el 90% de los tumores que se encuentran en el área sellar. Aunque se ha demostrado que estos tumores provienen de una proliferación monoclonal, la patogénesis exacta permanece desconocida. Algunos factores implicados son el PTTG, la pérdida de genes en la región p del cromosoma 11, y la capacidad de las células pluripotenciales como iniciadoras del proceso tumoral. La mayoría de los adenomas hipofisarios muestran un crecimiento lento durante muchos años con comportamiento benigno, pero podemos encontrarlos con lesiones invasivas, que progresan rápidamente y responden mal a los tratamientos convencionales. Estos son tumores atípicos con fenotipos malignos donde la anatomía patológica no puede clasificarlos como verdaderos carcinomas ya que no hay evidencias de metástasis. En estos casos la expresión del antígeno Ki67 excede el 3% de las células y se encuentran algunos mitosis ocasionales. Hemos observado este comportamiento agresivo en algunos tumores secretores de prolactina, ACTH y gonadotrofos.

Cuando los tumores de la región sellar comprimen o invaden estructuras vecinas los pacientes pueden llegar a la consulta con complicaciones neurológicas (diplopía, ptosis, hemianopsia). Presentamos casos clínicos e imágenes de pacientes con

alteraciones de nervios craneales por apoplejía hipofisaria, un cordoma del área sellar y un adenoma secretor de ACTH con compromiso visual. Los niños y adolescentes con tumores del área sellar presentan dificultades en el manejo y su estudio debe ser multidisciplinario. En estos casos el diagnóstico diferencial de un adenoma hipofisario debe hacerse con craneofaringiomas, tumor de células germinales y gliomas ópticos. Para finalizar se discute un caso de enfermedad de Cushing y otro de Acromeglia que no han sido curados luego de la cirugía transesfenoidal para plantear nuevas opciones terapéuticas.

Referencias

Grossman Ashley *The molecular biology of pituitary tumors Pituitary* 2009;12:265-270 Ayuk John et al. *Acute management of pituitary apoplexy, surgery or conservative management ? Clinical Endocrinology* 2004 61,747-752 Jane John, Craniopharyngiomas, *Pituitary* 2006 9:323-326 Mamelak Adam et al. *Atypical pituitary adenoma, Pituitary* 2011 14: 92-97 Melmed Shlomo, *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia JCEM* 2010 96:273-288 Katznelson Lawrence, *Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery, JCEM* 2010 95: 4114-4123 Buchfelder Michael, *Management of aggressive pituitary adenomas Pituitary* 2009 12:256-260

DIABETES TIPO 2 NUEVOS ACTORES Y NUEVOS MECANISMOS: SU IMPACTO EN LA TERAPÉUTICA.

Dr. Martín Rodríguez.

Los defectos centrales en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 son:

- 1) La resistencia a la insulina en músculo,
 - 2) La resistencia a la insulina en hígado, y
 - 3) El fallo progresivo de la célula beta.
- Además de ellos,
- 4) Los defectos del tracto gastrointestinal con manifestaciones de deficiencias de incretinas o de resistencia a las mismas;
 - 5) Las alteraciones de la célula alfa con un estado de hiperglucagonemia;
 - 6) El reconocido estado inflamatorio del tejido adiposo con acelerada lipólisis;
 - 7) Una probable mala adaptación renal con inapropiada absorción renal de glucosa;
 - 8) Un inadecuado efecto del sistema nervioso central sobre el equilibrio metabólico;
 - 9) El reconocimiento molecular de los efectos negativos de la inactividad física, y
 - 10) La extensa variabilidad de expresión del genoma con diversas formas de diabetes monogénicas (mutaciones), poligénicas (polimorfismos) y por cambios epigenéticos;
- Todos juegan un importante rol en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Los 8 primeros fueron denominados por el Dr. DeFronzo como el octeto ominoso, que, en su visión, justifican un tratamiento precoz combinando múltiples drogas que apunten a diversos mecanismos fisiopatológicos priorizando la corrección de los mismos más que un descenso de la HbA1c.

El ser humano posee la mejor estructura biológica para el desarrollo de actividad física prolongada. Se estima que el hombre del paleolítico, cazador recolector, caminaba más de 10 km por día en búsqueda de alimento. Sólo en caso de injuria se mantenía quieto y en ese momento varios mecanismos homeostáticos se activaban generando una situación de insulino resistencia, inmunidad e inflamación, todos destinados a reparar dicha injuria. El hombre de hoy, sobrealimentado y sedentario, está mayormente quieto y no por injurias. La actividad física no debe ser vista como un tratamiento sino como una variable biológica, como lo es la glucemia, el colesterol y la presión arterial. Su no realización es ya una condición patológica con fuerte efecto predisponente a diabetes tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular, así como otras patologías como el cáncer.

El estudio del genoma humano ha despertado una abrumadora información de los llamados polimorfismos, que junto a probables modificaciones epigenéticas expliquen en parte la tan variada fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2

DISLIPIDEMIA Y EMBARAZO

Dr. Harold Aguirre Herrera MSc.

El embarazo es un estado fisiológico que genera dislipidemia, ésta se encuentra asociada con complicaciones materno fetales y con la presencia de obesidad.

El sobrepeso y la obesidad incrementan el colesterol y triglicéridos en sangre. Se requiere determinar la relevancia clínica del incremento en complicaciones materno fetales. El flujo neto de nutrientes, electrolitos, vitaminas, y otros compuestos de la madre al feto es necesario para asegurar un suministro constante para el metabolismo energético fetal así como para el crecimiento y diferenciación de tejidos. En la formación de sistemas fetales como el nervioso y en el balance de requerimientos extra de energía en el embarazo avanzado es indispensable la utilización de los lípidos. En la presentación revisaremos los mecanismos básicos y la secuencia de eventos metabólicos relacionados con estos durante la gestación.

Es conocido que durante el embarazo existe un incremento en la circulación de los lípidos. Aunque el colesterol y otras sustancias lipídicas han sido el centro de considerable interés, relativamente pocos informes han tratado el estudio consecutivo de los lípidos durante el embarazo.

Con respecto a la diabetes, es sabido también que la captación de la glucosa por el tejido adiposo está disminuida, y este hecho afecta la síntesis y la esterificación de los ácidos grasos libres. Existe además, un aumento de la lipólisis y exceso de flujo de los ácidos grasos libres a la sangre, que es resultado no sólo de la disminución de la captación de glucosa, sino también, del efecto antilipolítico de la insulina. Son pocas las investigaciones, tanto internacionales como nacionales con respecto a la movilización de los lípidos en gestantes diabéticas y muchos más excepcionales en diabéticas gestacionales.

Es importante la detección de dislipidemia y especialmente la Fiedrickson tipo IIb. En grupos de embarazadas normales y embarazadas diabéticas se demuestra una tendencia a la hipertrigliceridemia durante el embarazo y es más frecuente

conforme éste avanza.

En el embarazo que cursa con dislipidemia no se reconocen influencias relacionadas con la edad, paridad o aumento de peso, pero sí se observa que el grado de control metabólico durante el embarazo sí influencia en la presentación de dislipidemia.

Los lípidos maternos son importantes para el crecimiento fetal y el déficit de colesterol puede ser un indicador de malnutrición o infección materna, condiciones que predisponen el parto pretérmino.

En cuanto al exceso de colesterol, se propone que puede ser un marcador de aterogénesis y perfusión placentaria inadecuada. Esto favorece el parto prematuro. En coincidencia, un tercio de los partos pretérmino se asocia con insuficiencia vascular placentaria.

Se concluye que el perfil lipídico juega un rol en la patogénesis de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, y que existe una asociación entre la dislipidemia del embarazo y la pre eclampsia.

La dislipidemia en el embarazo puede contribuir a incrementar el riesgo de defectos del tubo neural. De igual manera la hipertrigliceridemia está relacionada con el riesgo de parto prematuro espontáneo pre eclampsia y diabetes gestacional.

El embarazo es una 'prueba de esfuerzo' natural para la madre. Cualquier morbilidad manifestada durante el embarazo puede ser un signo temprano de enfermedad futura.

El Dr. Novack del Harvard Clinical Research Institute de Boston (Estados Unidos) y sus colaboradores estudiaron las variaciones de los lípidos durante el embarazo y su relación con los embarazos de evolución adversa en 9.911 mujeres sanas sin comorbilidad cardiovascular.

“El criterio de valoración combinado (pre eclampsia o diabetes mellitus gestacional) estuvo presente en 1.209 mujeres (12,2%). Los investigadores observaron una variabilidad sustancial en las concentraciones de lípidos durante el embarazo, con

un valor mínimo tras la concepción y máximo en el parto. El Dr. Novack concluye que “en comparación con las concentraciones previas a la concepción, la concentración de colesterol total aumentó casi un 50% y la de triglicéridos más del doble.

La prevalencia de preeclampsia o de diabetes gestacional aumentó en relación con las concentraciones de triglicéridos desde el 7,2% en el grupo de triglicéridos bajos (percentil <25 ajustado para el mes gestacional) hasta el 19,8% en el grupo de triglicéridos elevados (percentil >75).

La preeclampsia o la diabetes gestacional no estaban asociadas a concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad.

En el análisis multifactorial la concentración elevada de triglicéridos, pero no la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad, estaba asociada con significación estadística a un aumento del riesgo de complicaciones en el embarazo”.

Es posible definir un síndrome metabólico del embarazo.

El embarazo es un estado natural de resistencia a la insulina. Las mujeres con un grado más elevado de resistencia a la insulina pueden presentar cualquiera de las complicaciones asociadas al síndrome metabólico: triglicéridos elevados, presión arterial elevada e hiperglucemia.

Identificar a las mujeres con un riesgo elevado de estas complicaciones puede ayudar a desarrollar una estrategia preventiva.

DISRUPTORES ENDOCRINOS QUÍMICOS.

Elsy Velázquez-Maldonado. Profesor Titular de Endocrinología. Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Unidad de Endocrinología. Mérida, Venezuela.

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas exógenas, naturales o sintéticas, presentes en el medio ambiente, alimentos y productos de uso diario que interfieren con la biosíntesis, acción y metabolismo de hormonas esteroideas y peptídicas. Muchas de estas sustancias son compuestos lipofílicos resistentes a la degradación; debido a su estabilidad y bioacumulación se perpetúan en el ambiente y contaminan el agua y los alimentos. Entre los diferentes químicos con potencial para interferir la acción endocrina se destacan los de tipo agrotóxico (DDT, Dieldrin, aldrin, toxafeno), subproductos industriales (ftalatos, dioxinas, compuestos polibromados, bifenil policlorado, bisfenol A), medicamentos (anticonceptivos, cosméticos), alimentos (animales tratados con hormonas anabolizantes), fórmulas a base de soya (fitoestrógenos); leche materna.

A través de la diversidad y complejidad en sus mecanismos de acción, pueden ejercer diversos efectos: 1) mimetizan la acción de hormonas: 1) estrógenos (DDT, PCB, PBB, fitoestrógenos); 2) efecto antiandrogénico (vinclozolin, DDE (metabolito de DDT)); 3) modifican la síntesis y metabolismo de hormonas naturales (fitoestrógenos); 4) modifican los receptores hormonales. Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis, duración de la exposición, momento y grado de exposición (embrión, feto, perinatal, adulto); sin embargo, la respuesta no guarda una relación lineal con la dosis, pueden tener un periodo de latencia variable que puede depender de su bioacumulación y su intervención conjunta puede causar tanto efectos antagónicos como sinérgicos.

Los efectos reproductivos de los DE en el sexo masculino dependen del momento de la exposición: durante la etapa fetal/neonatal inducen trastornos del crecimiento intrauterino, criptorquidia, hipospadias; en la edad prepuberal inducen pubarca prematura; en la pubertad: disminución del volumen testicular, pubertad precoz o retardo puberal y en el adulto: oligospermia, infertilidad, hiperplasia/cáncer próstata y cáncer testicular. El cáncer de próstata está relacionado a: 1) uso de pesticidas, los cuales

disminuyen la actividad del CP450 y en consecuencia, el metabolismo del estradiol y testosterona; 2) estrógenos ambientales, y antiandrogénico, los cuales aumentan la proliferación celular y susceptibilidad a la carcinogénesis.

En el sexo femenino, la exposición fetal induce retardo del crecimiento intrauterino; en la edad prepuberal: telarca prematura, pubertad precoz periférica y pubarca prematura; en la pubertad: pubertad precoz central secundaria y síndrome de ovario poliquístico; en la mujer adulta: enfermedad mamaria benigna, cáncer de mama, miomatosis uterina, alteraciones de la lactación, falla ovárica prematura y endometriosis. En relación al cáncer de mama, se ha demostrado que los xenoestrógenos potencian el efecto del estradiol sobre la alveologénesis y proliferación ductal a través del ciclo menstrual y alteran la morfogénesis de la glándula, la cual se torna más susceptible al desarrollo neoplásico.

Los DE también actúan sobre el sistema neuroendocrino, son causa de alteraciones en la síntesis y liberación de GnRH, y a través del efecto neurotóxico sobre diversos neurotransmisores pueden causar desórdenes cognitivos, memoria y aprendizaje. Finalmente, los DE se han considerado como obesógenos relacionados al desarrollo de obesidad y a través de inducir resistencia a la insulina y defectos secretorios de las células beta, pueden contribuir al desarrollo de DM2.

El conocimiento del impacto de sustancias químicas sobre el sistema endocrino abre una ventana para investigar el efecto potencial de estas sustancias sobre la salud y con ello, el desarrollo de estrategias para la prevención y reducción de los posibles daños.

Referencias

- Daimanti Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS et al. Endocrine Disrupting Chemicals. An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Rev 2009;30:293 Wang M-Hsien, Baskin. L Endocrine Disruptors, Genital Review. Development, and Hypospadias J Androl 2008;29:499-505 Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster T F. Association of Endocrine Disruptors and Obesity: Perspectives. from Epidemiologic Studies NIH Public Access Author Manuscript Int J Androl. 2010 ; 33:324 Liang Ma. Endocrine disruptors in female reproductive tract development and carcinogenesis. NIH Public Access Author Manuscript. Trends Endocrinol Metab. 2009;20: 357 Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. Human Reproduction Update 2008;14: 59*

EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS, DESDE LAS HORMIGAS HASTA LA HEMOGLOBINA A1C.

Dr. Manuel Camejo Marín, (Venezuela).

La enfermedad que hoy conocemos como diabetes mellitus parece haber sido descrita por primera vez en el papiro de Ebers, un pergamino hallado en el envoltorio de una momia procedente de Tebas hoy Luxor (Egipto), y en el cual se hace

referencia a una serie de situaciones clínicas que pueden corresponder al aumento del volumen o de la frecuencia urinaria y donde también se hacen recomendaciones terapéuticas para estas alteraciones.

En la medicina griega, Hipócrates, considerado el padre de la medicina, no mencionó a la diabetes en su extensa obra aunque se dice que llegó a describir un paciente con aumento del flujo urinario y disminución de peso. Galeno, cuya influencia en la medicina perduró por 1.500 años, y 15 generaciones, consideraba a la diabetes una enfermedad rara, pues solo alcanzó a ver dos pacientes en toda su vida, introdujo el término *dipsakos* (sed), y teorizaba, que la diabetes se producía por una limitación en la capacidad retentiva del riñón.

La primera vez que se utilizó el término diabetes (sifón, o pasar a través de) lo hizo Areteo de Capadocia (200 DC), quien describió magistralmente lo que hoy en día conocemos como el cuadro

clínico de la diabetes tipo 1 descompensada. Es interesante señalar que aunque desconocido para occidente los médicos ayurvédicos Susruta y Charaka, habían descrito, 500 años antes de Cristo, un tipo de trastorno urinario persistente que llamaron *madhumeha* u orina dulce que atraía a las hormigas y que tenía dos formas de presentarse: congénita o adquirida por comer mucho dulce, ingerir mucha cerveza o ser sedentario. Tampoco fue conocido inicialmente la contribución de los médicos de origen árabe Avicenna y Maimonides ni las descripciones de Hildegard, en Alemania, considerada la primera mujer diabetóloga de la historia.

Durante la edad media, no se produjo avance significativo en el diagnóstico de la diabetes y solo en el Renacimiento con Paracelso, se reinicia la época de la urinoscopia y el rechazo de la urinomanía.

Thomas Willis, célebre médico inglés, fue el primero en demostrar en 1674 el sabor dulce de la orina, y Mathew

Dobson en 1776, al evaporar la orina de un paciente diabético obtuvo un material blanquecino como una torta, con un sabor indistinguible del azúcar, sin embargo esta sustancia no fue identificada como glucosa hasta 1815 por un químico francés Michel Chevreul. Claudio Bernard, el gran fisiólogo francés, en 1845 demostró que el organismo podía almacenar glucosa en el hígado en forma de glucógeno. Para esta época y hasta inicios del siglo XX, la diabetes se diagnosticaba por síntomas y por glucosuria. La medida de glucemia se inició realmente en 1903 (Rees) y se popularizó con la aparición de los micrométodos inventados por Bang. Al comienzo del siglo XX solo se conocía una clasificación de la diabetes: Juvenil y del adulto, pero antes de 1979, la profusión de tipos de diabetes era tal, que creaba una enorme confusión internacional y aún dentro de un mismo país, el National Diabetes Data Group (1979) y La OMS (1980) propusieron la primera clasificación consensuada de la diabetes mellitus, dividiéndola en clases clínicas y grupos de alto riesgo, determinando como punto de corte para la glucemia en ayuno 140 mg/dl, y para las 2 horas de la PTGO 200 mg/dl, estos criterios fueron aceptados por la mayoría de las organizaciones dedicadas al estudio de la diabetes. En el año de 1997, se introduce la clasificación etiológica de la diabetes, y se asoma el término alteración de la glucemia en ayunas: 110-125 mg/dl, lo cual fue cambiado en el año 2003 por la ADA a 100-125 mg/dl.

Desde el año 2009 un Comité Internacional de Expertos ha propuesto la determinación de la hemoglobina A1C, como parámetro de diagnóstico de la diabetes, sugiriendo como punto de corte 6.5%. La DM puede diagnosticarse por: glucemia aleatoria, basal, PTGO o HBA1C.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

Prof. Dra. Cristina Bazan Universidad Nacional de Tucumán-Argentina

La diabetes es una enfermedad metabólica asociada a un riesgo mayor de enfermedad vascular prematura y comparte con la aterosclerosis el fenómeno inflamatorio subclínico.

Las evidencias clínicas de complicaciones vasculares son poco frecuentes en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DT1), no obstante, anormalidades funcionales y estructurales del endotelio y una actividad inflamatoria están presentes en estos pacientes antes que las manifestaciones clínicas de la angiopatía.

El fenómeno inflamatorio que tiene lugar durante la fase temprana de la diabetes determina un incremento en los niveles séricos de citoquinas como la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que por vía sanguínea llegan al hígado e inducen la síntesis de proteínas de

fase aguda tales como la Proteína C Reactiva (PCR) y el Fibrinógeno (Fg). La PCR estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión como la E-Selectina, la molécula de adhesión vascular- celular (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), favoreciendo así el proceso de aterosclerosis.

Existe un estado inflamatorio subclínico en la fase temprana de la diabetes, el cual incrementa los niveles séricos de citoquinas que inducen la síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (Fg), y estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión. En los estudios realizados y publicados por nuestro grupo de trabajo se estudiaron 60 pacientes (30 varones y 30 mujeres) con diabetes tipo 1 (DT1), de 11.8 ± 2.1 años de edad y 3.9 ± 3.2 años de

evolución de la enfermedad, sin complicaciones vasculares.

Se realizó recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), Fg, PCR ultrasensible (uPCR), determinación E-selectina soluble (sE-S), molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1) y microalbuminuria. Se encontraron niveles aumentados de uPCR, sE-S y VCAM-1 en los pacientes diabéticos comparados con el grupo control [$0.60 (0.30-1.25)$ vs. $0.20 (0.20-0.65)$ mg/l, $p = 0.013$], [$108 (60-150)$ vs. $68 (56-82)$ ng/ml, $p = 0.0031$] y [$750 (708-826)$ vs. $721 (674-751)$ ng/ml, $p = 0.039$] respectivamente. Al agrupar a los diabéticos de acuerdo a la duración de la enfermedad (≤ 3 y > 3 años), los valores de uPCR fueron mayores en el segundo grupo. La uPCR se correlacionó con sE-S ($r = 0.44$, $p = 0.03$) y con VCAM-1 ($r = 0.49$, $p = 0.02$). Estos resultados sugieren la presencia de un estado proinflamatorio y de activación endotelial estrechamente asociados en la DT1.

Referencias

Carrizo T, Prado M, Velarde M, Diaz E, Bazán M, Abregú A. E-Selectina soluble en una población infantojuvenil con diabetes tipo 1. *Medicina (B Aires)* 68(3): 193-197, 2008, Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein of human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-68.

Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 84-8.

FERTILIDAD EN ADULTOS CON HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA (HAC).

Dr. Anselmo Palacios, Caracas-Venezuela.

La información sobre la fertilidad en los adultos con HAC ha sido anecdótica hasta hace pocos años, con reportes de ausencia de embarazos en 40 mujeres con déficit de 21-OH (Mulaiki,

1987) y resultados más favorables de hasta un 92% en la serie de Ogilvie (2005). Factores como la falta de ovulación, presencia de ovarios poliquísticos, exceso de progesterona de origen

adrenal en la fase luteal, poco desarrollo de endometrio y baja tasa de implantación embrionaria son los más estrechamente asociados a la baja fertilidad femenina pero debe recordarse que estas pacientes tienen con alguna frecuencia una desfavorable actitud hacia la maternidad (ambiente androgénico intrauterino), tendencias homosexuales así como malformaciones genitales que pueden limitar el coito natural.

Las pacientes con las formas perdedoras de sal son las más afectadas y requieren una adecuada supresión adrenal con gluco y mineralocorticoides. En algunos casos ha sido necesaria la adrenalectomía bilateral para lograr el embarazo. La presencia de virilización en el feto femenino no es frecuente ya que la aromatasa placentaria es muy activa en transformar los andrógenos adrenales en estrógenos y la clitoromegalia solo se ha observado en mujeres que abandonaron la terapia supresiva antes del embarazo.

Habitualmente no se requiere mayores dosis de esteroides que las utilizadas antes del embarazo y ocasionalmente puede aumentarse la fludrocortisona si hay hipotensión ortostática. No debe utilizarse dexametasona en el embarazo ya que no es inactivada por la 11beta hidroxisteroide dehidrogenasa placentaria y puede suprimir la adrenal del feto con bajo peso del mismo (usar hidrocortisona o prednisolona VO y la hidrocortisona 50mg IV/8 horas en el parto (cesárea). En el hombre con HAC, se ha observado menor volumen testicular y oligospermia debido a un relativo estado hipogonadotrópico por el exceso de andrógenos adrenales aromatizados a estrógenos

con supresión de LH y FSH, situación que puede revertirse con la adecuada supresión gluco y mineralocorticoide. Se ha observado frecuentemente la presencia de nódulos testiculares (restos adrenales) visibles fácilmente al ecsonido y a veces palpables los cuales deben ser removidos quirúrgicamente para preservar el parénquima sano y la espermatogenesis y no es fácil diferenciarlos de los tumores de células de Leydig siendo necesaria la histología testicular para su adecuado diagnóstico. Se ha recomendado que todo paciente masculino con diagnóstico de HAC inicie un control desde la pubertad con ecsonido testicular y espermograma periódico para reiniciar terapia supresiva con el tratamiento clásico que con frecuencia es abandonado por el joven una vez que se obtiene una talla final adecuada. En conclusión, los pacientes adultos con HAC requieren un apoyo multidisciplinario con adecuada supervisión por el endocrinólogo, ginecólogo, urólogo y el psicólogo con experiencia en el área sexual y definitivamente las bajas tasas de fertilidad en ambos sexos hace 30 años, han mejorado ostensiblemente al refinarse las ayudas terapéuticas que se prestan a estos pacientes. El manejo de la mujer embarazada no requiere mayor dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides en comparación con la mujer no embarazada y las tasas de virilización de los fetos femeninos es afortunadamente muy baja.

Bibliografía:

Mulaiikai RM et al, 1987 *New England J Med* 316:1178-182.

Ogilvie CM et al, 2005 *Clin Endocrinol* 64:2-11. Stikkelbroeck

NMML et al, 2001 *J Clin Endocrinol Metab* 86:5721-5728.

GENERACIÓN DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS A PARTIR DE CÉLULAS EMBRIONARIAS Y ADULTAS.

Dr. José E. Cardier Montalvo, MD, PhD. Unidad de Terapia Celular - Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela.

Las células madre (CM) constituyen los elementos a partir de los cuales pueden diferenciarse todos los tipos de células del organismo, por lo cual son consideradas como las unidades naturales de generación de tejidos y órganos durante la etapa embrionaria, y de regeneración de tejidos en el individuo adulto. De acuerdo a la localización de las CM, durante el desarrollo del individuo, estas pueden clasificarse en CM embrionarias (CME) y CM adultas, pudiendo quizás agregarse una tercera categoría representada por tejidos fetales, por ejemplo CM de líquido amniótico, de sangre de cordón umbilical, de anexos fetales etc. Durante los últimos años, se ha demostrado la presencia de CM en casi todos los tejidos del organismo. Recientemente se ha reportado que células somáticas pueden adquirir la capacidad pluripotencial de las CME (CM pluripotentes inducidas, iPS), posterior a la transfección de ciertos genes, por lo cual no solo pueden autorenovarse, sino también dar origen a cualquier tipo de células. In vitro, se ha demostrado que CM provenientes de un tejido

específico pueden dar origen a células de otros tejidos. Así, se ha reportado vasculogénesis, miogénesis, neurogénesis y aun diferenciación a células de hígado a partir de CM de médula ósea.

En el área de hematología, se ha reportado hematopoyesis a partir de CM obtenidas de sistema nervioso o de tejido muscular. En conjunto, todas estas evidencias demuestran la gran "plasticidad" de las CM y la posibilidad de generar diversos tipos de células a partir de las CM en el laboratorio. El desarrollo de técnicas de cultivos de CM no solo ha permitido avanzar en el campo de la biología de las CM, sino también ha permitido el poder cultivar y expandir una gran variedad de tipo celulares, algunos de ellos con potencial para uso clínico.

Actualmente, el trasplante de médula ósea constituye la única terapia basada en CM que ha demostrado su efectividad clínica

en humanos. Con relación a otras posibles aplicaciones clínicas de terapias celulares basadas en CM para regeneración de músculo cardíaco y esquelético, diabetes y enfermedades del sistema nervioso aún se encuentran en fase experimental. En nuestro laboratorio hemos realizado tratamientos basados en CM en pacientes para regeneración de hueso y mejoramiento de funcional cardíaca posterior a infarto. Así mismo, hemos desarrollado técnicas de cultivo no solo para expandir sino para diferenciar algunos tipos de CM provenientes de tejidos tales como: médula ósea, pulpa dental, líquido amniótico, músculo, epitelio olfatorio, etc. De gran interés ha sido el aislamiento de CM mesenquimales (CMM), las cuales in vitro son capaces de autorenovarse y proliferar por largos períodos de tiempo, manteniendo su capacidad de diferenciarse hacia células que conforman tejidos mesodérmicos, tales como osteoblastos, fibroblastos, condroblastos, adipocitos, mioblastos esqueléticos, entre otros. CMM de médula ósea las hemos usado en pacientes para inducir regeneración de hueso.

En conclusión, el desarrollo de tecnologías que permitan aislar, cultivar y usar las CM con fines terapéuticos, constituye uno de los campos de investigación y desarrollo de mayor impacto en la medicina actual para el tratamiento sustitutivo (regeneración o reparación) de órganos y tejidos. La posibilidad de aislar, cultivar, expandir y diferenciar estas células en el laboratorio, y su uso en modelos experimentales y potencialmente en humanos, tendrán un enorme impacto en la salud de pacientes que padecen enfermedades que requieren regeneración de tejidos y órganos.

**El grupo de investigación de la Unidad de Terapia Celular del IVIC está constituido por: Dr. José Cardier, Dr. Egidio Romano, MsSc. Olga Wittig, Dra. Dylana Díaz, Dr. Carlos Ayala. Participan también las siguientes instituciones: ASCARDIO, Hospitales: José María Vargas, Universitario de Caracas, Militar, Miguel Pérez Carreño; Facultad de Odontología UCV.*

HORMONA ANTI-MÜLLERIANA (AMH) COMO MARCADOR DE FUNCIÓN OVÁRICA EN ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA.

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

La foliculogénesis ovárica puede dividirse en dos pasos: la selección inicial, que involucra la selección de los folículos primordiales para entrar en crecimiento y diferenciación, ocurre en forma continua e independiente de gonadotrofinas. El segundo paso, la selección cíclica, comprende la selección de aquellos folículos que continuarán su desarrollo hasta el estadio preovulatorio. Esta selección es altamente dependiente de FSH y comienza en la pubertad. La depleción del pool de los folículos primordiales llevará a la extinción y senescencia de los folículos ováricos dando lugar a la menopausia.

La AMH parece jugar un rol tanto en el reclutamiento inicial como en el cíclico, ejerciendo un sutil control negativo en el reclutamiento inicial y también en el reclutamiento cíclico. La falta de expresión de AMH podría provocar un agotamiento acelerado del pool folicular.

Desde un punto de vista clínico, la AMH resulta un marcador de gran utilidad para evaluar el pool de folículos pequeños. Los niveles séricos de AMH permanecen estables durante el ciclo menstrual, pero disminuyen a lo largo de la vida reproductiva en la mujer adulta, haciéndose indetectables aproximadamente 5 años antes del último período menstrual (menopausia). La AMH está disminuida en diferentes condiciones que cursan con una disminución de la reserva folicular ovárica, tanto de causa genética (síndrome de Turner, deleciones del cromosoma X, BPES, etc.) como adquirida (quimioterapia, ooforectomía parcial, etc.). En pacientes que se encuentran en tratamientos de fertilización asistida, los niveles de AMH son un excelente predictor de la cantidad de ovocitos obtenidos. La AMH está aumentada en el síndrome de ovario poliquístico y en los tumores de células de la granulosa.

IMPORTANCIA DE LA EDUCACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS (DM)

José Esteban Costa Gil (Argentina).

Las enfermedades crónicas no transmisibles aumentan velozmente en el mundo, en la medida que las principales afecciones infecciosas se pueden controlar (malaria, tuberculosis, VIH-SIDA). La diabetes ocupa un lugar destacado entre ellas, de tal manera que la Organización de las Naciones Unidas, emitió una resolución que la consideró como "epidémica" (Resolución 61/225 de las Naciones Unidas y 14 de noviembre: Día Mundial de la Diabetes).

Existen diversos problemas para resolver con referencia al conocimiento sobre esta afección, para favorecer su predicción, prevención, detección y tratamiento.

La sociedad no comprende que es la DM e ignora a quienes advierten sobre sus consecuencias.

El sujeto enfermo (particularmente con DM2) en general no se siente mal (sí no está complicado), no recibe explicaciones ni motivación, le cuesta aceptar su problema, se preocupa sólo cuando se complica.

El equipo de salud suele tener conocimientos generales y frecuentemente superficiales, accede a un entrenamiento pobre o parcial sobre enfermedades crónicas metabólicas (y casi inexistente sobre Nutrición, Ejercicioterapia y técnicas y estrategias educativas), admite que la asistencia y educación de la persona con DM consume mucho tiempo, por lo que le cuesta entrenar, motivar y prescribir medidas factibles de cumplir.

Los gobernantes desatienden la alta prevalencia de DM en muchos países, desestiman consecuencias en morbilidad y muertes, calidad de vida y costo monetario y peor aun prescinden, de los altos beneficios de la prevención.

Existen hoy evidencias, que la educación terapéutica y del equipo de salud favorece significativamente la prevención de la DM2 y el tratamiento de la DM1 y la DM2, en las que mejora el estado metabólico y no solo la calidad de vida del enfermo, sino que además evita o minimiza las complicaciones, baja el número de internaciones y los costos por la enfermedad.

La educación terapéutica no es sólo dar información, es un medio para que el paciente conmovido por la diabetes:

Conozca, explore y analice la situación que atraviesa,
Se adapte y trate de manera adecuada, Tome decisiones y se sienta responsable y cuidadoso de su salud.

Sólo el paciente cotidianamente podrá cumplir las prescripciones, de allí que la educación es el proceso que permite integrar, coordinar y dar coherencia el resto de los recursos terapéuticos. Para ello, con referencia a la persona con DM las estrategias deben dinámicas y vigorosas para:

- Aportar un marco de conocimientos;
- Enfatizar en problemas prácticos y reales que permitan allanar los inconvenientes personales;
- Estimular para tomar la decisión de elegir el cuidado de la salud;
- Ejecutar con propósitos claros, con medidas posibles y de manera progresiva. El desarrollo educativo puede ser personal (con énfasis en aspectos individuales de cuidados saludables, la terapéutica y el seguimiento de la enfermedad) o grupal (con aporte de conocimientos, entrenamiento e intento de establecer conductas generales, reconocidas y organizadas). El grupo de educadores no desarrolla todo el proceso de cambio, sino sus procedimientos aportarán un marco y el clínico (o diabetólogo) debe funcionar en una sintonía similar, pues el objetivo no es que el paciente acumule conocimientos sino que, el sistema formativo se convierta en un recurso para adaptar la vida a la nueva situación. Para que aquella base sea finalmente útil a un individuo, debe a su vez, ajustarse a cada persona. Ningún método se encuentra por encima del otro, sino que se complementan.
- Siempre es apropiado que el programa se desarrolle progresiva y ordenadamente. La persona con diabetes tiene que:
- Saber
- Decidir
- Resolver cómo actuar apropiadamente.

Los procedimientos deben ser cuidadosos y consistentes, para que no produzcan reacciones contradictorias, nocivas o perjudiciales en el individuo o su entorno.

Es importante asimismo, desarrollar métodos para evaluar los efectos del proceso educativo.

La IDF considera que la educación y las advertencias, son la clave para la prevención y la reducción de las complicaciones y que se debe incorporar a los sistemas de salud. Se están cumpliendo en múltiples lugares del mundo los Cursos para Educadores en Diabetes.

Por otro lado, la capacitación en diabetes del médico de primer contacto con el paciente, del resto de profesiones vinculadas a la diabetes (enfermeras, educadores, licenciados en Nutrición, bioquímicos, podólogos), la especialización y los procesos de educación continua son esenciales para que el equipo de salud se mantenga actualizado para enfrentar y resolver toda situación que plantee la enfermedad. Los conocimientos en diabetes tienen una velocidad de cambio que hace difícil. Se concluye que en las afecciones metabólicas crónicas,

sobresale la participación y decisiones de la persona enferma en el cumplimiento de las metas terapéuticas, ya que el equipo de salud puede hacer correctas prescripciones, pero sólo el paciente cotidianamente podrá cumplirlas.

El proceso educativo no es el tratamiento, sino lo que permite integrar, coordinar y dar coherencia al resto de los medios y estrategias terapéuticas.

INMUNOGENICIDAD INDUCIDA POR PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS.

Dr. Juan Miguel Pascale MD, PhD. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá, Panamá.

En los últimos años, la biotecnología, aplicada a la generación de nuevos productos farmacéuticos (biofármacos), ha revolucionado la terapéutica médica. Como regla general, los biofármacos son productos terapéuticos que contienen, como sustancia activa, proteínas recombinantes producidas en células vivas. A diferencia de los compuestos químicos tradicionales, los procesos de manufactura de los biofármacos son altamente complejos y requieren procedimientos sofisticados de aislamiento y purificación.

Pequeños cambios en los procesos de manufactura pueden causar diferencias significativas en el producto final.

Las indicaciones terapéuticas de los biofármacos son ilimitadas, desde su uso en endocrinopatías, hasta en cáncer, en enfermedades infecciosas o autoinmunes, desde la generación de vacunas recombinantes, hasta inmunomoduladores y factores de crecimiento.

La inmunogenicidad de un biofármaco o de un biosimilar es función de su característica intrínseca de ser reconocido como extraño por el sistema inmune. El tipo de respuesta inmune

inducida puede ser deseada, como con las vacunas, o no deseada, como cuando aparece dirigida a un producto específico.

La inmunogenicidad contra proteínas generadas biotecnológicamente tiene dos mecanismos básicos:

1. La inducción de una respuesta inmune secundaria a la presentación de antígenos extraños (asociada con el nivel de pureza del producto) y
2. La ruptura de la tolerancia de los linfocitos B. Este último mecanismo es el observado en el caso de productos que reproducen la acción de proteínas propias (insulina, factores de crecimiento, interferones, eritropoyetina, etc.). La respuesta inmune no deseada contra un biofármaco puede conllevar desde la simple producción transitoria de anticuerpos, con disminución de la efectividad del producto, hasta reacciones severas que puedan comprometer la vida del paciente, como una reacción anafiláctica. La detección rápida y la caracterización de estas reacciones inmunes no deseadas son parte del proceso de monitoreo de la seguridad clínica y eficacia de los nuevos biofármacos.

INSULIN RESISTANCE: WHAT ARE THE IMPLICATIONS OF THAT TERM?

Gerald Reaven, Stanford University School of Medicine

A. Insulin Resistance: Insulin resistance is viewed as being a central abnormality in the development of a number of clinical syndromes; including, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, cognitive dysfunction, and various forms of cancer. Because of its pathophysiological importance, a good deal of attention is given to the notion of "insulin resistance". However, despite the frequency with which the phrase insulin resistance enters the clinical arena, what is meant by this term is not always clear, nor is its relationship to clinical physiology a simple one. For example, insulin plays a role in regulation of physiological events in a variety of different organs, and resistance to insulin action is not a global phenomenon. This presentation will summarize experimental data demonstrating the complexity of the phrase "insulin resistance," with the goal of providing increased understanding of the role of insulin resistance in human disease.

B. Compensatory hyperinsulinemia and ambient plasma insulin concentrations: Type 2 diabetes develops when the pancreatic β cell is no longer able to maintain a plasma insulin concentration high enough to overcome the magnitude of the insulin resistance. The failure of compensatory hyperinsulinemia to prevent

the development of type 2 diabetes does not, as is often implied, mean that daylong plasma insulin concentrations are absolutely low in these patients. Indeed, as will be discussed subsequently, it is the height of the plasma insulin concentration that is responsible for the majority of the adverse effects associated with insulin resistance.

C. Muscle: The insulin suppression test (IST) and the hyperinsulinemic, euglycemic clamp (clamp) were methods introduced to quantify the ability of a steady-state concentration of physiological hyperinsulinemia to stimulate glucose uptake in response to an intravenous glucose infusion. Both of these methods provide a quantitative measure of insulin-mediated glucose uptake (IMGU); primarily by muscle. IMGU varies at least six-fold in apparently healthy individuals, and decompensation of glucose tolerance is prevented in insulin

resistant, nondiabetic individuals as long as the pancreatic β -cell is able to overcome the insulin resistance by maintaining the state of compensatory hyperinsulinemia necessary to achieve this goal.

C. Adipose tissue: In contrast to muscle, adipose tissue is not a major consumer of glucose, and resistance to insulin action on adipose tissue is a reflection of an impairment in its anti-lipolytic activity. The physiological consequences are increases in plasma free fatty acid (FFA) and glycerol concentrations. The anti-lipolytic action of insulin on adipose tissue differs dramatically from insulin's ability to increase muscle glucose uptake in terms of the characteristics of the dose-response curve. In short, the adipose tissue is much more sensitive to insulin than is muscle. Thus, the plasma insulin concentration that exerts half-maximal suppression of lipolysis is approximately 20 μ U/mL; a level that would have a relatively minor stimulatory effect on muscle glucose uptake. However, when the studies are performed over the dose-response curves that are unique to muscle and adipose tissue, there is a very close relationship between insulin resistance to muscle glucose uptake and insulin suppression of adipose tissue lipolysis.

D. Liver: The issue of insulin resistance and the liver is the most complicated, and probably the most contentious. To begin with, there is the distinction between insulin modulation of carbohydrate metabolism and lipoprotein metabolism. Furthermore, in contrast to the muscle, where insulin acts at the cell membrane to increase glucosetransport, plasma glucose enters the liver freely. Thus, liver insulin resistance usually refers to the ability of insulin to regulate hepatic glucose production (HGP). Conclusions as to whether or not there is resistance to insulin inhibition of HGP varies as to how HGP is measured, and the approaches to this assessment, and the resultant conclusion, will be discussed in some detail.

The lipoprotein abnormality most closely linked to insulin resistance at the level of the muscle and the adipose tissue is hypertriglyceridemia. The hypertriglyceridemia in this instance is associated with increased hepatic synthesis and secretion of very-low density lipoprotein triglyceride (VLDL-TG), and there

is general agreement concerning this issue. It has been argued that the increase in plasma TG concentration is related to the inability of insulin to inhibit hepatic VLDL-TG secretion; i.e., hepatic insulin resistance. On the other hand, it has also been argued that the liver retains normal insulin sensitivity, and it is the combination of compensatory hyperinsulinemia and increased FFA concentrations that results in the hypertriglyceridemia. This controversy will be discussed, and evidence presented in support of the latter point of view.

E. Organ systems that remain insulin sensitive: Both the kidney and the sympathetic nervous system (SNS) retain normal insulin sensitivity at the same time there is resistance to insulin action on muscle and adipose tissue. Thus, compensatory hyperinsulinemia in individuals with muscle insulin resistance acts on the kidney to decrease uric acid clearance, leading to an increase in plasma uric acid concentration. Similarly, increased plasma insulin concentrations act on the kidney to increase salt and water retention, increasing the likelihood of hypertension to develop; salt sensitive hypertension occurs primarily in insulin resistant individuals.

Hyperinsulinemia also enhances SNS activity, contributing to the development of hypertension, both by direct vascular effects, as well as enhancing sodium retention.

F. Ovary: Insulin stimulates ovarian androgen secretion, and the majority of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) are overweight, insulin resistant, and hyperinsulinemic.

However, PCOS also occurs in nonobese individuals, with normal muscle and adipose tissue insulin sensitivity. Based upon both in vitro and in vivo studies, it appears that the ovary in patients with PCOS is genetically hypersensitive to the ability of insulin to stimulate androgen synthesis and secretion. Consequently, the more hyperinsulinemic the individual, the greater will be the testosterone levels, but individuals with this syndrome can also demonstrate hyperandrogenism in the face of "normal" plasma insulin concentrations.

H. Summary and Conclusions': The phrase "insulin resistance" does not simply translate into one, unequivocal meaning. Furthermore, particularly in nondiabetic individuals, the compensatory hyperinsulinemia that is closely corrected with muscle insulin resistance plays a central role in the adverse physiological and clinical consequences associated with this defect in insulin action. Insulin action varies as a function of the organ system in question, and the insulin dose response curve, and combinations of tissue insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin hypersensitivity can co-exist in a given individual.

Relevant References

1. Reaven GM, Lerner RL, Farquhar JW, Stern MP. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756-1767
2. Shen S -W, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 2151-2160.
3. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974; 57: 551-560.
4. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven, GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest* 1975; 55: 454-461.

5. Bernstein RJ, Davis BM, Olefsky JM, Reaven GM. Hepatic insulin responsiveness in patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetologia* 1978; 14: 249-253.
6. Reaven GM, Greenfield MS. Diabetic hypertriglyceridemia: Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl. 2): 66-75.
7. Reaven GM, Mondon C.E. Effect of in vivo plasma insulin levels on the relationship between perfusate free fatty acid concentration and triglyceride secretion by perfused rat livers. *Horm Metab Res* 1984; 16: 230-232.
8. Frazee E, Donner CC, Swislocki ALM, Chiou Y-AM, Chen Y-D-I, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 807-
9. Swislocki ALM, Chen Y-D-I, Golay A, Chang M-O, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 622-626.
10. Reaven GM. (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
11. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen Y-D-I. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52-55.
12. Skowronski R, Hollenbeck CB, Varasteh BB, Chen Y-D-I, Reaven GM. Regulation of non-esterified fatty acid and glycerol concentration by insulin in normal individuals and patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 330-333.
13. Facchini F, Chen Y-D-I, Hollenbeck C, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.
14. Jeng C-Y, Sheu WH-H, Fuh MM-T, Chen, Y-D-I. Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1440-1444.
15. Reaven GM. The Fourth Musketeer--from Alexandre Dumas to Claude Bernard. 1995; *x Diabetologia* 38: 3-13.
16. Pei D, Chen Y-D-I, Hollenbeck CB, Bhargava R, Reaven, GM. Relationship between insulin-mediated glucose disposal by muscle and adipose tissue lipolysis in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3368-3372.
17. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl J* 1996; *Med* 334: 374-381.
18. Reaven GM. The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. *Am J Kidney Diseases* 1997; 30: 928-931.
19. Facchini F, Sposito C, Reaven GM, Yip JW, Ni P, X, Humphreys M. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999; 33: 1008-1012.
20. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Yeni-Komchian H, Reaven, GM. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia; An insight into the link between plasma insulin and triglyceride concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3085-3088.
21. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Reaven GM. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1251-1254.

INSULINIZACIÓN TEMPRANA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.

José Esteban Costa Gil (Argentina).

La epidemia de diabetes, aún incontrolable, plantea desafíos y dilemas difíciles de resolver para quienes trabajan en ciencias de la salud, sea este cualquiera de los integrantes del equipo de salud o una autoridad de la salud pública de un país, región o del mundo entero.

Transitando el primer cuarto del siglo 21, todavía hay inconvenientes por la diabetes de tipo 2 ya que persisten o se acentúan: **a.** La Hemoglobina glicosilada, las glucemias en ayunas y prandiales se elevan lenta e inexorablemente a medida que evoluciona la afección, es decir cae la respuesta a fármacos, **b.** La función de las células-beta se deteriora progresivamente (se opina que se acelera la apoptosis de las células productoras de insulina) **c.** La afección se acompaña de comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial y dislipidemias, que obligan a un marco terapéutico más amplio y complejo, **d.** Los tratamientos actuales se entorpecen por el aumento del peso y las hipoglucemias; **e.** La prevalencia y la incidencia continúan su aumento y aún no se evitan las complicaciones.

Hasta ahora los planes de tratamiento han estado siempre por detrás del inicio y la evolución de la enfermedad. A ello se suman dos problemas relevantes **a.** La adherencia terapéutica por parte del paciente (y su entorno); **b.** La inercia médica para iniciar o intensificar apropiadamente el tratamiento aún reconociendo que no se logran los objetivos en pacientes con enfermedades crónicas como la DM. Prácticamente ya no se discute: la mayor parte de los pacientes con DM1 se encuentran con insulino terapia intensificada, en la que se administra una dosis basal (2-3 inyecciones de NPH o un análogo lento) y además se aplica un tipo “rápido” en cada comida o bolo, incluso se corrige de acuerdo al valor de la glucemia (“método BBC: basal-bolo-corrección”). Como el tratamiento es dinámico y la tendencia es que el paciente tome la decisión de la dosis a aplicarse, este método conlleva un fuerte proceso educativo y el uso del automonitoreo de la glucemia capilar.

Asimismo, tampoco se dice que los diabéticos tipo 2 utilicen insulina en distintas situaciones emergentes y transitoriamente (cirugía, descompensaciones por infecciones, etc.), pero existe un número creciente de pacientes con DM2 que requieren en forma permanente insulino terapia sola o en combinación con agentes orales para la diabetes, ya que no se logran los objetivos terapéuticos.

Sin embargo, el temor médico (por inexperiencia en el uso oportuno y correcto) y el rechazo de los pacientes (miedo a hipoglucemias, fobia a inyecciones, etc.) para utilizar insulina ha dado lugar a innumerables y equivocadas opiniones, distorsiones y mitos. Por años se ha sostenido la idea que la insulina es la

última opción terapéutica que se debe usar solamente cuando fallan totalmente los AOD, en estadios finales de la enfermedad, en situaciones “especiales” o frente a complicaciones.

Hoy se discute el valor positivo de la insulinización temprana, incluso antes que se provoque una insulino penia severa (¿reposo de la célula b gluco – intoxicada?) y postergaría su agotamiento definitivo, lo cual es de enorme trascendencia para el sujeto enfermo. Para otros, no se debería inyectar insulina si existe todavía respuesta a estímulos no-glucosa (insulino secretagogos) que permiten usar la propia insulina por vía fisiológica (portal). Lo que no es motivo de controversia es su utilización en cuanto no se logran los objetivos de glucemia (ayunas o posprandial) y de hemoglobina glicosilada. El concepto de agotamiento progresivo de la célula b permite inferir que la mayor parte de las personas con DM2, en la larga evolución de la enfermedad van a finalizar requiriendo de insulino terapia.

La insulina se puede utilizar en cualquier momento evolutivo de la DM2, en todas las edades y frente a cualquier circunstancia que demande de su aplicación. El tratamiento definitivo con insulina debe ser oportuno, es decir inmediatamente el equipo de salud perciba que el diabético no logra o no mantiene los objetivos terapéuticos con las medidas que está utilizando (bajo adecuada prescripción y correcto cumplimiento).

En la DM2 de acuerdo a la estrategia en cada individuo, se pueden utilizar todos los tipos de insulinas humanas (regular y/o intermedias) o análogos (rápidos y/o extendidos) e incluso las insulinas premezcladas tienen una particular indicación en este grupo de pacientes, por su mayor simpleza de aplicación.

Los planes son variables y adecuados a la persona y a su momento biológico. También la disponibilidad de recursos (distintos tipos de insulina, análogos, jeringas, lapiceras aplicadores, agujas descartables, tiras reactivas y glucómetros para el monitoreo de la glucosa capilar, etc.) puede modificar el plan de insulino terapia.

El efecto indeseable más frecuente es la hipoglucemia (principal “barrera” en el uso de insulino terapia). Puede ser de intensidad variable (desde la “sensación” con síntomas de alarma a la pérdida del conocimiento o “hipoglucemia severa” en la que el diabético requiere de la ayuda de un tercero).

Otras preocupaciones para los diabéticos son: el aumento del peso y los “pinchazos”.

Las personas con DM2 que mantienen desde el inicio un buen control metabólico (objetivos de glucemia y de no glucemia: lípidos, presión arterial, peso) no solo tienen mejor calidad de su vida, sino que retardan el deterioro de la célula beta y prolongan su expectativa de vida (fenómeno del “legado”).

EJERCICIO FÍSICO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Dr Ricardo Javornik K, MD, VAAC-GSSI (javornikenator@gmail.com)

El sobrepeso y la obesidad se mantienen con una alta prevalencia en los países desarrollados; los países de Latinoamérica están siguiendo la misma evolución. Nuestro país es el cuarto con más sobrepeso u obesidad en hombres en toda América. Recordemos que el sobrepeso y la obesidad contribuyen al desarrollo de enfermedades cardíacas, la hipertensión, la diabetes, a ciertos tipos de cáncer y a determinar problemas y repercusiones socio-económicas importantes.

La actividad física tiene efectos beneficiosos por modificación positiva de los factores de riesgo cardiovascular en personas con sobrepeso y obesidad como reducción de la presión arterial, disminución de colesterol de baja densidad (LDL-Colesterol), aumento del colesterol de alta densidad (HDL-Colesterol) y mejoría de la tolerancia a la glucosa. Igualmente tiene efecto positivo sobre biomarcadores inflamatorios vasculares como la

Proteína C Reactiva.

En Instituto para el Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos sugiere la pérdida mínima de 10% del peso para obtener efectos beneficiosos sobre los riesgos cardiovasculares, aun cuando existe clara evidencia científica que se ha visto mejorías en los factores de riesgo cardiovasculares ya con pérdidas de peso entre 3 a 4%. Se considera un peso estable cuando se presenta modificaciones hasta de 3% del mismo; incrementos mayores y sobre el 5% representan un cambio clínico importante que implica observación médica y posible tratamiento. En tal sentido, los diversos grupos científicos relacionados al área (Centro de Control de Enfermedades, Colegio Americano de Medicina del Deporte, Asociación Médica Americana; Asociación Americana del Corazón, etc) indican que es necesario que las personas realicen más actividad física. Las más recientes investigaciones

indican que una actividad física vigorosa realizada entre 120 a 250 minutos por semana es suficiente para prevenir ganancias de peso mayores de 3%.

La mayoría de los estudios, que han utilizado restricciones calóricas (Ej.: Comiendo menos calorías) combinadas con actividad física que crean un evidente balance energético negativo, determinan pérdidas significativas de peso (~5% del peso corporal). En tal sentido, las investigaciones indican que la realización de menos de 150 minutos de actividad física semanal usualmente determina un mínimo efecto sobre la pérdida de peso. Por sobre 150 minutos los efectos son modestos (alrededor de 2,3 kg). Actividad física entre 225 a 420 minutos semanales determinan mayores pérdidas de peso (5 a 7,5 Kgs).

La mayoría de las personas son capaces de perder peso, aun cuando lo más difícil es mantener la reducción obtenida. Una actividad física consistente y continua es el mejor predictor para mantener la pérdida de peso obtenida. En tal sentido, en el caso de mantener el peso, más actividad física es mejor. Donnelly en su Investigación indica que una pérdida de >10% del peso en 24 meses, se logró con un promedio de 275 minutos de actividad física semana. Pero que, debido a fallas de diseño metodología de investigación, actualmente no hay una respuesta definitiva cuánto ejercicio es necesario para evitar recuperar el peso. Igualmente sugieren que se debería entrenar 60 minutos por día a moderada intensidad.

Es importante recordar que la actividad física relacionada a las diversas formas de estilo de vida, no es un enfoque organizado para hacer ejercicio. Esta incluye la actividad física espontánea que una persona realiza durante el día (caminando desde el coche a una tienda, a pie de la silla en un teatro, caminar en un supermercado o tienda, caminar en un avión, etc) y que por sí solas no son un medio real para prevenir el aumento de peso y menos para reducirlo. Por otro lado, los enfoques de aumentar la actividad física bajo un patrón de ejercicio definido en tiempo e intensidad aplicables a las actividades de tiempo libre, actividad física laboral, actividad física del hogar y a la actividad física para el transporte son muy eficaces para prevenir el aumento de peso inicial. Mientras más activa es una persona, menos

probable es que se convierta en un obeso.

Un punto importante de investigación es si "la dieta por sí sola" es más efectiva que "dieta asociada a ejercicio físico" mayoría de estudios demuestran que cuando la dieta (restricción calórica) y la actividad física se combinan en un programa de control de peso, se producen resultados alentadores en la pérdida de peso. Donnelly y colegas (2009) explican que para una pérdida de peso, el diseño del programa debe crear un déficit de energía (por ejemplo, de 500 a 750) compuesto por el ejercicio (por ejemplo, 250 kilocalorías/día) y la restricción calórica (por ejemplo, 250 kilocalorías/día) para el diario déficit total de calorías (500 kilocalorías en este ejemplo). En los estudios donde los investigadores introducen un déficit de energía de 700 a 1000 kilocalorías por día, la dieta sólo "y" dieta más ejercicio " dan lugar a pérdidas similares. Donnelly explica que esto se debe a las adaptaciones metabólicas que "disminuir cualquier efecto aditivo de los gastos de energía de la actividad física sobre la pérdida de peso". Sin embargo, en las investigaciones que el déficit de energía es 500 a 700 kilocalorías/día, la dieta más ejercicio "el

grupo es de aproximadamente 20% mayor que en la intervención hecha solo con la dieta.

Referente al entrenamiento de la fuerza podemos indicar que aporta numerosos efectos positivos sobre la salud cardiovascular. Algunos estudios evidencian que el incremento muscular determinado por el entrenamiento de fuerza ayuda a elevar el metabolismo basal de algunas personas. Otras investigaciones, ha demostrado que algunos programas de fuerza son capaces de incrementar la oxidación de grasa luego del entrenamiento. La combinación de entrenamiento aeróbico con ejercicios de fuerza evidencias mejores resultados en la pérdida de peso y de grasa. En los programas de dieta más entrenamiento de fuerza, el entrenamiento de éste último aspecto promueve la preservación o incrementodelamasamagradegrasa.

Finalmente como resumen se presenta la evidencia sustentada por categorías que evalúa la validez de las investigaciones dada por el Instituto para el Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos:

Aspecto	Investigaciones	Categoría de la evidencia
Actividad física (AF) para la prevención del aumento de peso	AF de 120 a 150 min x semana ⁻¹ , con un equivalente energético equivalente de 1500 a 2000 calorías x semana ⁻¹ .	A
AF para reducir peso	AF < 150 min x semana ⁻¹ determina mínima pérdida de peso. AP > 150 min x semana ⁻¹ determina pérdidas moderadas de peso de alrededor de 3 a 5 kilogramos. AF > 225 A 420 min x semana ⁻¹ determina pérdidas de peso entre 5 y 7 kilogramos, existiendo un patrón de dosis respuesta.	B
AF para el mantenimiento del peso luego de la pérdida de peso	Algunos estudios soportan que ~200 a 300 minutos por semana ⁻¹ son suficientes para mantener el nivel obtenido aun cuando "más es mejor". Es importante reconocer que no esites estudios bien diseñados sobre balance energético que den evidencia sobre la cantidad de AF par prevenir la recaptura de peso.	B
AF en la vida diaria	Es un término ambiguo que debe ser definido muy claramente para poder evaluar las investigaciones con respecto a este aspecto. Teniendo en cuenta esta limitación, parece que la AF en el estilo de vida pudiese ser útil para contrarrestar el pequeño desequilibrio energético responsable de inicio de la obesidad de la mayoría de los adultos.	B
AF y restricción dietética	La AF reducirá mas la pérdida de peso si la restricción calorica es moderada, pero no si la restricción es severa (<kcal x semana ⁻¹ debe ser al menos el equivalente a metabolismo basal	A
Entrenamiento de la fuerza y pérdida de peso	No hay evidencia que soporte que el entrenamiento de fuerza sea un medio efectivo para la pérdida de peso con o sin restricción calórica nutricional.	B

Bibliografía:

- American College of Sports Medicine: Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain. *Med Sci Sports Exerc.* 35: 459-471; 2009.
- Andersen RE, Wadden TA, Barlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women. *JAMA.* 1999;281:335-40.
- Ball K, Owen N, Salmon J, Bauman A, Gore CJ. Associations of physical activity with body weight and fat in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:914-9.
- Bond Brill J, Perry AC, Parker L, Robinson A, Burnett K. Dose-response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1484-93.
- Borg P, Kukkonen-Harjula K, Fogelholm M, Pasanen M. Effects of walking or resistance training on weight loss maintenance in obese, middle-aged men: a randomized trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:676-83.
- Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:2296-304.
- Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, Bell GJ, Mackey JR, Courneya KS. Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:731-9.
- Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2004;97:115-22.
- Christiansen T, Bruun JM, Madsen EL, Richelsen B. Weight loss maintenance in severely obese adults after an intensive lifestyle intervention: 2- to 4-year follow-up. *Obesity.* 2007;15:413-20.
- Delecluse C, Colman V, Roelants M, et al. Exercise programs for older men: mode and intensity to induce the highest possible health-related benefits. *Prev Med.* 2004;39:823-33.
- Di Pietro L, Dziura J, Blair SN. Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1541-7.
- Doi T, Matsuo T, Sugawara M, et al. New approach for weight reduction by a combination of diet, light resistance exercise and the timing of ingesting a protein supplement. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001;10:226-32.
- Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest exercise trial (MET). *Arch Intern Med.* 2003;163:1343-50.
- Donnelly JE, Jacobsen DJ, Snyder Heelan KA, Seip R, Smith S. The effects of 18 months of intermittent vs continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:566-72.
- Donnelly JE, Pronk NP, Jacobsen DJ, Pronk SJ, Jakicic JM. Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:56-61.
- Esparza J, Fox C, Harper IT, et al. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:55-9.
- Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary (1-3). *Am J Clin Nutr.* 1998;68:899-917.
- Fernandez ML, Meighalchi S, Vega-Lopez S, Conde-Knape K, Lohman TG, Cordero-Macintyre ZR. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women. *J Nutr Biochem.* 2004;15:717-21.
- Flechner M, Ditschuneit HH, Johnson TD, Suchard MA, Adler G. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. *Obes Res.* 2000;8:399-402.
- Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obes Rev.* 2000;1:95-111.
- Goldberg L, Elliot DL, Schutz RW, Kloster FE. Changes in lipid and lipoprotein levels after weight training. *JAMA.* 1984;252:504-6.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:1539-48.
- Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(6):1023-8.
- Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering $\dot{V}O_{2max}$ or percent body fat. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(2):150-4.
- Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:662-7.
- Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(12):2145-56.
- Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care.* 2002;25:431-8.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1998.
- Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:544-51.
- Norman JE, Bild D, Liu K, West SD. The impact of weight change on cardiovascular disease risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *Int J Obes.* 2003;27:369-76.
- Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effect of aerobic and anaerobic training on fitness, blood pressure, and psychological stress and well-being. *J Psychosom Res.* 1990;34:367-75.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549-55.
- Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes.* 2007;31:996-1003.
- Owens JF, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH. Can physical activity mitigate the effects of aging in middle-aged women? *Circulation.* 1992;85:1265-70.
- Park SK, Park JH, Kwon YC, Kim HS, Yoon MS, Park HT. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2003;22:129-35.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273(5):402-7.
- Perri MG, McAllister DA, Gange JJ, Jordan RC, McAdoo G, Nezu AM. Effects of four maintenance programs on the long-term management of obesity. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:529-34.
- Petersen L, Schnohr P, Sorensen TI. Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:105-12.
- Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals

with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374–83. Polak J, Moro C, Klimcakova E, et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between tissue of obese subjects. *Diabetologia*. 2005;48:2631–40

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–43. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*. 2003;4:101–14.

Schmitz KH, Jacobs DR, Jr, Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1475–87. Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM. Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:395–403.

Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105:564–9. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Whitt MC, Thompson RW, Addy CL, Jones DA. The relationship between pedometer determined ambulatory activity and body composition variables. *Int J Obes Relat Metab*

Disord. 2001;25:1571–8.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *Dietary Guidelines for Americans*, 2005. 6th ed. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; January 2005. U.S. Department of Health and Human Services. *Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives*. DHHS Publication No. (PHS) 91-50212. Washington (DC): U.S. Government Printing Office, Public Health Service; 1990. 148. U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Fitness, Progress Review, Healthy People 2000*. Washington (DC): U.S. Government Printing Office, Public Health Service; December 1998. Wadden TA, Anderson DA, Foster GD. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance of 5% to 10% reduction in initial weight: some findings and some questions. *Obes Res*. 1999;7:170–8. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005;353:2111–20. Wing R. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:S547–52. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:222S–25S.

BEYOND ENERGY BALANCE

George A. Bray, MD, MACP, MACE

A positive energy balance is the basis for obesity. A practical point to view is that energy balance is not the adjustment of intake to expenditure with ups and downs in each that determines whether we increase our stores of body fat. For example, there are considerable differences in our energy intake from day to day and meal to meal that have to be balanced. From an underlying our adaptation to the daily load of food is our genetic make-up. Twin studies make it clear that genetics play a larger role, overall. A few genes, leptin, leptin receptor, melanocyte-4 receptor, and proopiomelanocortin are a few genes where

disruption can lead to massive obesity, but the contribution of other genes is small. A number of factors contribute to the imbalance in energy intake and output. Portion size is one. Sugar-sweetened beverages are another. The high level of dietary fat also contributes. Low levels of exercise make it more difficult for the body to adapt to the high levels of fat that we eat. Maternal smoking and diabetes make obesity more likely in the offspring. Lesser amounts of sleep predispose children to obesity. Viruses and environmental chemicals may also play a role. Some drugs that we use also cause weight gain.

LESSONS LEARNED FROM THE SCOUT TRIAL

George A. Bray, MD, MACP, MACE

Sibutramine (as Meridia or Reductil) was approved for treatment of obesity in 1999. As part of the agreement, The European Regulatory Authorities required an outcomes study which was named the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. The trial which began in 2003 enrolled nearly 10,000 men and women who were at high risk for cardiovascular disease, a contraindication in the labeling for this drug. There was a 6 week run-in when all participants received sibutramine and lost on average 2.6 kg. After that they were randomized

to sibutramine or placebo and followed for an average of 3.4 years with a further loss of 1.7 kg in the sibutramine treated participants. The primary end-point was time from randomization to the appearance of any of the following: cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or cardiac resuscitation. The event rate was 11.4% in the sibutramine compared to 10.0% in the placebo group (Hazard ratio of 1.16). The design and conduct of this trial provide a framework for understanding the recent decisions concerning drugs for treating obesity.

METABOLICALLY NORMAL AND METABOLICALLY ABNORMAL OBESITY

Elisa Fabbrini (USA)

Although obesity is associated with multiple metabolic risk factors for cardiovascular disease, including insulin resistance, diabetes, and dyslipidemia, many obese persons do not have obvious metabolic abnormalities. It is estimated that about one-third of obese adults are metabolically normal, usually defined by some measure of insulin sensitivity or having ≤ 1 cardiometabolic abnormality. It is not known why weight gain and body fat accumulation causes metabolic abnormalities in some obese persons but not in others. We have found that excessive intrahepatic triglyceride (IHTG) content is a robust marker of obese persons who have metabolic dysfunction (insulin resistance in liver, muscle and adipose tissue and increased VLDL-

triglyceride [VLDL-TG] secretion rate), independent of body mass index, percent body fat, and visceral fat mass. Conversely, obese persons who have normal IHTG content appear to be resistant to developing obesity-related metabolic complications. The mechanisms responsible for the accumulation of ectopic fat and the development of metabolic disease in some, but not all, obese persons are not completely known, but involve alterations in lipolytic activity, fatty acid trafficking, adipose tissue-mediated inflammation, and a series of cellular factors that regulate insulin action. Weight loss induced by negative energy balance improves or completely normalizes obesity-related metabolic dysfunction.

NUEVAS TENDENCIAS EN TERAPIA CELULAR PARA DIABETES MELLITUS

Juan Domínguez-Bendala, PhD. Diabetes Research Institute, University of Miami (USA)

A diferencia de muchas otras enfermedades para las que las terapias celulares no son más que un proyecto a largo plazo, la diabetes de tipo 1 se ha beneficiado de más de dos décadas de tratamientos basados en el trasplante de islotes de Langerhans. De estos estudios se extraen dos conclusiones fundamentales: la primera, que el procedimiento es efectivo; la segunda, que en su configuración actual (aislamiento de islotes a partir del páncreas de donantes fallecidos), la técnica nos ha llevado tan lejos como podía llevarnos. Para que el tratamiento pueda ser empleado a gran escala, el primer obstáculo que debemos superar es la limitada disponibilidad de islotes. Solamente en los Estados Unidos, hay más de un millón de personas con diabetes de tipo 1. Sin embargo, desde el año 2000 apenas hemos trasplantado un millar de pacientes en todo el mundo. Es imperativo definir una fuente alternativa de islotes.

Incansables avances en el campo de la medicina regenerativa ofrecen un panorama más esperanzador a corto-medio plazo: las tres "R" (regeneración, reemplazo y reprogramación) son una

realidad experimental en numerosos centros de investigación alrededor del mundo. La regeneración, naturalmente, atañe a la estimulación de los mecanismos naturales que existen en nuestro organismo para modificar la masa de células beta en respuesta a determinadas demandas metabólicas (embarazo, obesidad, etc.). El reemplazo de células beta es el objetivo primordial de todas las terapias de trasplante y el fundamento de todas las terapias basadas en el uso de células madre, tanto embrionarias (ES e iPS) como adultas (mesenquimales y del árbol biliar extrahepático, entre otras). Finalmente, la reprogramación hace uso de novedosas técnicas que nos permiten manipular casi a nuestro antojo el destino celular, y convertir células de un tejido en otro. El conocimiento adquirido a lo largo de veinte años de trasplante de islotes nos permite afrontar el futuro con optimismo y en la certeza de que la curva de aprendizaje ya ha sido delineada. El estudio de estas tres "R" para el desarrollo de terapias regenerativas del páncreas es una prioridad fundamental de nuestro laboratorio, y la base de la presente ponencia.

OBESIDAD: ESLABÓN ENTRE GENÉTICA Y AMBIENTE

Julio C. Montero (Argentina)

La improbable modificación del material genético en los últimos cientos de años permite afirmar que los cambios fenotípicos experimentados por la especie humana deben atribuirse a fenómenos ambientales.

El carbono ambiental transformado en hidrocarburos por los vegetales, efecto amplificado por la optimización de los medios de producción de alimentos, ha posibilitado la sobreoferta de nutrientes energéticos a bajo precio estableciendo la base de la epidemia de sobrealimentación que conduce a la obesidad y a los dismetabolismos que se le asocian.

La interacción de comestibles de laboratorio con el sistema de recompensa induce a un desplazamiento del 'punto de satisfacción' producido por esos comestibles que llevan a un aumento de su ingestión. Los sabores dulce y salado, los primeros reconocidos por los humanos, y preferencias principales, están presentes, solos o combinados, en la mayoría de los comestibles procesados descalibrando hacia el lado del consumo los sistemas de regulación alimentaria. El reemplazo de una alimentación tradicional rica en micronutrientes y en agua a otra concentrada en grasas y carbohidratos se acompañó del cambio hacia un modelo más adiposo.

Los países más desarrollados están sufriendo este cambio de manera acelerada. En los Estados Unidos, todos los Estados tienen una prevalencia de obesidad superior al 20 % y ninguno inferior al 15 %, con 9 por encima del 30, mientras que en la población de 10 a 16 años pasó del 13.3 en 1976 al 34.3 % en 2008. Esta transición fenotípica acompaña a la nutricional, y a la metabólica, como una adaptación forzada al aumento de las calorías ingeridas. Las de grasas pasaron desde algo más del 20 % hace 10.000 años a casi el doble en el siglo XX. La grasa saturada se duplicó (7 – 8 % al 15%) en el mismo lapso, mientras que el desproporcionado aumento de omega 6 en la alimentación ha alterado su armonía con los omega 3 a nivel celular produciendo efectos inflamatorios, trombogénicos y vasoconstrictores.

La Revolución Industrial posibilitó la fabricación masiva de los comestibles procesados y ultraprocesados que transformaron la alimentación a través de un máquetin efectivo dirigido a la población y a los nutricionistas. Parte de ese máquetin comprende proclamas de salud con que esos comestibles parecen haber seducido tanto a los Organismos de Salud como a numerosas Sociedades Científicas.

La creencia de que de los efectos particulares de algunos

nutrientes dependerán los efectos biológicos de un alimento y hasta el de una comida posibilitó la generación de mitos científicos como los que desplazaron a las carnes rojas y al huevo por el temor a la disfunción endotelial atribuible a las grasas saturadas y al colesterol alimentario.

La afirmación de que el aceite de soja es una indiscutida fuente de omega 3 omite el concepto de que lo es más aun de omega 6 (8 veces más), asegurando que la relación entre esos omegas continúe desventajosa.

En tanto, el aceite de oliva aporta un 13 % de grasas saturadas, mucho más del doble que igual cantidad de carne vacuna de pastoreo. Un marco teórico de este tipo creó las condiciones para justificar el desplazamiento de alimentos que durante 4.000.000 de años acompañaron a la especie y el reemplazo por otros más modernos, en su mayoría desprovistos de agua y micronutrientes y ricos en aditivos y "adictivos".

Numerosos comestibles procesados, proclamados saludables por la presencia (o ausencia) de alguno de sus componentes aislados del alimento originalmente proveedor les abrieron la puerta grande de la nutrición. Así, la fibra separada del vegetal cobró la misma jerarquía, y aun más jerarquía, que el vegetal que la provee, aunque este adicionalmente aporte nutrientes, antioxidantes y vitaminas que bien podrían ser los responsables de las asociaciones saludables.

Las sucesivas Pirámides alimentarias han coincidido con la dirección que ha tomado la alimentación de la población y sorprendentemente también lo han hecho con las enfermedades de la transición nutricional.

Los datos del NHANES III muestran que la disminución de las grasas totales y saturadas se ha acompañado de un aumento del ingreso energético total a expensas de los carbohidratos. La asombrosa coincidencia entre las recomendaciones oficiales a la población norteamericana con la realidad, daría a pensar si no fueron redactadas en base a la tendencia del consumo espontáneo más que a la obediencia a recomendaciones médicas hacia una alimentación más hidrocarbonada y menos grasa.

Deformaciones de este tipo han posibilitado la instalación de un modelo alimentario que interactúa defectuosamente con el genoma.

La similitud genética entre el Homo Sapiens y nuestros parientes simios sugiere que una pirámide alimentaria más próxima a la de estos últimos podría representar un patrón alimentario más amigable para nuestro genoma.

RASTREO Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

Dra. Mariela Paoli de Valeri -Endocrinólogo-Universidad de Los Andes-Mérida-Venezuela

El embarazo requiere aumento de hormonas tiroideas (HT) debido al incremento de la TBG y al mayor espacio de distribución extratiroidea de T4 en la primera mitad de la gestación. La respuesta de producción de HT depende de una adecuada ingesta de yodo y de la integridad de la glándula tiroidea. Las HT son esenciales para el desarrollo cerebral normal, y durante la embriogénesis, provienen de la madre. Los altos niveles de GCH, por su acción agonista similar de TSH, estimulan la formación de HT maternas, las cuales disminuyen los niveles de TSH. Una proporción significativa de mujeres embarazadas con ligeras elevaciones de TSH podrían no ser diagnosticadas si se usan los límites normales recomendados fuera del embarazo. Así, se ha propuesto como valor de referencia de TSH para el diagnóstico y tratamiento de anomalías tiroideas, 2,5 uU/mL en el primer trimestre y 3 uU/mL en el segundo y tercer trimestre.

Entre las deficiencias tiroideas del embarazo están el hipotiroidismo manifiesto (HM: 0,3- 0,5%), el hipotiroidismo subclínico (HS: 2-3%) y la hipotiroxinemia aislada (HipoT4: 1,3%;T4L baja sin elevación de TSH).La causa principal de hipotiroisismo primario sigue siendo la deficiencia de yodo; en regiones suficientes de yodo, la causa más común es la tiroiditis autoinmune crónica. La autoinmunidad tiroidea se encuentra en el 5 a 20% de las embarazadas y es un riesgo para hipofunción tiroidea. La mayoría de los estudios, aunque no todos, muestran asociación entre HM, HS e HipoT4 y complicaciones maternas y fetales. Se describe aborto, anemia, hipertensión, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro, hemorragia post-parto, bajo peso al nacer, distress respiratorio, muerte fetal y perinatal y coeficientes intelectuales bajos en los

hijos. Son más frecuentes en el HM, y el riesgo disminuye con el tratamiento adecuado con levotiroxina.

Existe controversia sobre si el descarte de hipotiroidismo en el embarazo debe ser universal, midiendo TSH a todas ellas, o debe ser seleccionado, determinando TSH solo a mujeres con alto riesgo. La guía de manejo, suscrita por varias sociedades, recomienda el descarte seleccionado, debido a falta de estudios que demuestren beneficio con el tratamiento. Realizaren mujeres con historia de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis postparto o lobectomía de tiroides; con historia familiar de enfermedad tiroidea, bocio, presencia de anticuerpos antitiroideos, manifestaciones de disfunción tiroidea, incluyendo anemia, colesterol elevado, hiponatremia; con diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunitarias, antecedente de infertilidad, terapia previa de irradiación de cabeza y cuello e historia de aborto o parto de pretérmino. Muchos expertos consideran que ya existe suficiente evidencia que justifique el descarte universal.

La levotiroxina es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo materno, si el estado de nutrición de yodo es adecuado. La dosis de reemplazo en el embarazo es de 2-2,4 ug/kg/día. El objetivo es alcanzar y mantener T4L y TSH normales. Después del nacimiento, la mayoría de las mujeres necesitan disminuir la dosis de levotiroxina.

Krassas et al. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine Reviews 2010;31:702. Lazarous J. Thyroid function in pregnancy. British Medical Bulletin 2011;97:137.

Abalovich et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy: Practice Guideline. J ClinEndocrinolMetab 2007;92:51.

DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y CÁNCER

Dra. Yenica Chafare (Uruguay)

La Diabetes mellitus tipo 2 está asociado con cáncer de colon, páncreas, y mama en la postmenopausia. El incremento de riesgo para el cáncer de colon es de 30%, de 50% para el cáncer de páncreas, y de 20% para el de mama. El principal vínculo entre cáncer y diabetes mellitus, es la asociación con obesidad e insulinoresistencia, sugiriendo otros factores aparte de la glucosa.

Aunque la relación cáncer y obesidad se conoce desde hace mucho tiempo, no existe una fuerte conciencia a nivel de la población en general casi un 95% de la población desconoce esta asociación. Múltiples estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad está relacionada con una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer. Un 40% de las neoplasias de endometrio, 25% de las neoplasias renales y 10% de los cánceres de colon y mama podrían evitarse si se mantuviera un IMC por debajo de 25 kg/m². Con la obesidad también se incrementa el riesgo de morir por cáncer. Existe evidencia sólida de la asociación entre el exceso de la adiposidad y el riesgo de adenoma o cáncer colorectal, cáncer de mama (postmenopausia), cáncer de endometrio, cáncer renal, adenocarcinoma de esófago (no de células escamosas). Hace 25 siglos atrás Hipócrates señaló que los factores como la alimentación, el estilo de vida, el clima y la geografía eran la clave para comprender el origen de las enfermedades. En la actualidad existe consenso que el 80% de los cánceres en el ser humano están relacionados causalmente con hábitos de vida o con factores ambientales. No se sabe con exactitud cuales son los mecanismos íntimos que hacen que los individuos con sobrepeso u obesidad tengan un mayor riesgo de desarrollar cáncer, se han planteado un número posibles de procesos biológicos, genéticos, alteraciones hormonales, la inflamación crónica, con alteración a nivel de la citoquinas

producidas en el tejido adiposo, la sobrealimentación, cambios anatómicos y no metabólicos relacionados con obesidad, inactividad física, constituyen los principales factores que han sido implicados en la mayor prevalencia de cánceres en sujetos obesos (4). Entre las alteraciones hormonales se encuentra la hiperinsulinemia una característica del estado de insulinoresistencia, lo cual favorece que la insulina pueda unirse además de su propio receptor a los receptores de IGF-1 (factores de crecimiento similares a la insulina), favoreciendo también su síntesis hepática de IGF-1. Acciones directas de la insulina en el estímulo de la proliferación celular vía MAPK, y su acción antiapoptótica. Aumento de hormonas sexuales. El cáncer, al igual que otras enfermedades crónicas, en gran medida puede prevenirse. Las recomendaciones generales del informe del WCRF/AICR de 2007 sobre régimen alimentario y cáncer indican: Mantener un IMC entre 21-23 kg/m². Mantenerse físicamente activo como parte de la vida cotidiana. La actividad física en forma regular disminuye la prevalencia de cáncer independientemente de cambios o no en el IMC. Evitar las bebidas azucaradas y los alimentos con alta densidad energética. Comer más de una variedad de vegetales, frutas, granos y legumbres, como porotos. Consumir al menos 8 porciones de verduras sin almidón y frutas todos los días. Limitar la ingesta de carnes rojas (vacuno, cerdo, cordero). Luego del tratamiento, los sobrevivientes de cáncer deberían seguir las recomendaciones para la prevención de la enfermedad. Sin duda queda mucho por aprender acerca de los mecanismos que relación la diabetes mellitus, obesidad y el cáncer, entre tanto, es importante dado el reconocimiento del impacto que tiene la obesidad en el riesgo de cáncer y de muerte por el mismo, se promuevan la adopción de medidas preventivas para la población general.

TALLER DE ULTRASONIDO TIROIDEO: LA GLÁNDULA TIROIDES MAS ALLA DE LA PALPACIÓN

Dr. Luis R Figueroa V. Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Universitario de Caracas

El ultrasonido se ha establecido firmemente como el método de elección para visualizar la glándula tiroidea. Concomitantemente con esto el desarrollo avasallante de la tecnología ha permitido nuevas aplicaciones como la elastografía, y de forma importante ha disminuido el costo de los equipos así como ha desarrollado la portabilidad de los mismos.

Tradicionalmente este tipo de estudio estaba reservado a los radiólogos sin embargo una tendencia originada en Europa

y adoptada en los últimos años en los Estados Unidos ha incrementado el uso de esta tecnología por los endocrinólogos como lo hacen otros especialistas: gastroenterólogos u obstetras. El ultrasonido ha ingresado por la puerta grande a las clínicas de tiroideodiversos hospitalesdelmundo.

Este taller presenta la visión no solo de la imagenología pura, sino una orientación clínica, para que los endocrinólogos interesados en el estudio de la tiroidea puedan obtener la herramienta.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Juan Yepes (Venezuela)

La retinopatía diabética es un microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de los vasos pequeños. Es la segunda causa de ceguera legal en adultos de 20 a 74 años en los países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud estima que 15 millones de personas en EEUU tienen Diabetes Mellitus y el 50% de estos no han sido diagnosticados. Aunado a esto, la mitad de los 8 millones de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus, no acuden a consulta oftalmológica. Actualmente se estima que más de 4 millones de personas en EEUU tienen retinopatía diabética, y se espera que aumente a 7.2 millones para el año 2020. Casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 a lo largo de las siguientes dos décadas del diagnóstico desarrollan retinopatía. En los pacientes con diabetes tipo 2, hasta el 21% muestra ya una retinopatía en el momento del diagnóstico y la mayoría desarrollan mayor o menor grado de retinopatía en las siguientes décadas.

La patogénesis de la retinopatía diabética consiste como consecuencia de la hiperglicemia crónica que produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfatos; lo que dará lugar a la

aparición de edema intracelular; este provocará la formación de sustancias como: el óxido nítrico, los radicales libres o el VEGF (Vascular endothelial growth factor), que producirán lesiones vasculares y rotura de la barrera hematorretiniana interna con formación de edema extracelular.

La Angiografía con fluoresceína y la Tomografía de coherencia óptica son técnicas diagnósticas que contribuyen en el estudio y manejo de la retinopatía diabética.

Según el ETDRS las causas de pérdida de agudeza visual en los pacientes con retinopatía diabética serían: la presencia de hemorragia vítrea, el edema macular y el desprendimiento de retina traccional. Actualmente el tratamiento para estas complicaciones es la terapia antiinflamatoria con corticosteroides y anti VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial por sus siglas en inglés) vía intravítrea además de la terapia de panfotocoagulación con láser en los casos de edema macular diabético y la vitrectomía en casos de hemorragia vítrea, síndrome de tracción vitreomacular y desprendimiento de retina traccional.

SÍNDROME METABÓLICO INFANTO JUVENIL

Prof. Dra. Cristina Bazan Universidad Nacional de Tucumán-Argentina

El sobrepeso infantil se asocia a sobrepeso/obesidad en la edad adulta y constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. El tejido adiposo en obesos expresa una cantidad incrementada de proteínas proinflamatorias.

El TNF- α , producido por adipocitos, macrófagos y células endoteliales, ejerce un efecto deletéreo sobre la función vascular. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de TNF- α en una población infantojuvenil con sobrepeso y su relación con otras variables clínicas y bioquímicas. Se estudiaron 80 niños con sobrepeso (8 v/12 m) que concurren al Servicio de Endocrinología de un hospital de Pediatría en el año 2009, de edades entre 8-13 años y 40 niños controles, en los que se midió la circunferencia de cintura (CC) y se calculó el IMC. Se consideró criterio de inclusión una CC mayor o igual al percentilo 90 para edad y sexo.

En ambos grupos se determinó: glucemia en ayunas (mét. glucosa oxidasa), insulina plasmática (mét.

ECLIA), fibrinógeno (mét. coagulométrico), uPCR (mét. inmunoturbidimétrico), TNF- α (mét. ELISA), perfil lipídico (mét. enzimáticos), eritrosedimentación y se calculó el HOMA.

Los datos se analizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows, expresándose como la mediana y rango intercuartil. El coeficiente de Spearman se utilizó para investigar las correlaciones entre las variables estudiadas. Un $p < 0,05$ se consideró significativo.

Los niveles de TNF- α fueron mayores en los sujetos con sobrepeso [15,4(13,2-24,0) vs. 12,7(11,2-14,8) pg/ml; $p = 0,03$]. También resultaron estadísticamente más elevados que los controles los valores de fibrinógeno, insulina plasmática, índice HOMA, uPCR, eritrosedimentación y triglicéridos. El TNF- α se correlacionó con la CC ($r = 0,65$; $p = 0,02$).

Los niveles elevados de TNF- α encontrados, junto a los de uPCR y Fg, confirman un estado proinflamatorio asociado a obesidad abdominal en la población estudiada.

¿SON LAS CÉLULAS MADRE EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO?

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.

Dr. Claudio Urosa (Venezuela)

En la búsqueda de un tratamiento permanente y eficaz de nuestros miles de pacientes con diabetes mellitus la regeneración de las células B del páncreas ha sido un anhelo tanto de los pacientes, de los clínicos y de los investigadores, aspirando alcanzar un adecuado control metabólico con los mínimos riesgos. Entre estos las diversas formas de trasplante de páncreas o de células B ha representado un gran avance. La comunidad científica está dirigiendo gran parte de sus investigaciones

al uso de las células madre (CM) por su capacidad de transformarse en células productoras, sensibilizadoras y sintetizadoras de insulina (1). Estas células fundamentalmente tienen dos orígenes: 1- CM adultas (CMA) o somáticas provenientes de la médula ósea, sangre del cordón umbilical, células mesenquimáticas, adipocitos, acinos y ductos pancreáticos etc. 2- de embriones humanos (CME) "sobrantes" de técnicas de fertilización in vitro (FIV), de transferencia

nuclear (clonación), o de embriones muertos.

La bioética busca que las acciones en medicina e investigación sean correctas en función de unos valores y de unos bienes básicos como lo son el respeto por la vida y a la dignidad de la persona humana. La experiencia con CM adultas no tiene objeciones intrínsecas desde el punto de vista ético y a su vez cada día se demuestran los avances y su futuro en la terapia regenerativa celular (2).

Las CME se obtienen de la masa celular interna del embrión lo cual le daña gravemente y determina su muerte. Desde el momento de la fecundación el embrión humano tiene toda la carga genética y la organización celular y su ulterior desarrollo es un continuo sin interrupción hasta alcanzar la madurez. Algunos utilizan el término "pre-embrión" antes de los 14 días de gestación para significar que no se puede hablar de vida humana propiamente dicha como el célebre informe Warnock en Inglaterra, sin embargo no han podido demostrar que el embrión en esa etapa NO es humano (5)

La otra fuente de embriones a través de la clonación, bien sea terapéutica o reproductiva, está seriamente cuestionada, ya que producir embriones humanos para su manipulación es éticamente ilícito y estimular o hiperestimular la producción de óvulos en la mujer con fines de investigación también estaría cuestionado por el riesgo que representa. Muchos científicos piensan que la investigación con CME no tiene lugar entre otras cosas por el problema del rechazo inmunológico y el desarrollo

de tumores a partir de dichas células (3,4)

Por lo anterior hablamos del estatuto del embrión humano que toma en cuenta sus derechos, el primero el derecho a la vida y su dignidad como persona. Por lo tanto destruir vidas humanas para salvar a otras no es éticamente admisible.

Otras consideraciones éticas importantes en este tema:

El deber del científico y de los medios es el de divulgar la verdad científica y los avances en esta materia como lo debe ser en relación con las CMA.

Como todo procedimiento médico diagnóstico, terapéutico o de investigación debe ser conocido por quienes participan en él y por lo tanto deben dar su consentimiento informado.

La terapia regenerativa celular puede algún día ofrecer un tratamiento mejorado de la DM y una cura potencial.

Las diversas aproximaciones están en etapa de desarrollo pre clínico y no deben ser ofrecidas a los pacientes hasta que se demuestre su seguridad así como una mayor eficacia que las terapias existentes (1).

En la actualidad en el mundo y en nuestro país hay personas que ofrecen tratamiento con CM a pacientes diabéticos lo cual tiene graves objeciones por lo anteriormente expresado así como el hecho de no haber un control de la calidad científica y tecnológica de lo que se hace creando falsas expectativas e induciendo muchas veces a los familiares a incurrir en grandes gastos económicos.

EVIDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente en pacientes en edad pediátrica. Talla baja idiopática es un diagnóstico reservado para pacientes con una talla por debajo de lo normal para la edad sin que se encuentre una etiología. La definición de talla baja idiopática requiere no sólo la existencia de una talla por debajo del tercer percentil (es decir, más de 2 desvíos estándares por debajo de la media poblacional), sino también que el niño haya nacido con talla y peso adecuado para la edad gestacional, posea proporciones corporales normales, no muestre evidencia de deficiencias endocrinas ni de enfermedad orgánica crónica o psiquiátrica o afectación emocional severa o trastornos en la alimentación. La estimación precisa de la prevalencia de talla baja idiopática es difícil de obtener, pero se estima que entre un 5% y un 9% de los niños con talla por debajo del tercer percentil –es decir, un 0,2 % de todos los niños– podrían ser candidatos al tratamiento con hormona de crecimiento. Dado el impacto que ello tendría, es necesaria una evaluación cuidadosa de la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes.

Un metanálisis (Bryant J et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007) incluyó 17 ensayos clínicos controlados (total 738 pacientes) con el objetivo de evaluar los efectos clínicos de la hormona de crecimiento recombinante en niños con talla baja idiopática. Los estudios eran heterogéneos en sus criterios de inclusión y regímenes de tratamiento. En términos de talla

adulta, se halló una diferencia significativa a favor de los tratados. Como limitaciones, la falta de análisis por intención de tratar y el bajo número de pacientes incluidos hizo que las conclusiones tuvieran un nivel de evidencia 2b. Desde entonces, se publicaron 6 estudios que incluyen niños con talla baja idiopática para evolución del efecto del tratamiento con hormona de crecimiento. Uno de ellos (Albertsson- Wikland K et al. JCEM, 2008) evaluó talla final con diferentes regímenes de hormona de crecimiento; otros dos trabajos (van Gool SA et al. Eur J Endocrinol, 2010 y van Gool SA et al. JCEM, 2007) evaluaron talla final en pacientes tratados con hormona de crecimiento y análogo de GnRH; otros dos (Cohen P et al; for American Norditropin Study Group. JCEM, 2010 y Kriström B et al. JCEM, 2009) analizaron velocidad de crecimiento en los 2 primeros años de tratamiento con diferentes dosis de hormona de crecimiento; finalmente un trabajo (Bakker B et al. JCEM, 2008) evaluó la velocidad de crecimiento al final del primer año de tratamiento. Del análisis de los mismos, surge que: a) existen muy pocos estudios con evolución de talla final; b) el tratamiento con hormona de crecimiento a 0.22-0.45 mg/kg/sem aumenta la talla final en aproximadamente 0.7 SDS (si bien la dispersión es alta: 0.03- 1.10 SDS); c) el nivel de evidencia por ahora es moderado (2a-b, Calidad B-C); d) sería conveniente disponer de una definición operacional de talla baja idiopática y de ensayos clínicos de mayor calidad (menos sesgos por pérdida, mayor poder).

TALLER DE PIE DIABÉTICO

Dra. Geritza Urdaneta de Suárez, Dra. Yoleida Rivas de Casal, Dra. Kattyuska Valero Leal (Venezuela)

El Pie diabético, es una complicación frecuente, costosa y devastadora, que puede evitarse con adecuadas medidas de prevención. Su origen mixto, neuropático y vascular conlleva a la aparición de úlceras en los pies que se infectan con facilidad y que son la causa más frecuente de amputación de miembros inferiores del paciente diabético.

A pesar, de su frecuencia y complejidad, puede ser prevenida

con la instauración de medidas preventivas básicas en todos los niveles de Atención Sanitaria de nuestro país. La medida preventiva más efectiva y de mayor alcance es sin duda la Educación Continua de nuestro equipo de salud, y a su vez de los pacientes y cuidadores mediante la divulgación de material educativo que indique las guías para el auto cuidado de los pies. Diferentes consensos y guías de atención de pacientes

diabéticos incluyen a la Educación como la piedra angular del tratamiento.

Todo paciente diabético, debe ser evaluado con un examen integral y completo de sus pies por lo mínimo una vez al año, para pesquisar la presencia de Neuropatía diabética (ND) y Enfermedad Arterial Periférica (EAP). La principal causa de pie diabético es la presencia de ND, sobre todo si está asociada a la co existencia de deformidades e isquemia.

El abordaje del paciente por un equipo multidisciplinario debe

ser parte de la atención primaria o básica, el binomio medico-enfermera, debe ser entrenado en todos los niveles para identificar, manejar o referir un paciente con esta patología desde etapas iniciales hasta los niveles superiores de atención, donde serán atendidos por especialistas en el área.

La educación, el auto examen de los pies, el entrenamiento del equipo de salud y el manejo adecuado y oportuno, será el método más eficaz para disminuir el gran número de pacientes diabéticos discapacitados por esta complicación.

THE USE OF THYROID HORMONE ANALOGUES TO TREAT OBESITY AND DYSLIPIDEMIAS

Dr. Antonio Bianco. USA

Thyroid hormones (TH) analogues are designed to provide receptor selectivity and thus to harness desirable TH effects without provoking unwanted side effects. At least two isoforms of TR are known, TR α and TR β and tissues express different sets of TR: some express approximately similar amounts of TR α and TR β , as it is the case of brown adipose tissue; or they show a predominant expression of one of those isoforms. For example, liver, pituitary gland, and pancreatic β cells predominantly express TR β isoforms, whereas skeletal muscles, myocardium, brain and bone preferably express TR α isoforms. There was a recent effort to develop thyroid hormone analogues that bind preferentially to TR α or TR β , thus allowing for tissue specificity. CG-1 is a modified thyroid hormone molecule that binds to TR β with the same affinity as T3 does but has a tenfold lower affinity to TR α . Trost et al. (2000) validated its biological significance by demonstrating that T3 and CG-1 lower serum cholesterol and triglycerides in hypothyroid rats with similar potencies whereas only T3 affects the heart. In the myocardium, two TH-responsive genes were looked at: the MHC α (myosin heavy chain; predominates in the euthyroid myocardium) and MHC β isoforms (predominates in the hypothyroid myocardium). In hypothyroid animals, treatment with T3 normalizes this pattern whereas equimolar amounts of CG-1 do not. Of note, in the same hypothyroid animals, treatment with GC-1 normalized serum cholesterol and triglycerides. As TH accelerates bone turnover and decreases bone mass, Freitas et al. (2003) gave equivalent doses of T3 and CG-1 to euthyroid rats: whereas T3-treatment decreased bone mineral density, CG-1, in the same doses that lowered serum cholesterol by about 20%, had no effect on bone mineral density, a finding that was recently observed in humans as well. Treatment with TR β selective agonists is often summarized as lowering T4 and free T4, and leaving T3 and TSH in the normal range.

This indicates that there is some level of TSH suppression at the pituitary gland otherwise TSH would have to increase in the face

of a lower serum free T4. However, the critical message is: TR β selective agonists do not seem to affect the heart or the skeleton while lowering serum cholesterol and triglycerides. In addition, TR β selective agonists have an additive effect on lowering serum cholesterol when given together with statins. In a clinical trial conducted with patients with mild hypercholesterolemia and treated with GC-24 for 14 days, serum cholesterol levels were reduced without changes in heart rate, rhythm or blood pressure. The study by Grover et al. (2004) showed that T3 as well as CG-1 effectively increased O₂ consumption in rats. This led to the study of Villicev et al (2007), whom found that T3-treated animals increased their appetite, but GC-1 (equimolar amounts) did not. As appetite regulation is modulated by TH at the hypothalamus, this finding suggests that CG-1 has limited effects, if any, at the hypothalamus.

Treatment with TR β selective agonists protects mice from high fat diet (HFD)-induced obesity. Mice were given a HFD and over a 30-60 days period and treated with equimolar amounts of T3 or GC-1. In both groups, treatment prevented the gain in body fat and the glucose intolerance associated with the HFD. However, only in the GC-1-treated animals this happened without cardiac consequences. These metabolic effects of TR β selective agonists seem to be linked to induction of UCP1 in brown adipose tissue in rats, as observed by Ribeiro and Brent (2001). This pathway was recently revisited and found to be active in mice as well, in two studies in which Amorin et al (2010) and Cas-tillo et al (2010) demonstrated that a number of metabolically relevant genes are upregulated in the brown adipose tissue of selective TR β agonists-treated mice. This correlated well with induction of O₂ consumption. In addition, these studies showed that even isolated brown adipocytes respond to treatment with GC-1 by upregulating the expression of a number of metabolic relevant genes, something that is not observed in skeletal myocytes given the predominance of TR α in these cells.

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS

Dra. Ana Cristina Colmenares (Venezuela)

Las displasias óseas descritas con una incidencia de 30-45/100000 RN, constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades (+ de 200 entidades) caracterizadas por alteraciones del desarrollo esquelético y el crecimiento óseo que originan talla baja. Representan un reto diagnóstico por su amplia variabilidad fenotípica (con o sin desproporción de los segmentos

corporales, déficit estaturales de grados variables), en algunos casos opción terapéutica de hormona de crecimiento (rhGH) y el interés a anticipar y monitorear posible complicaciones. Se ha descrito una elevada frecuencia de displasias óseas en niños con talla baja idiopática y RCIU. Además la talla baja familiar constituye un factor de riesgo de displasia ósea.

Han sido publicados múltiples estudios (generalmente basados en pequeño número de pacientes) sobre el riesgo y beneficio del uso de rhGH en pacientes con algunas

displasia óseas. En la mayoría de ellas, tales como la Pseudocondroplasia, las displasias poliepifisarias, metafisarias, espondiloepimetáfisarias y las displasia acromicricas, el tratamiento con rhGH ha mostrado pocos beneficios desde el punto de vista estatural, además de un incremento en el riesgo de complicaciones tales como dolor, limitación funcional, estenosis del foramen oval, osteoartritis de la cadera, contracturas articulares y desproporción de los segmentos corporales. En el caso particular de la Acondroplasia algunos estudios publicados a talla final refieren una mejora estatural de 0.5 a 1.6 DS tras el uso de rhGH, sin embargo no existe consenso en relación a su uso. En el caso de la Osteogénesis Imperfecta, algunos estudios muestran una mejora estatural significativa comparado con el grupo tratado sólo con bifosfonatos, sin embargo su uso continúa siendo una indicación experimental. Dos displasias óseas, mucho más frecuentes

de lo que imaginamos, especialmente en pacientes con antecedente de talla baja familiar y talla baja idiopática, la Discondrosteosis y la Hipocondroplasia, son entidades genéticas (la primera por haploinsuficiencia del gen SHOX y la segunda por mutaciones del gen FGFR3) cuyo tratamiento con rhGH ha sido aprobado, demostrando una mejora estatural significativa (alrededor de 1DS) sin mayores efectos colaterales y por tanto de un interés diagnóstico particular. Ambas patologías deben considerarse como diagnóstico diferencial en caso de pacientes con talla baja idiopática, talla baja familiar, con o sin desproporción de los segmentos corporales y confirmarse desde el punto de vista radiológico. La Discondrosteosis se caracteriza por la deformidad de Madelung, curvatura y ensanchamiento radial, triangulación del extremo distal del radio, piramidalización del carpo. En la Hipocondroplasia se aprecia acortamiento del espacio

interpedicular entre L1-L4 tanto de frente como lateral y acortamiento de los cuellos femorales. En ambas patologías la rhGH debe usarse a dosis fuertes (equivalente Turner, RCIU) hasta alcanzar talla final, y con especial vigilancia desde el punto de vista metabólico, segmentos corporales y columna.

Conclusiones: 1. No etiquetar al niño con diagnóstico de talla baja idiopática/familiar sin antes descartar displasias óseas incluso sin desproporción corporal. 2. Realizar radiografías en niños con talla baja idiopática, talla baja familiar y RCIU. 3. Hacer radiografías a los padres e incluso abuelos, en caso de talla baja familiar. 4. Interpretación por equipo especializado de las radiografías. 5. Indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en niños con probable diagnóstico de discondrosteosis o hipocondroplasia, a dosis fuerte. 6. Contraindicación del tratamiento con rhGH en casos específicos.

TRATAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE CON DIABETES Y DEPRESIÓN

Dr. Felix M. Escaño Polanco, República Dominicana

El último reporte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) indica que la prevalencia de diabetes en las siete regiones geográficas del mundo ha alcanzado niveles epidemiológicos de importancia, estimándose la prevalencia de la misma en 285 millones para el 2010, lo cual representa un incremento en relación al 2007 de 39 millones y de continuar este ritmo para el 2030 se estima que existirán 439 millones de diabéticos en el mundo (1).

A este proceso de aumento progresivo de la diabetes se une un alto costo económico, social y humano que afecta a la población de los países desarrollados por encima de los 65 años y en los países de mayor población (China, India y Estados Unidos) entre los 45 y 64 años (2), estadísticas a la que no escapa América Latina que se espera un incremento del 33% para el 2030 (3).

La depresión es otra condición de alta prevalencia mundial, se estima que unos 340 millones de ciudadanos sufren de depresión (4) y se estima que la misma es una causa mayor de desestabilidad emocional y morbi-mortalidad en sentido general (5) amén de que está asociada con un incremento en la utilización de los recursos de salud, ausentismo laboral y pérdida de la productividad económica (6).

Durante la última década, los investigadores se han preocupado por dilucidar la asociación de la depresión y la diabetes pues, aunque cada enfermedad de manera particular puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la otra, comparten mecanismos fisiopatológicos similares (7).

Los investigadores continúan estudiando por qué las personas con diabetes tienen por lo menos el doble de probabilidades de desarrollar depresión comparadas con las personas sanas y porque la presencia de depresión parece aumentar significativamente la probabilidad del desarrollo posterior de diabetes tipo 2 (8).

La asociación depresión y diabetes ha sido involucrada en un empeoramiento de las complicaciones crónicas de la diabetes (9) y se estima que provocan "mala adherencia" a la medicación (10) y un pobre control glucémico (11).

Programas Internacionales interesados en el análisis e investigación de la Diabetes y la Depresión se han organizado ofertando sus propuestas a los interesados y lo representan el "diálogo sobre la depresión y diabetes (DDD)" www.diabetesanddepression.org, el programa DAWN www.dawnstudy.com, y el consorcio europeo de investigación

depresión en diabetes (EDID) www.webapp.uvt.nl.

Bibliografía:

- 1.-International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas, 4th ed., International Diabetes Federation, Brussels, 2009.*
- 2.-H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman, *Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections, Diabetes Care 21 (9) (1998) 1414–1431.*
- 3.- Wild S et al: *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53*
- 4.-J.F. Greden, *Physical symptoms of depression: unmet needs, J. Clin. Psychiatry 64 (Suppl. 7) (2003) 5–11.*
- 5.-C.M. Michaud, C.J. Murray, B.R. Bloom, *Burden of disease implications for future research, JAMA 285 (5) (2001) 535–539.*
- 6.-US Department of Health and Human Services, *Mental health: a report of the surgeon general Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, 1999.*
- 7.-Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, Miller J, Thomas MA, Kumar A. (2007) *Measurement of brain metabolites in patients with Type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. Neuropsychopharmacology, 32(6):1224-31. Epub 2006 Dec 20.*
- 8.-Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE & Lustman PJ. (2001). *La prevalencia of co-morbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care, 6, 1069- 1078.*
- 9.-DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. (2005) *A prospective study of depression and mortality in patients with Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia, 48(12):2532-9. Epub 2005 Nov 15*
- 10.-Kilbourne AM, Reynolds CF 3rd, Good CB, Sereika SM, Justice AC, Fine MJ. (2005) *How does depression influence diabetes medication adherence in older patients? Am J Geriatr Psychiatry. Mar;13(3):202-10.*
- 11.-McKellar JD, Humphreys K, Piette JD. (2004) *Depression increases diabetes symptoms by complicating patients' self-care adherence. Diabetes Education, 30(3):485-92.*

TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM: LEVOTIROXINE WITH OR WITHOUT TRIIODOTHYRONINE

Dr. Antonio Bianco (USA)

Although the thyroid gland secretes a very small amount of active thyroid hormone (triiodothyronine or T3), the major circulating form is thyroxine (T4), and it is widely accepted that thyroid hormone replacement in patients with hypothyroidism can be fully accomplished with L-T4 monotherapy. The mechanistic basis for this belief stems from the actions of the iodothyronine deiodinases, enzymes that activate thyroid hormone by conversion of T4 to T3 (or inactivate both forms via further deiodination). Thanks to the actions of the type 2 deiodinase (D2) and to some extent the type 1 deiodinase (D1), both endogenous T4 and L-T4 are converted to T3 at a rate

sufficient to maintain normal serum T3 concentration. However, despite the extensive literature demonstrating that patients do well clinically on L-T4 monotherapy, most clinicians have at least anecdotally seen benefits from combined T3/T4 therapy for some patients, prompting a search for the biological mechanism of the T3 requirement. Recent studies examine this question from a novel perspective, asking whether a polymorphism in the Dio2 gene could explain a differential psychological response to the type of thyroid hormone replacement seen in a subpopulation of the Weston Area T4/T3 Study (WATTS) from the United Kingdom.

TUMORES ADENOHIPOFISARIOS COMUNES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dra. Irene Stulin. (Venezuela)

Los tumores hipofisarios representan del 8 al 10% de las neoplasias intracraneales y pueden ser funcionantes o silentes. En el primer grupo, ubicamos a los productores de hormona de crecimiento, prolactina, TSH, ACTH, gonadotropinas. A continuación se detallan las patologías de la hipófisis que elaboran hormonas y sus complicaciones: prolactinoma, enfermedad de Cushing y las lesiones no funcionantes.

ACROMEGALIA

Es una enfermedad crónica donde existe un exceso en la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1), cuya causa más frecuente es el adenoma pituitario. Entre sus complicaciones se describe la enfermedad cardiovascular, resistencia insulínica y diabetes, artritis, hipertensión y apnea del sueño, motivo por el cual se requiere de un diagnóstico precoz. Un valor basal de GH basal > 0,3 ug/L, incremento de IGF-1 (ajustado según edad y sexo) y elevación de GH posterior a una sobrecarga de 100 grs de glucosa, de 2 ug/L (RIA) o 1 ug/L ensayo inmunoradiométrico o quimioluminiscencia más la evidencia clínica, hacen el diagnóstico de la patología. Entre las opciones terapéuticas encontramos la cirugía, radioterapia o tratamiento médico. La efectividad quirúrgica se relaciona con niveles de GH pre y post, tamaño del tumor y experiencia del cirujano. El 90% de los pacientes con microadenomas logran niveles de GH < 2,5 ug y el 50% de los macro. La radioterapia puede ser convencional o estereotáctica (gamma knife, LINAC, proton beam) y la opción médica está representada por los análogos de somatostatina (Octreotide, lanreotide, pasireotide), agonistas dopaminérgicos, componentes quiméricos (combinación de análogos de somatostatina y agonistas dopa) y antagonistas del receptor de la hormona de crecimiento.

PROLACTINOMAS

Los tumores productores de prolactina, representan el 30% de los tu sellares y el diagnóstico se plantea cuando los valores se ubican por encima de 250 ng/dl. Es importante la dilución de la muestra ante la posibilidad del efecto HOOK. El tratamiento es esencialmente médico, excepto en pacientes con compresión quiasmática y los planteamientos en relación a la terapéutica

van dirigidos a cuando y como omitir los agonistas dopa, cuál es la duración óptima de la terapia médica y cuales son las consecuencias del uso de los agonistas dopa a largo plazo.

ENFERMEDAD DE CUSHING

Entidad inusual que semeja fenotípicamente muchas de las características de la vida moderna: obesidad, hipertensión y depresión. Entre las opciones diagnósticas se plantea el cortisol salival a las 11:00 pm, cuantificación de cortisol libre urinario y pruebas de supresión con dosis bajas y altas de dexametasona. La cateterización de senos petrosos con administración de CRH es un método útil para identificar la lesión en pacientes con imagen negativa. La opción terapéutica de elección es la extirpación quirúrgica de la lesión con rangos de efectividad que oscilan entre 42 y 86%. El manejo farmacológico de la patología se basa en el uso de adrenostáticos, limitado por sus efectos adversos. Recientemente el uso de Pasireotide SOM-230 ha demostrado resultados alentadores.

TUMORES SILENTES

Representa 1/3 de todos los adenomas pituitarios diagnosticados. Son neoplasias benignas que no causan un síndrome clínico reconocible. La opción terapéutica se rige acorde al tamaño tumoral. Si son microadenomas la opción de observación es para determinar el comportamiento clínico y biológico de la masa tumoral. La terapia farmacológica es controvertida. En los macroadenomas la terapia farmacológica también es controvertida y la radioterapia se plantea para tratar el tumor residual posterior al debridamiento quirúrgico y la observación es una opción para determinar el comportamiento clínico y biológico de la masa tumoral en pacientes asintomáticos sin síntomas visuales.

Bibliografía:

- 1) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91 (10): 3746-3753
- 2) *Neurosurg focus* 29 (4): E14, 2010
- 3) *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism* 4 (8): 436-44
- 4) *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism* 5 (2): 70-71

UTILIDAD DE LA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA (AMH) Y DE LA INHIBINA B EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO MASCULINO.

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

Usualmente, el término hipogonadismo se aplica en el adulto para describir la falla testicular asociada a la deficiencia de andrógenos y/o trastornos en la espermatogénesis. Esta definición

clásica no toma en cuenta las potenciales deficiencias en otras poblaciones testiculares. En el niño, las células de Sertoli son la población más activa, mientras que la producción de testosterona y la espermatogénesis son prácticamente inexistentes. Por lo tanto, el hipogonadismo en el niño puede

ser descubierto más fácilmente si se evalúa la función de la célula de Sertoli. Una definición más clínicamente abarcadora de hipogonadismo incluye una disminución en la función testicular que puede involucrar una deficiente producción o función de gametas, deficiente producción hormonal por las células de Leydig (andrógenos e INSL3) y/o una deficiente producción hormonal por las células de Sertoli (AMH e inhibina B).

Dado los cambios que ocurren en la fisiología del eje

hipotálamo- hipófiso-testicular desde la vida fetal hasta la adultez, los cuadros de hipogonadismo varían tanto en su fisiopatología como en su presentación clínica según: a) el nivel del eje hipotálamo-hipófiso- testicular primariamente afectado; b) las poblaciones celulares testiculares cuya función está primariamente afectada, y c) el período de la vida en que se establece el hipogonadismo. De acuerdo con el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular primariamente afectado, el hipogonadismo puede ser central, cuando la falla gonadal es resultado de una disfunción hipotálamo-hipófisaria; primario, cuando existe una falla testicular primaria; o combinado, como en ciertas patologías que afectan concomitantemente el eje hipotálamo-hipofisario y el testículo. Según la población celular cuya función está primariamente afectada, puede haber un hipogonadismo con falla testicular generalizada o con falla de una población celular específica (Sertoli, Leydig, germinales).

Finalmente, según el período de la vida en que se establece, el hipogonadismo puede ser período fetal, infantil, puberal, del adulto, o de comienzo tardío.

La AMH y la inhibina B son particularmente útiles como marcadores séricos para el diagnóstico de hipogonadismo primario y secundario en la etapa infantil, evitándose la necesidad de pruebas dinámicas con GnRH o hCG. La AMH y la inhibina B están bajas en el hipogonadismo primario, aún cuando el mismo se haya instalado durante la infancia y no se refleje en un aumento de las gonadotropinas. También se hallan disminuidas en el hipogonadismo central, reflejando la falta del estímulo que ejerce la FSH sobre las células de Sertoli. En un varón de 14 años sin signos de pubertad, una AMH y una inhibina B bajas deben hacer sospechar en un hipogonadismo hipogonadotrófico mientras que valores normales de dichas hormonas orientan a un retardo constitucional del crecimiento y desarrollo.

NUESTRA POSICIÓN SOBRE LA OBESIDAD

John Reid, Vicepresidente Global de Responsabilidad Social Empresarial

La obesidad es un problema mundial de salud serio y complejo, cuya resolución requiere los esfuerzos colectivos de todos: instituciones académicas, sociedades profesionales, comunidades, negocios y gobiernos. Y eso incluye a la Compañía Coca-Cola.

Existe un consenso general en cuanto a que el aumento de peso es principalmente el resultado de un desequilibrio energético, por lo que no se puede señalar a una única comida o bebida como responsable o causante de sobrepeso u obesidad.

Ofrecemos bebidas con y sin calorías y estamos ayudando a desarrollar soluciones viables para hacer frente a la obesidad, trabajando en conjunto con gobiernos, instituciones académicas, asociaciones de salud, y otros miembros responsables de la sociedad civil. Al hacerlo, nos comprometemos a:

- Usar evidencia con base científica para brindar una guía sobre las opciones que ofrecemos y la forma en que educamos a las personas sobre esas opciones;
- Invertir en la innovación de edulcorantes, productos, empaques, equipos y estrategias de mercadeo que incentiven un estilo de vida activo y saludable;
- Ofrecer opciones reales a las personas en todas partes, y educarlos sobre la función que estas opciones puede desempeñar como parte de una dieta equilibrada y de un estilo de vida activo y saludable;

· Transparencia sobre el contenido nutricional de nuestras bebidas;

· Hacer mercadeo responsable de nuestras bebidas, respetando los derechos de los padres y guardianes, e informando y educando a las personas acerca de las opciones que les ofrecemos;

· Ser parte de la solución a los problemas que enfrenta la sociedad en relación con la obesidad.

Sobre la Compañía Coca-Cola

Coca-Cola es una Compañía Total de Bebidas, todas ellas fuentes de hidratación de calidad, con un portafolio que ofrece opciones para las diferentes necesidades y estilos de vida de la población, con lo que cada profesional de la salud tiene la libertad de recomendar la más adecuada a cada paciente según su caso particular.

El Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar fue fundado en 2004 por The Coca-Cola Company, para brindar apoyo a la investigación, educación y la asistencia, en temas de salud y nutrición, con un enfoque primordial en las bebidas. Este organismo no está involucrado en la comercialización de nuevos productos.

Para mayor información:

www.institutodebebidas.org <http://www.beverageinstitute.org/es>