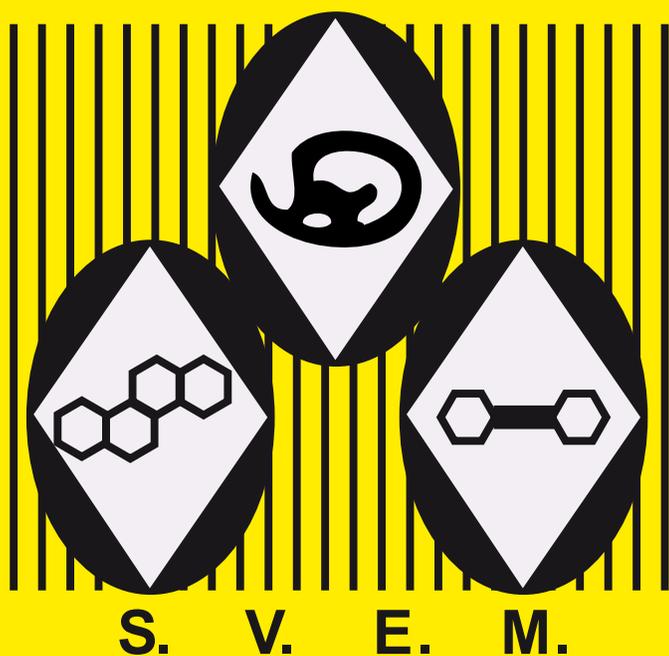


# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 13 número 1: Febrero 2015 ISSN:1690-3110



Órgano Oficial de divulgación científica  
de la Sociedad Venezolana de  
Endocrinología y Metabolismo  
Depósito Legal pp.200202ME1390



# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-3110 Depósito Legal pp.200202ME1390

## COMITÉ EDITOR

### EDITORA DIRECTORA

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

### EDITORAS DE PRODUCCIÓN

**Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Sonia Edelmira Araujo.** *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.*

### EDITORES ASOCIADOS

**Dra. Elsy Velázquez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Imperia Brajkovich.** *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roald Gómez-Pérez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Gisela Merino.** *Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Marcos Lima.** *Universidad de Oriente, Bolívar-Venezuela.*

### SECRETARIAS DE REDACCIÓN

**Dra. Alba Salas.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES EMÉRITOS

**Dr. Jesús A. Osuna.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

---

## COMITÉ DE APOYO

**Dr. Juan Pablo González.** *Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dr. Ramfis Nieto.** *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*

**Dra. Ana Colmenares.** *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz", Táchira-Venezuela.*

**Dr. Miguel Aguirre.** *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

## COMITÉ CONSULTIVO

### Dr. Manuel Camejo

*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*

### Dr. Roberto Lanes

*Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

### Dr. Diego Dávila

*Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### Dr. Sonia Tucci

*Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.*

### Dr. Belinda Hómez

*Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

### Dr. Francisco Alvarez Nava

*Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.*

### Dr. Ingrid Libman

*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.*

### Dr. Peter Gunczler

*Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

### Dr. Miguel Contreras

*Centro Médico "El Valle", Nueva Esparta-Venezuela.*

### Dr. Gregorio Riera

*Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

---

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

**PRESIDENTE:** Imperia Brajkovich, **SECRETARIA:** Joalice Villalobos,

**SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA:** Ingrid Yopez,

**TESORERA:** Tanit Huérfano, **1er. VOCAL:** Daniel Marante,

**2do. VOCAL:** Mariela Paoli de Valeri, **3er.VOCAL:** Mariela Sánchez.

**DIRECCIÓN de la SVEM:** Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes. Caracas- Venezuela.

Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94. svem1957@gmail.com.



# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

## PROPÓSITO

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino- metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

## INDIZACIÓN

Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO.

## CARACTERÍSTICAS

**Periodicidad:** Cuatrimestral

**Título Abreviado:** Rev Venez Endocrinol Metab

**Dirección: electrónica:** rvdeme@gmail.com

**Dirección postal:** Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.

Mérida, Venezuela. Zp: 5101.

**Acceso en la web:** svem.org.ve; imbiomed.com; revencyt.ula.ve; saber.ula.ve; latindex.com; scielo.org.ve; SciELO Citation Index

## SUSCRIPCIÓN

**Precio anual individual:** Bs. 100 ó US\$ 50

**Precio anual institucional:** Bs. 60 ó US\$ 40

## EDICIÓN

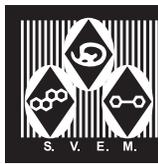
**Diagramación y montaje:** Claudia Dubuc,

claudiadubuc11@gmail.com

**Impresión:** Producciones Editoriales CA. Mérida.

## FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM.



# Contenido

---

## Editorial

- GENÓMICA NUTRICIONAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.** 1  
Gabriela Arata; Silvia A.M. Bellabarba

## Revisiones

- CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA.** 4  
Ana Colmenares

- LA NUTRICIÓN MOLECULAR Y SUS APORTES AL ESTUDIO DE LA OBESIDAD.** 14  
Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Coromoto Angarita

## Trabajos Originales

- DÉFICIT DE VITAMINA D EN HOMBRES Y MUJERES OBESOS EN PRE-OPERATORIO PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA. UNA ALERTA NECESARIA.** 25  
Derika López Goitia, Gregorio Riera Espinoza, José Augusto Romano, Jenny Ramos y Guadalupe Stanbury

- DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.** 33  
Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Mariela Paoli

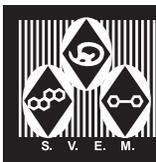
## Casos Clínico

- NESIDIOBLASTOSIS EN ADOLESCENTES: A PROPÓSITO DE UN CASO.** 48  
Jenny De Jesús, Liliana Fung, Franklin Garcia, Marina Núñez

## Trabajos Especiales

- TRATAMIENTO CON CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL PACIENTE OBESO. Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.** 54  
Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Yajaira Zerpa, Mayela Guillén, Jenny Rivera, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

- Instrucciones a los Autores** 60



# Contents

---

## Editorial

**NUTRITIONAL GENOMICS AND ALZHEIMER'S DISEASE.** 1

Gabriela Arata; Silvia A.M. Bellabarba

## Review

**CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF IDIOPATHIC SHORT STATURE.** 4

Ana Colmenares

**THE MOLECULAR NUTRITION AND ITS CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF OBESITY.** 14

Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Coromoto Angarita

## Original Papers

**VITAMIN D DEFICIENCY IN OBESE MEN AND WOMEN IN PRE-OPERATORY FOR BARIATRIC SURGERY. A WARNING NECESSARY.** 25

Derika López Goitia, Gregorio Riera Espinoza, José Augusto Romano, Jenny Ramos y Guadalupe Stanbury

**TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS FROM THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA), MÉRIDA, VENEZUELA.** 33

Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Mariela Paoli

## Clinical Case

**NESIDIOBLASTOSIS IN TEENS: A CASE REPORT.** 48

Jenny De Jesús, Liliana Fung, Franklin Garcia, Marina Núñez

## Special Papers

**BARIATRIC SURGERY TREATMENT IN OBESE PATIENT.** 54

**Practical Guidance of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes.**

Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Yajaira Zerpa, Mayela Guillén, Jenny Rivera, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

**Information for Authors** 60

## GENÓMICA NUTRICIONAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

*Gabriela Arata; Silvia A.M. Bellabarba*

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción; Dpto. de Fisiopatología; Facultad de Medicina; Universidad de Los Andes; Mérida; Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 1-3

Los alimentos que a diario ingerimos tienen múltiples sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un potencial benéfico para la salud o en otros casos, ser perjudicial. El estado de salud de un individuo es el producto de la compleja interacción entre el genoma y el medio ambiente con el que se relaciona. De los resultados epidemiológicos se evidencia que el genoma humano es sensible al entorno nutricional, por lo que su expresión variará en cuanto varíe ese entorno.

La existencia de un componente genético responsable de las diferencias en la respuesta dietética fue propuesta por primera vez hace ya varias décadas, y luego de la culminación del proyecto internacional del genoma humano, se han dado grandes avances hacia una mejor comprensión de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, de cómo esta regulación se ve alterada durante la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y de hasta qué punto la carga genética individual contribuye a tal enfermedad. El estudio de esta compleja interacción se ha denominado **genómica nutricional** y su principal objetivo es estudiar las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico, a fin de prevenir o tratar enfermedades a través de la dieta. Esta interacción tiene un carácter bidireccional, por lo cual se generan dos sub-conceptos: 1. La **nutrigenética** o “*nutrición personalizada*”: que estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad, esto incluye la identificación y caracterización de las variantes génicas asociadas, o responsables de, las respuestas diferenciales a los nutrientes y 2. la **nutrigenómica**: La cual estudia los efectos que los nutrientes o componentes dietéticos

tienen sobre el genoma (los genes), el proteoma (todas las proteínas), y el metaboloma (todos los metabolitos)<sup>1-4</sup>. Es un área que se está investigando actualmente, y en este número de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo se presenta un artículo de revisión sobre los aportes de la nutrigenética y la nutrigenómica para el estudio de la obesidad.

El principal impacto práctico de la investigación nutricional radica en la formulación de unas recomendaciones dietéticas cuyo objeto es prevenir las enfermedades y promover una salud y un envejecimiento óptimo. La genética predispone a ciertas enfermedades y esta predisposición está determinada por la presencia de polimorfismos en determinados genes<sup>5</sup>. Por ahora, aún no se pueden cambiar nuestros genes, pero si se puede modificar la expresión y la repercusión de los mismos sobre nuestra salud, modificando nuestros hábitos alimentarios y nuestro estilo de vida<sup>1-4,6</sup>. El creciente interés en la aplicación de las recomendaciones dietéticas, antes de la aparición de los síntomas, en la enfermedad de Alzheimer (EA), ha estimulado un crecimiento importante en la investigación experimental y clínica. Estudios experimentales han demostrado que algunos nutrientes de la dieta inducen moléculas neuroprotectoras, reducen la reacción inflamatoria y aumentan la resistencia a la oxidación y apoptosis, asociados con mejora en el aprendizaje, la memoria, estímulo en la neurogénesis y disminución de la carga amiloide, sin embargo, aún no se ha logrado definir con precisión como el proceso de interacción entre genes y nutrientes puede permitir la indicación de una dieta específica y personalizada. La mayoría de las enfermedades crónicas son poligénicas, por lo que la interacción entre nutrientes y genoma es muy compleja y, en relación a los nutrientes,

**Artículo recibido en:** Diciembre 2014. **Aceptado para publicación en:** Enero 2015.

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata; **Email:** gabrielaarata60@gmail.com

no se puede pensar que ya se han caracterizado todos los “nutrientes” de los alimentos. Muy probablemente, en los alimentos están presentes miles de sustancias químicas, todavía clasificadas como no nutrientes, que pueden desempeñar un importante papel en la regulación génica y, así, tener un impacto significativo sobre la salud y la enfermedad<sup>3,4</sup>.

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente de la tercera edad, alrededor de 25 millones de personas la padecen y se calcula que en 50 años esta cifra se triplicará. Es una patología compleja, multifactorial, con un deterioro significativo en varios dominios cognitivos, incluyendo déficits en la memoria y de la función ejecutiva. El National Institute on Aging (NIA) and Alzheimer’s Association (AA) han reactualizado el concepto de la EA, definiéndola como una secuencia de eventos fisiopatológicos que se inicia con la acumulación del péptido beta amiloide en las estructuras oligoméricas y fibrillar, lo cual conllevaría a un proceso neuroinflamatorio, con disfunción y pérdida sináptica, acumulación y fosforilación de la proteína tau asociada a los microtúbulos y por último la degeneración neuronal. Estos cambios se inician entre 10 y 20 años antes de la manifestación de la alteración cognitiva. Aproximadamente 1/3 de las personas mayores de 70 años pueden tener, según el criterio de la NIA-AA, un estadio preclínico de la EA; de ellos, el 10% progresan en un año al diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (MIC - Mild Cognitive Impairment) o demencia, y de aquellos en estadio preclínico 3, el 43% van a MIC o EA<sup>7-9</sup>.

Es bien conocido que el factor genético es importante en el desarrollo y progresión de la EA; la presencia de un solo alelo epsilon 4 en el gen de la apolipoproteína E (APOE) confiere un riesgo a la EA de 2 a 3 veces superior y la presencia de 2 alelos epsilon 4 aumenta el riesgo en 11 veces. Además del riesgo, se ha demostrado en las estructuras cerebrales, específicamente susceptibles a la EA, una mayor atrofia, hipometabolismo y deposición de amiloide beta en los portadores APOE4 comparado con los no portadores. Los reportes recientes que

incluyen estudios de imágenes, resonancia magnética nuclear (MRI), como criterios de valoración indirectos del cambio clínico, permiten profundizar cómo la dieta promueve el envejecimiento saludable del cerebro, y por lo tanto, pueden tener un efecto protector en la EA. En numerosos estudios se ha reportado una fuerte asociación entre adherencia a la dieta mediterránea (MeDi) y disminución del riesgo de EA. Un estudio de Mosconi y cols, realizado en individuos jóvenes, con y sin factores de riesgo de EA, cognitivamente normales, con determinación del genotipo APOE, muestra que aquellos con baja adherencia a la MeDi presentan adelgazamiento cortical en regiones clave para la EA, similar al observado en los pacientes con síntomas clínicos de EA, comparado con los individuos con alta adherencia a la MeDi. Es interesante señalar que, aun cuando los individuos con el genotipo APOE4 negativo son los que presentan la menor atrofia cerebral y son los de mayor adherencia a la MeDi, los autores sugieren que el mecanismo patológico que conlleva a la pérdida neuronal en la EA puede ser influenciado con modificaciones del estilo de vida, tal como una dieta sana. Varios nutrientes, tales como vitaminas del complejo B, antioxidantes, vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados, han sido asociados con el patrón de MeDi, y han demostrado tener efectos neuroprotectores; Bayer-Carter y cols, sugieren un enfoque más prometedor para el estudio de los factores de la dieta en la EA, haciendo uso de intervenciones integrales de la dieta<sup>10-14</sup>.

La eficacia con la cual las intervenciones dietéticas influyen sobre marcadores de riesgo de las enfermedades multifactoriales se obtiene de la adopción de estrategias basadas en la población, sin embargo la respuesta a la intervención dietética es diferente entre individuos o grupos. Los estudios nutrigenéticos han avanzado en la comprensión de la compleja interacción nutrientes-genotipo, en la capacidad de respuesta de un individuo a las dietas complejas basadas en las variaciones genéticas comunes, sin embargo, hasta que la evidencia entre la interacción nutrición y genes sea más robusta, hay que recomendar la prudencia en la elaboración de dietas relacionadas con el genotipo y al mismo tiempo, tomar medidas para

evitar falsas expectativas. Lo complejo del tema ha llevado a la Academia de Nutrición y Dietética, Americana, a fijar posición al respecto, indicando que “La aplicación práctica de la genómica nutricional en la práctica dietética requerirá una estrategia basada en la evidencia para que las recomendaciones personalizadas resulten en beneficios para la salud de las personas y no causen daño”<sup>3,6,15</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nutri-genomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition”. Mutch D, Wahli W, Williamson G. *FASEB J* 2005;19:1602-1616.
- Van Ommen B. Nutri-genomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 2004;20:4-8.
- Sales, P. B. Pelegrini, M. C. Goersch. Nutri-genomics: Definitions and Advances of This New Science. *J Nutr Metab* 2014;20:27-59.
- Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson L.R, French T, Tai E.S, Milner J, Koh W, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung K, Head R. Nutri-genetics and Nutri-genomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *J Nutri-genet Nutri-genomics* 2011;4:69-89.
- Niu Y, Yiqiang B, Cui F. Generation of Gene-Modified *Cynomolgus* Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. *Cell* 2014;156:836-843.
- Baukje de Roos: Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc* 2013;72:48-52.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe Ch, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
- Jack CR, Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer’s Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775.
- Langbaum JB, Fleisher AS, Chen K, Ayutyanont N, Lopera F, Quiroz YT, Caselli RJ, Tariot N, Reiman E. Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:371-381.
- Alagiakrishnan K, Gill SS, Fagarasanu A. Genetics and epigenetics of Alzheimer’s disease. *Postgrad Med J* 2012;88:522-529.
- Chételat G, Fouquet M. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer’s disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:729-736.
- Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer’s disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron* 2014;83:11-26.
- Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, Osorio RS, Glodzik L, McHugh P, de Leon MJ. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed brain atrophy in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer’s Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2014;1:23-32.
- Bayer-Carter J, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Plymate SR, Postupna N, Wilkinson CW, Zhang J, Lampe J, Kahn SE, Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer’s disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:729-736.
- Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:299-312.

# REVISIÓN

## CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

*Ana Colmenares.*

Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Patrocinio Peñuela-I.V.S.S. San Cristóbal, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 4-13**

### RESUMEN

La talla baja idiopática (TBI) es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños aparentemente sanos pero con talla inferior a -2 desviaciones estándar. En los Estados Unidos está aprobado el uso de hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI, a diferencia de la mayoría de países Europeos. La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC es muy variable y dependiente de múltiples factores al inicio y durante el tratamiento, por lo cual el beneficio de su uso no ha podido establecerse de forma consensual. Esta revisión recoge información actualizada sobre los más recientes estudios publicados en pacientes con TBI tratados con HC hasta alcanzar talla final, los diferentes factores asociados a la respuesta terapéutica, los efectos metabólicos, psicosociales y efectos adversos de la HC, y sobre otras opciones terapéuticas a considerar tales como HC con análogos de la GnRH, inhibidores de aromatasa e IGF1 humana recombinante.

**Palabras clave:** Talla baja idiopática, talla baja familiar, hormona de crecimiento, talla final.

### ABSTRACT

Idiopathic short stature (ISS) is an exclusion diagnostic which includes a broad and heterogeneous group of supposedly healthy children with height below -2 standard deviations. In the United States, treatment with growth hormone (GH) is approved for children with ISS, as opposed to the majority of European countries. The final height of children with ISS whom are treated with GH is highly variable and dependent on multiples factors at the beginning and during the treatment. For this reason, the indication of GH therapy in ISS children is not consensual. This revision contains actual data about the most recently published studies in patients with ISS treated with GH until final height, associated factors to height gaining, metabolic, psychosocial and adverse events, and finally, other therapeutic options such as GH combined with GnRH analogues, aromatase inhibitors and recombinant human IGF1.

**Key words:** Idiopathic short stature, familial short stature, growth hormone treatment, final height.

### INTRODUCCIÓN

Pocos temas en endocrinología generan tanta discusión y polémica como la Talla Baja Idiopática (TBI), lo cual pudiera atribuirse a la poca evidencia científica relacionada con el tema. Diez años después de la aprobación del uso de la hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI en los Estados Unidos, aún no ha sido aprobado su uso en Europa. Este hecho puede atribuirse a varios factores: 1. Falta de una definición universal de la TBI, 2. Diversidad de trastornos subyacentes a la TBI, 3. Inclusión en la mayoría de estudios con TBI, de pacientes con retardo constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) y talla baja

familiar (TBF), 4. Mayor incidencia de TBI en comparación con otras indicaciones de HC lo cual pudiera generar un uso indiscriminado de la misma, 5. Elevado costo del tratamiento con HC, 6. Incertidumbre con el resultado a talla final, el beneficio psicosocial y el riesgo a largo plazo del uso de la HC en niños con TBI.

### DEFINICIÓN DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

La talla baja es el motivo de consulta más frecuente del endocrinólogo infantil. Sin embargo, hasta un 24,5 % de los pacientes evaluados por talla baja tienen una talla normal<sup>1</sup>.

**Artículo recibido en:** Abril 2014. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2014.

**Dirigir correspondencia a:** Ana Colmenares, **Email:** acolmena62@hotmail.com

La TBI es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños con talla baja pero aparentemente sanos. La TBI es una definición auxológica que implica una talla inferior a -2 desviaciones estándar (equivalente al pc 3) de la población de referencia (en Venezuela, FUNDACREDESA<sup>2</sup> u OMS<sup>3</sup>) asociada a una velocidad de crecimiento baja (inferior al pc 25). Los pacientes clasificados como TBI deben tener por ende el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF1) y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea<sup>4</sup>. Los niños con TBI comparados con niños de talla normal suelen presentar una talla al nacer más baja, disminución gradual de la velocidad de crecimiento en la infancia, pubertad más tardía y una talla final adulta espontánea alrededor de -1,5 DS (varones 164,8 cm y en hembras 152,7 cm en promedio)<sup>5</sup>.

La TBI ocupa el primer lugar dentro de las causas de talla baja en niños. Representa alrededor del 17 % de los casos de talla baja<sup>1</sup> (Figura 1).

La TBF y el RCCD son entidades clínicas generalmente incluidas dentro del concepto de TBI. Sin embargo, hay evidencia de que se comportan de forma diferente. Los niños con

TBF suelen alcanzar una talla final 1,5 a 3 cm por debajo del potencial genético, por el contrario los niños con TBI sin TBF suelen alcanzar una talla final alrededor de 5 cm por debajo del potencial genético<sup>5</sup>. El RCCD ha sido imposible de separar de la TBI antes de los 14 años en varones y 12 años en hembras, al no poder predecir el desarrollo puberal. Sin embargo, los pacientes con RCCD suelen alcanzar una talla final normal, y se manejan de forma diferente a lo propuesto en pacientes con TBI. Por lo cual, y en acuerdo con lo planteado por Carrascosa y col<sup>6</sup>, se considera que los pacientes con RCCD no deben incluirse en este grupo.

Por otra parte, las displasias esqueléticas (especialmente la Hipocondroplasia y la Discondrosteosis) son enfermedades de diagnóstico radiológico relativamente fácil y de una elevada frecuencia en pacientes con TBI (21,8 %), especialmente cuando existe el antecedente de TBF (50%)<sup>1</sup>; por ello, deben ser descartadas en todo paciente con presumible TBI, a pesar de tener segmentos corporales armónicos. Entre los pacientes clasificados como TBI, 2,5% pueden tener criterios diagnósticos de Deficiencia Severa en IGF1 y ser candidatos potenciales al tratamiento con IGF1 humana recombinante<sup>7</sup>. Es importante evaluar de forma exhaustiva a los pacientes con talla baja antes de clasificarlos como TBI.

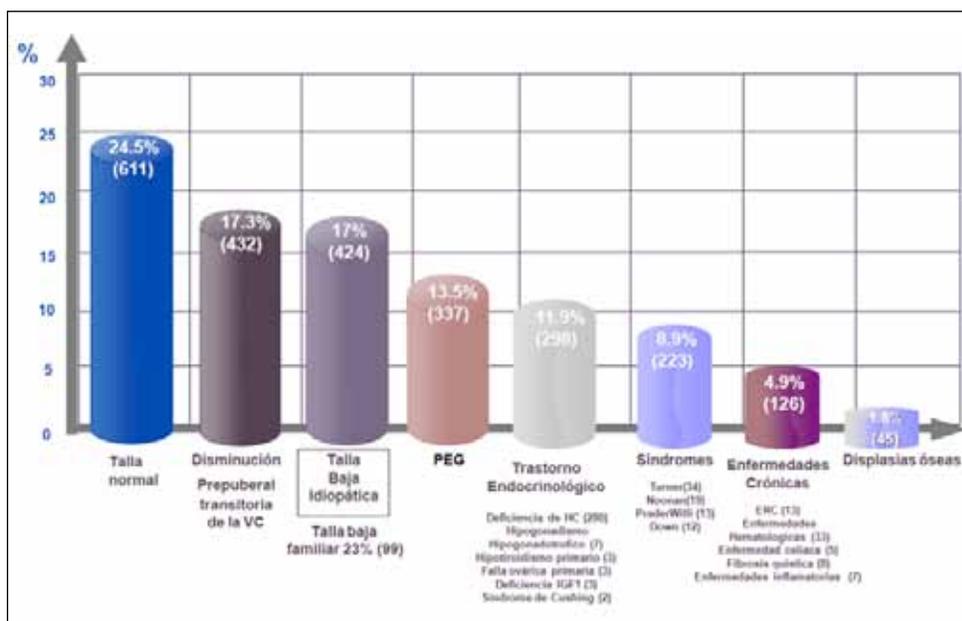


Fig. 1: Causas de talla baja en niños

Modificado de:  
Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrier M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. Eur J Endocrinol 2014; 170: 677-684<sup>1</sup>

## USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TBI.

La hormona de crecimiento (HC) es una opción terapéutica en un grupo específico de condiciones o enfermedades que originan talla baja patológica (ej. pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio<sup>8,9</sup>, deficiencia de hormona de crecimiento<sup>10</sup>, síndrome de Turner<sup>11,12</sup>, síndrome de Prader Willi<sup>13</sup>, enfermedad renal crónica<sup>14</sup>). Además, pudiera considerarse en otros casos de talla baja patológica como discondrosteosis<sup>15</sup>, hipocondroplasia<sup>16</sup> y síndrome de Noonan<sup>17</sup>.

La administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de HC en

niños con TBI en el año 2003. Su uso fue aceptado exclusivamente en pacientes con una talla < - 2,25 DS y a una dosis inicial de 0,37 mg/kg/sem (equivalente a 0,053 mg/Kg/día)<sup>4</sup>. En Europa no ha sido aprobada su indicación en niños con TBI. En Latinoamérica su uso está aprobado en la mayoría de países.

### Resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC

Se han publicado alrededor de 20 estudios con resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC, entre ellos 6 estudios controlados, 3 estudios aleatorizados y 1 estudio con grupo placebo<sup>18</sup> (Tabla 1).

**Tabla I.** Estudios en niños con talla baja idiopática tratados con hormona de crecimiento y resultados a talla final

| Primer autor (año)        | Tipo de estudio       | Número de pacientes con talla adulta | Edad de inicio de la HC  | Talla al inicio (DS)     | Potencial genético (DS) | Dosis de HC (ug/Kg/d) | Duración de la HC (años) (rango)                          | Ganancia estatural (DS) (rango)           | Delta Talla adulta (DS) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|---|---|-------------------------|
| Mc. Caughey (1998)        | Aleatorizado          | Tratados: 8<br>No tratados: 6        | 6.2 ± 0.4<br>6.1 ± 0.6   | -2.5 ± 0.2<br>-2.5 ± 0.3 | N.D                     | 40                    | 6.2   | 1.3 ± 0.7<br>0.2 ± 0.4                    | 1.2                     |
| Hintz (1999)              | No aleatorizado       | 80                                   | 10±1.9                   | -2.8±0.5                 | -0.9±0.5                | 43 (3xsem)            | 5.9±1.7   | 1±1                                       | N.D                     |
| Wit (2002)                | No aleatorizado       | Tratados: 30<br>Controles: 64        | 10.5±2.0                 | -3.2±0.5                 | -0.9                    | 30-47                 | 5.9(0.2-11.7)   | Dosis baja: 0.6<br>Dosis alta: 1 (-0.7-3) | N.D                     |
| Leschek (2004)            | Aleatorizado          | Tratados: 22<br>No tratados: 11      | 12.5 ± 1.6<br>12.9 ± 1.1 | -2.7 ± 0.6<br>-2.8 ± 0.6 | -1.1±1<br>-1.3±0.7      | 30                    | 4.4 ± 1.6<br>4.1 ± 1.7                                    | 0.9 ± 0.2<br>0.5 ± 0.1                    | 0.6                     |
| Kemp (2005)               | Registro (2 cohortes) | 1:303<br>2:85                        | 1:10.5±2.7<br>2:3.7±0.9  | 1:-2.9±0.6<br>2:-3.2±0.8 | N.D                     | 44                    | Solo los pacientes que recibieron 7 años se incluyeron >4 | 1:1.6±0.7<br>2:2.2±1                      | N.D                     |
| Ranke (2007)              | Registro              | 256                                  | 10                       | -2.5                     | -1                      | 27                    | >4  | 1.1                                       | N.D                     |
| Albertsson-Wikland (2008) | Aleatorizado          | Tratados: 49<br>No tratados: 19      | 11.5 ± 1.3<br>12 ± 1.6   | -2.8 ± 0.5<br>-2.8 ± 0.4 | -1.36<br>-1.30          | 30-60                 | 5.6 ± 1.3   | 1.2 ± 0.8<br>0.5 ± 0.6                    | 0.6                     |

Modificado de: Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 42-4518. N.D: no disponible

Hintz y col.<sup>19</sup> realizaron un estudio multicéntrico, no aleatorizado en niños con TBI tratados con HC por 2 a 10 años. Reportan una ganancia estatural total de 1 DS en 80 pacientes con talla final disponible. Sin embargo, por tratarse de un estudio sin grupo control, cuya ganancia estatural espontánea ha sido estimada en 0,5 DS, se sabe que sobreestima el beneficio del tratamiento.

Wit y col.<sup>20</sup> realizaron un estudio multicéntrico,

no aleatorizado que incluyó 34 niños (agrupados en 3 subgrupos según la dosis de HC) que fueron comparados con 64 casos históricos no tratados en los mismos centros. Reportan una respuesta terapéutica dependiente de la dosis de HC. Destacan que los pacientes con TBI sin TBF tratados con HC tienen una ganancia estatural superior a la de los pacientes con TBI y TBF (1,5 DS vs. 0,8 DS, respectivamente). Sin embargo, al comparar la ganancia estatural total en individuos

con o sin TBF, la diferencia fue menor al ajustarla con la ganancia estatural del grupo control no tratado (ganancia estatural ajustada de 0,7 DS sin TBF vs. 0,5 DS con TBF).

Kemp y col.<sup>21</sup> reportan la data de 2 de las 3 cohortes (que incluyeron 303 y 85 niños, respectivamente) del Estudio de Crecimiento Cooperativo Nacional Genentech, con más de 7 años de tratamiento con HC. El primer grupo inició tratamiento a una edad promedio de  $10,5 \pm 2,7$  años y el segundo a  $3,7 \pm 0,9$  años. La ganancia estatural observada fue de  $1,6 \pm 0,7$  DS, sin embargo, dicho resultado tampoco fue ajustado por un grupo control.

Ranke y col.<sup>22</sup> analizaron la data del Estudio Internacional de Crecimiento de Pfizer (KIGS), la cual incluyó 256 niños tratados con HC por más de 4 años. La ganancia estatural se correlacionó positivamente con la dosis de HC, el peso al inicio del tratamiento, la talla en DS al inicio del tratamiento, el potencial genético y la respuesta

Han sido publicados 3 estudios aleatorizados en niños con TBI tratados con HC (ver Tabla 1). En el estudio de Leschek y col.<sup>23</sup> la respuesta a la HC fue pobre, pero el tratamiento fue iniciado de forma tardía y suministrado 3 veces por semana. La respuesta terapéutica fue muy variable (de hasta 3 DS). Se obtuvo una mejor respuesta en los siguientes casos: 1. A mayor diferencia entre la talla al inicio del tratamiento y el potencial genético, 2. A mayor retardo en la edad ósea, 3. A menor velocidad de crecimiento y niveles más bajos de IGF1 pre-tratamiento.

En el estudio de Albertsson-Wikland y col.<sup>24</sup> basados en 68 pacientes con TBI (divididos en 3 grupos) evaluados hasta talla final, encontraron una ganancia estatural de 0,5 DS en el grupo control, 0,6 DS en el grupo tratado a una dosis de 0,033 mg/Kg/día y 0,8 DS en el grupo tratado a 0,067 mg/Kg/día. No hubo diferencias significativas en la ganancia estatural según la dosis, pero en el grupo tratado a mayor dosis la diferencia entre el potencial genético y la talla final fue menor. De tal manera que la dosis de HC fue el factor más importante asociado a la variabilidad individual, seguido por la diferencia entre la talla inicial y el potencial genético,

y la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica. Pacientes con TBF respondieron menos que aquellos sin TBF (+0,9 DS vs. +1,4 DS, respectivamente).

### **Factores predictores de la respuesta al tratamiento con HC en niños con TBI**

La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC ha sido muy variable, por lo cual se han establecido factores asociados a una mejor respuesta.

Los principales factores predictores de la respuesta a la HC son<sup>20,22-24</sup>:

- 1.-Mayor peso y talla al nacer.
- 2.-Menor edad al inicio del tratamiento: estudios han demostrado una mejor respuesta a la HC a menor edad de inicio del tratamiento<sup>25</sup> (Figura 2). Se plantea como período óptimo para el inicio del tratamiento desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad<sup>4</sup>.
- 3.-Menor talla, menor velocidad de crecimiento, menor edad ósea, y menor IGF1 al inicio del tratamiento.
- 4.-Padres de talla normal.
- 5.-Mayor dosis de la HC: Se ha reportado una ganancia estatural promedio de 0,5 a 0,7 DS (3,5-5 cm) con una dosis de 0,033 mg/Kg/día vs. una ganancia adicional de 0,3 a 0,5 DS con una dosis de 0,050-0,067 mg/Kg/día.
- 6.-Niveles de IGF1 alrededor de + 2 SD durante el tratamiento.

### **Características del paciente con TBI mal respondedor a la HC:**

- Velocidad de crecimiento normal al inicio del tratamiento.
- Edad ósea acorde a la edad cronológica.
- Índice de masa corporal bajo.
- TBF.

-Etapa puberal.

Se han establecido algoritmos matemáticos para la estimación de la dosis de HC, la velocidad de crecimiento y la talla final en niños con TBI<sup>24</sup>. En un estudio que incluyó 316 niñas con TBI (edades

entre 3 y 14 años) se comparó la dosis estándar de HC basada en el peso con una dosis calculada, sin encontrarse diferencias significativas<sup>24</sup>. De tal manera que la dosis propuesta por la FDA parece ser suficiente y eficaz.

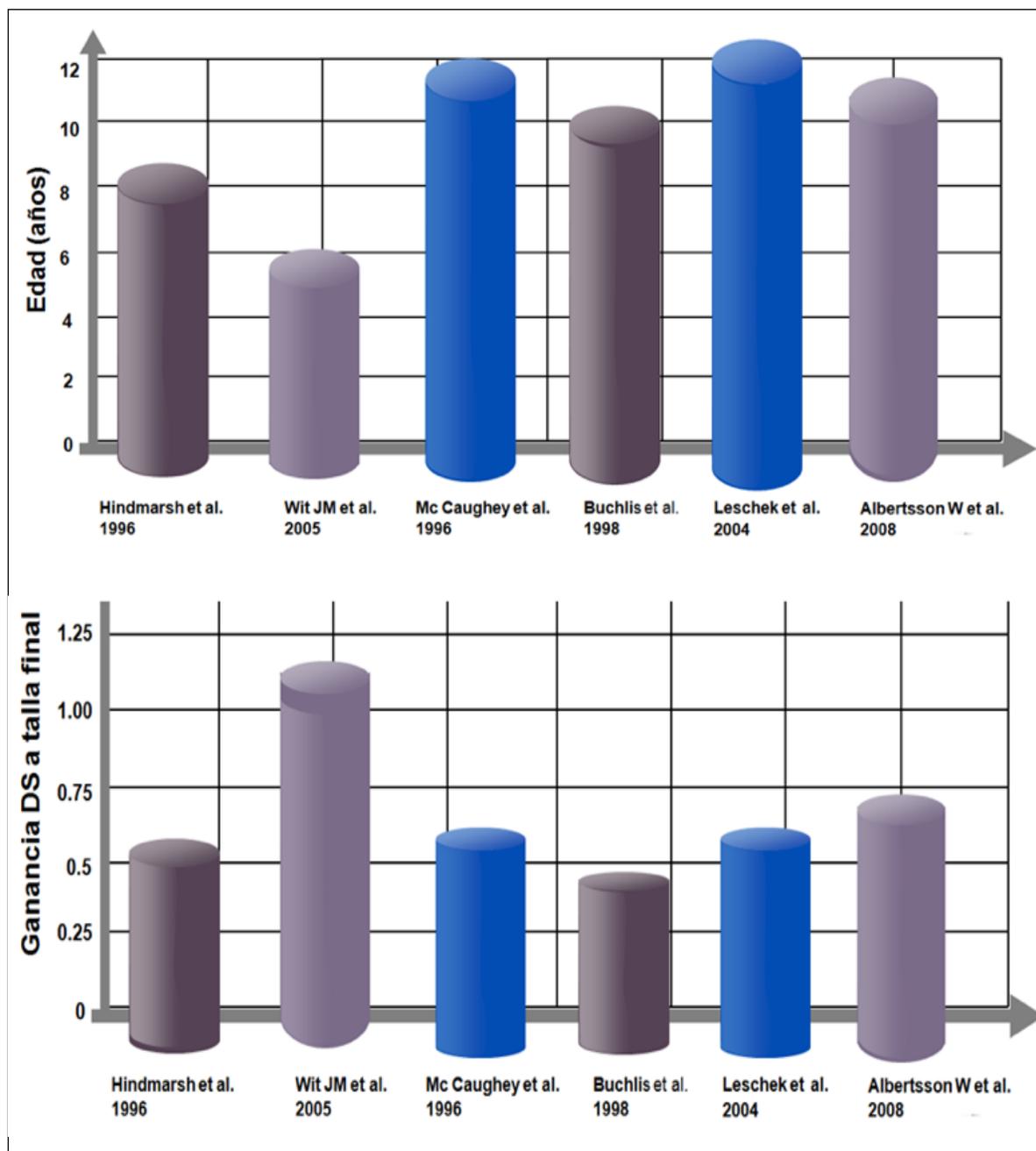


Fig. 2: Factores predictores de la respuesta a la hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática: Edad de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento. Modificado de: Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 16-18<sup>25</sup>.

### Efectos metabólicos y psicosociales de la HC en niños con TBI

Desde el punto de vista metabólico algunos estudios en pacientes con TBI tratados con HC, han demostrado una respuesta metabólica similar a la observada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento<sup>26,27</sup>: a) Disminución de la masa grasa, b) Diminución de los niveles de leptina, c) Disminución transitoria y reversible de la sensibilidad a la insulina, sin incremento en el riesgo de diabetes.

Desde el punto de vista psicosocial, basado en 3 estudios aleatorizados, la calidad de vida y la autoestima en niños con TBI tratados con HC no es diferente a la observada en los no tratados<sup>28-30</sup>. Estudios relacionados demuestran que la percepción de la talla y el grado de satisfacción con su propia talla, son factores predictores de las funciones psicosociales más importantes que la talla<sup>29</sup>. Por otra parte, Chaplin y col.<sup>31</sup> estudiaron 67 niños con TBI tratados con HC (edades comprendidas entre 3 y 11 años), reportan una disminución significativa en los trastornos de internalización (aislamiento, timidez, ansiedad, trastorno de conducta alimentaria) a los 3, 12 y 24 meses de tratamiento. Así como también un incremento significativo en la autoestima y disminución en la frecuencia de depresión en los pacientes con TBI tratados con HC.

### Seguridad de uso o efectos adversos de la HC en niños con TBI

Este aspecto merece especial atención, pues el paciente con TBI es un niño aparentemente sano, por lo cual cualquier intervención debe tener un beneficio significativo y un riesgo mínimo. La frecuencia de efectos adversos reportados en pacientes con TBI tratados con HC parece ser similar a la reportada en otros pacientes que han recibido HC por otras indicaciones.

A pesar de las limitaciones metodológicas que pudiera tener el estudio SAGhE<sup>32</sup>, en el cual compararon adultos que recibieron tratamiento con HC en la infancia con la población general, reportan en la cohorte francesa un incremento en la mortalidad del 33% y un aumento del

riesgo de tumores óseos y riesgo cardiovascular especialmente con dosis mayores a 0,050 mg/Kg/día. A pesar de que dichos resultados no fueron corroborados por el análisis realizado en el resto de los países europeos incluidos en el estudio<sup>33</sup>, se debe recordar que en los niños con TBI, generalmente se usan dosis suprafisiológicas de HC por períodos de tiempo prolongados, por lo cual la indicación debiera estar lo suficientemente justificada considerando la posibilidad de dicho riesgo.

A pesar de la aprobación por la FDA del uso de HC en los Estados Unidos, hay fuertes críticas entre conocidos expertos en el área a nivel mundial, que abogan en contra de dicha indicación. Algunas de ellas pudieran resumirse así:

- 1.-No se está tratando una enfermedad sino modificando la apariencia física.
- 2.-¿Normalidad es necesariamente estar en el promedio?.
- 3.-Los problemas psicosociales de los padres y el niño deben recibir apoyo psicológico y no tratamiento farmacológico.
- 4.-La indicación de la HC en niños con TBI pudiera generar un uso indiscriminado de la misma.
- 5.-50% de los niños con TBI no responden bien al tratamiento con HC.
- 6.-El elevado costo del tratamiento.
- 7.-Es un tratamiento invasivo.
- 8.-La posibilidad de efectos adversos a largo plazo.
- 9.-No tratar debiera ser la primera opción, basado en la respuesta tan variable y frecuentemente pobre a la HC.

### OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL NIÑO CON TBI.

**Terapia combinada: Análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) y HC:**

Pocos estudios han evaluado el efecto de la terapia combinada con HC y GnRHa en la talla final de pacientes con TBI y sus resultados han sido contradictorios (efecto positivo<sup>34</sup> vs. ningún efecto<sup>35-38</sup>). En el año 2012 fue publicado un estudio realizado en Venezuela, que incluyó 32 niños con TBI (18,7% con TBF) y pubertad de inicio normal, evaluados hasta alcanzar talla casi final. Veinte niños fueron tratados con GnRHa y HC y 12 con HC<sup>38</sup>. La edad promedio al inicio del tratamiento en todo el grupo fue de  $12,1 \pm 1,6$  años, con una edad ósea promedio de  $11,2 \pm 1,4$  años. En dicho estudio, se observó que el tratamiento combinado no ofrecía beneficios adicionales a la HC como monoterapia (ganancia estatural total de 0,8 DS en el grupo con tratamiento combinado vs. 2,4 DS en el grupo tratado solo con HC). Por otra parte, el estudio recientemente publicado por Toumba y col.<sup>39</sup> basado en 8 pacientes femeninos con TBI y pubertad temprana, tratados con terapia combinada por 3,5 años, muestra una ganancia estatural de 5 cm. Concluyen en considerar esta costosa opción terapéutica sólo en pacientes con TBI con muy bajo pronóstico de talla final y pubertad de inicio muy temprano. Dichos resultados deben interpretarse con cautela por las limitaciones del estudio: pequeño número de pacientes y ausencia de grupo control. Los resultados variables y el elevado costo del tratamiento combinado, asociado a las potenciales consecuencias psicosociales del retardo puberal inducido, son evidencias que cuestionan dicho tratamiento.

### **Inhibidores de aromataza de tercera generación (Ais): Letrozol, Anastrozol**

Pocos estudios han evaluado el tratamiento con Ais en niños con TBI. No hay resultados a talla final sino estudios con predicciones de talla final<sup>40,41</sup>. Dos estudios aleatorizados con Letrozol y placebo demostraron un claro impacto en la predicción de talla final en pacientes con TBI y RCCD<sup>40,41</sup>. El estudio doble ciego de Wickman y col.<sup>40</sup>, incluyó 23 adolescentes con RCCD, los cuales recibieron testosterona a dosis bajas durante 6 meses y Letrozol por 1 año. Reportan una ganancia de 5,1 cm en la predicción de talla adulta vs. ningún cambio en el grupo placebo.

Hero y col.<sup>41</sup> reportan una ganancia de 5,9 cm en relación al grupo control.

A pesar del probable beneficio desde el punto de vista estatural del tratamiento con Ais en varones con TBI y RCCD, se dispone de poca evidencia en relación a la seguridad de su uso para esta indicación, por lo cual no se recomienda el manejo de adolescentes con TBI con Ais fuera de protocolos de investigación. Se han reportado en estos pacientes: malformaciones vertebrales<sup>42</sup>, trastornos en la espermatogénesis<sup>43</sup>, disminución en los niveles de cHDL<sup>44</sup>, insuficiencia suprarrenal bioquímica y asintomática<sup>45</sup>. Cabe destacar el reporte de un caso (data no publicada) de un adolescente masculino de 14 años con TBI tratado con Anastrozol, quien 4 meses posterior al inicio del tratamiento presenta dolor precordial, elevación de las enzimas cardíacas y del segmento ST de más de 1 mm con alteraciones en la resonancia cardíaca compatibles con un infarto agudo al miocardio. A pesar de que no pueda demostrarse causalidad con el reporte de 1 solo caso, es importante considerar esta observación como otra advertencia al plantearse el uso no aprobado de este medicamento en paciente con TBI. Su uso está contraindicado en el sexo femenino bajo esta indicación.

### **IGF1 humana recombinante (rhIGF1)**

El tratamiento con rhIGF1 ha demostrado ser eficaz en pacientes con resistencia a la hormona de crecimiento. Se han descrito incrementos en la velocidad de crecimiento de 5,4 a 6,1 cm/año según la dosis (80 µg/Kg a 120 µg/Kg/12 horas<sup>46</sup>). Un estudio controlado que evaluó la eficacia en niños con TBI del tratamiento con rhIGF1<sup>47</sup>, demuestra un incremento en la velocidad de crecimiento con diferentes dosis (7 y 7,9 cm/año vs. 5,2 cm/año en grupo control) y un incremento en la talla (+0,4 y +0,5 SD vs. 0,02 SD en el grupo control). Resultados que son similares a los reportados en pacientes con TBI tratados con HC previamente descritos. Sin embargo observan: 1. Incremento significativo en los niveles de IGF1 a +2 DS (80 µg/Kg) o a +2.2 DS (120µg/Kg) lo cual se encuentra por encima de las recomendaciones internacionales<sup>48</sup>; 2. Adelanto de la edad ósea

comparado con el grupo control (1,1 y 1,2 años vs. 0,8 años); y 3. Número significativamente mayor de pacientes que iniciaron pubertad (12 vs. 1). Además, dicho estudio compara el tratamiento a dosis diferentes de rhIGF1 con pacientes no tratados, en lugar de compararlo con pacientes con TBI tratados con HC, lo cual representa la primera opción terapéutica a considerar en estos casos<sup>7</sup>.

## CONCLUSIONES FINALES

1. El uso de HC en niños con TBI es un tratamiento electivo. No hay un consenso definitivo incluso en los países donde su uso está aprobado.
2. La decisión de tratar o no tratar con HC al niño con TBI debe ser individualizada y basada en criterios auxológicos, de laboratorio, radiológicos y psicosociales.
3. Es indispensable involucrar a los padres y al niño en la toma de decisiones.
4. La respuesta individual es muy variable. El tratamiento deber ser muy selectivo y basado en los múltiples parámetros asociados a la buena o mala respuesta terapéutica.
5. Pacientes con TBI en etapa puberal, edad ósea acorde a la edad cronológica, TBF sin evidencia de displasia esquelética, IGF1 normal, no debieran tratarse con HC.
6. Si el paciente no responde al tratamiento luego de 1 año, es recomendable interrumpirlo.
7. Es importante considerar: efectos adversos, costo del tratamiento, expectativas del niño y de sus padres.

## Conflictos de interés

A. Colmenares no tiene conflictos de interés

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. *Eur J Endocrinol* 2014;170:677-684.
2. Mendez Castellano H y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Escuela Técnica Editorial Don Bosco 1996.
3. Centers for Disease Control and Prevention Growth Chart 2000. Disponible en <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accesado Enero 2013.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
5. Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JM, Butenandt O, Chaussain J.L. Frisch, H. Leiberman, E. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75:175-180.
6. Carrascosa A, Fernandez Longas A, Gracia Bouthelie R, Lopez Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:204 e1-11.
7. Teissier R, Flechtner I, Colmenares A, Lambot K, Baujat G, Pauwels C, Samara-Boustani D, Beltrand J, Simon A, Thalassinos C, Crosnier H, Latrech H, Pinto G, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Souberbielle JC, Polak M. Characterization and Prevalence of Severe Primary IGF-1 Deficiency in a Large Cohort of French Children with Short Stature. *Eur J Endocrinol* 2014;170:847-854.
8. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
9. Boguszewski MV, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunzler P, Ortiz T, Llano M, Domene H, Calzada-Leon R, Blanco A, Barrientos M, Procel P, Lanes R, Jaramillo O. Latin American Consensus: Children born small for gestational age. *BMC Pediatrics* 2011;11:1471-2431.
10. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2000;85:3990-3993.
11. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
  12. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-16.
  13. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1072-1087.
  14. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124:374-382.
  15. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold, G. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-228.
  16. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J* 2003;50:69-75.
  17. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, Hwang JS, Yang SW, Lee J, Yoo HW. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr* 2012;77:388-393.
  18. Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;76:42-45.
  19. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:502-507.
  20. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:604-611.
  21. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-5253.
  22. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:53-62.
  23. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148.
  24. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kristrom, B, Marcus C, Nilsson KO, Ritzen EM, Tuvemo T, Westphal O, Aman J. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-4350.
  25. Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:16-18.
  26. Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:56-58.
  27. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr* 2011;76:45-47.
  28. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996;75:32-35.
  29. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwiderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 2002;140:507-515.
  30. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, Cassorla FG, Quigley CA, Crowe BJ, Roberts K, Cutler GB Jr. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4873-4878.
  31. Chaplin JE, Kristrom B, Jonsson B, Hagglof B, Tuvemo T, Aronson AS, Dahlgren J, Albertsson-Wikland

- K. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr* 2011;75:291-303.
32. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:416-425.
  33. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Carel JC, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E213-217.
  34. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-622.
  35. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, Di Rito A, Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;80:3596-3600.
  36. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:197-202.
  37. Van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Verhoeven-Wind L, Delemarre-Van de Waal HA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Leusink G, Roos JC, Wit JM. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1402-1408.
  38. Colmenares A, Gonzalez L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:651-657.
  39. Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:311-316.
  40. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-1748.
  41. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6396-6402.
  42. Hero M, Makitie O, Kroger H, Nousiainen E, Toivainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* 2009;71:290-297.
  43. Carreau S, Delalande C, Silandre D, Bourguiba S, Lambard S. Aromatase and estrogen receptors in male reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:65-68.
  44. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur J Endocrinol* 2006;155:453-460.
  45. Karmazin A, Moore WV, Popovic J, Jacobson JD. The effect of letrozole on bone age progression, predicted adult height, and adrenal gland function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:285-293.
  46. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Gargosky SE, Allen L, Rosenfeld RG. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:629-633.
  47. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I treatment in short children with low IGF-I levels: first-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:611-619.
  48. Sperling MA, Saenger PH, Ray H, Tom W, Rose SR. Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5351-5352.

# LA NUTRICIÓN MOLECULAR Y SUS APORTES AL ESTUDIO DE LA OBESIDAD.

*Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Coromoto Angarita.*

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Mérida Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 14-24**

## RESUMEN

Esta revisión destaca los aportes más importantes de la genómica nutricional y su vínculo con los problemas nutricionales como la obesidad. Las líneas de investigación más actuales en este campo, señalan a la nutrigenética, la cual estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad, y a la nutrigenómica, que se apoya de la genómica funcional, la bioinformática y la biología molecular, como las actuales tendencias que darán origen al desarrollo de nuevas alternativas para el control de esta enfermedad. En ambas áreas, se crean grandes expectativas con el posible cambio en las directrices dietéticas y recomendaciones nutricionales personalizadas. El estudio de estas disciplinas radica en el efecto que tienen las variaciones genéticas en el metabolismo, y su interacción con otros genes y con factores ambientales. Los desafíos que enfrentan los investigadores de la obesidad consisten en descubrir el marco de referencia completo usado por nuestro sistema regulador del peso corporal a nivel molecular, así como identificar aquellos genes y las variantes que causan la obesidad, sobre los cuales se ha avanzado bastante. Podría esperarse, que los avances en las denominadas ciencias ómicas, basados en la constitución genética de un individuo, permitirán personalizar la ingesta calórica y la de determinados nutrientes, particularmente en aquellas personas con predisposición a la obesidad.

**Palabras clave:** Nutrición, Obesidad, Nutrigenética, Nutrigenómica, Nutrición molecular.

## ABSTRACT

This review highlights the most important contributions of nutritional genomics and its relation with nutritional problems such as obesity. Current lines of research in this field, point to nutrigenetics, which studies the effect of genetic variation on the interaction between diet and disease, and nutrigenomics, which supports functional genomics, bioinformatics and molecular biology as current trends that will give origin to the development of new alternatives to control this disease. In both areas, great expectations are created with the possible change in dietary guidelines and nutritional personalized recommendations. The study of these disciplines lies in the effect of genetic variations in metabolism and its interaction with other genes and environmental factors. The challenges that researchers of obesity face is that it consists of discovering the full reference frame used by our body weight regulatory system at the molecular level and to identify those genes and variants that cause obesity, which is well advanced. It might be expected for advances in so-called omic sciences, based on the genetic constitution of an individual, this will allow us to customize caloric intake of certain nutrients, particularly in those with a predisposition to obesity.

**Key words:** Nutrition, Obesity, Nutrigenetics, nutrigenomics, molecular nutrition.

---

## INTRODUCCIÓN

El surgimiento de nuevas disciplinas durante la segunda mitad del siglo XX y la descripción del Genoma humano, ha puesto de manifiesto el carácter dinámico y contingente de los ordenamientos y reordenamientos del conocimiento. La ciencia a lo largo del tiempo ha originado grandes aportes, que han ayudado

a esclarecer procesos importantes en numerosos campos, como la biología, la física y la química, por nombrar algunos.

El conocimiento científico en las ciencias biomédicas, ha podido progresar en forma exponencial gracias al avance tecnológico y al desarrollo de la tercera revolución científico tecnológica. La nutrición y dietética, es

---

**Artículo recibido en:** Julio 2014. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2014.

**Dirigir correspondencia a:** Yurimay Quintero, **Email:** yurimayquintero@hotmail.com; yurimay.quintero@ula.ve

considerada una ciencia dedicada al estudio de las cualidades intrínsecas de los alimentos y sus relaciones con las sustancias nutritivas y no nutritivas, utilizadas por el organismo humano, constituyendo campos de conocimiento en el estudio de los fenómenos nutricionales y metabólicos, que se producen a nivel celular del individuo. En la misma, se han incorporado nuevos alcances investigativos que han permitido conocer el efecto que tienen las variaciones genéticas, en aquellos locus genéticos involucrados en el metabolismo, su interacción con otros genes y con factores ambientales<sup>1</sup>.

Según Gómez Ayala<sup>2</sup>, esta nueva era de la nutrición (interacciones genes-nutrientes), ha crecido en diversas direcciones. Por un lado, la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica), y por el otro, la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

El desarrollo emergente de la genómica nutricional ha sido prometedor en el contexto terapéutico de las enfermedades, como también en su prevención; numerosos estudios epidemiológicos, confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y gravedad de las enfermedades crónicas<sup>3,4</sup>.

El genoma humano es sensible al entorno nutricional, en una doble dirección, los efectos de la dieta están influidos por los genes y al mismo tiempo los nutrientes modulan la expresión de los propios genes<sup>5</sup>. De allí la importancia en conocer los aportes investigativos de esta nueva área, llamada las ciencias ómicas, cuyas herramientas permitirán mejorar la salud y evitar enfermedades, teniendo en cuenta la constitución genética de los individuos.

### **Nutrición molecular hacia un nuevo paradigma de investigación**

Los avances tecnológicos que ocurren de manera paralela en la nutrición y la genética, sin duda alguna, han evolucionado los paradigmas actuales sobre la relación entre la dieta y la morbilidad, dando lugar a nuevas evidencias al respecto. Los

estudios recientes de la interacción entre genes y nutrientes, han conllevado a cambios en la investigación y la práctica de la nutrición humana, tanto en el nivel individual como poblacional.

Existe un creciente interés actual por definir las formas en que los genes interactúan con la dieta humana, modificando el metabolismo celular y generando cambios metabólicos asociados con la susceptibilidad o no, a padecer enfermedades. El desarrollo de investigaciones capaces de diferenciar las complejas diversidades genéticas individuales, ha trascendido actualmente. Los avances en nutrigenética están permitiendo identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la insulino-resistencia<sup>6</sup>.

Hoy es posible secuenciar fragmentos de ADN en forma relativamente rápida y accesible, en un futuro próximo podría ser parte de la práctica cotidiana, de tal forma que se llegaría a identificar variaciones genéticas específicas que permitirían explicar diferentes comportamientos del individuo frente a la exposición de los alimentos<sup>7</sup>. La genómica nutricional, constituida científicamente como una realidad tangible dispone, en efecto, de un gran número de tecnologías, que representan una gran base experimental para su puesta en marcha, todo ello, refuerza la justificación de que se haya atribuido a la misma el carácter de disciplina, o materia tecno científica.

Comprender las bases genéticas y moleculares de las principales enfermedades crónicas no transmisibles que afectan a la salud de la población, tales como obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, entre otras, es de gran interés para los investigadores en el área, a fin de diseñar terapias nutricionales<sup>8</sup> como parte de una medicina individualizada, que actúe a nivel molecular, activando y desactivando genes para prevenir, tratar o curar enfermedades de acuerdo al genotipo de cada individuo.

En el área de la genómica nutricional, la nutrigenética, se encarga de estudiar las diferentes maneras que tienen los individuos de responder a diferentes alimentos con base a su constitución genética, es decir, respecto a un

genotipo específico<sup>9</sup>. La nutrigenética, ofrece la promesa de personalizar la nutrición en función de la constitución genética del individuo, a partir del conocimiento de las variaciones en los genes y del metabolismo del nutriente. Su énfasis radica en el análisis de las variaciones genéticas entre individuos y su respuesta clínica a nutrientes específicos<sup>10</sup>. Esta rama de la genómica trabaja en el desarrollo del conocimiento científico, que explica el impacto de las variaciones genéticas individuales en los requerimientos óptimos de un determinado nutriente para un determinado sujeto, en contraparte con los principios tradicionales en nutrición, basados en recomendaciones de ingesta a nivel poblacional con base epidemiológica.

La nutrigenética ha sido utilizada para el estudio de ciertas enfermedades monogénicas, tales como la fenilcetonuria y la galactosemia; las variaciones genéticas individuales se dan como polimorfismos, los cuales son definidos, como la diferencia en la secuencia del ADN en individuos, diferencias que pueden determinar el estado de salud y que se presentan en más del 1% de la población. El tipo más común de estos polimorfismos es el de un solo nucleótido, que además ha demostrado ser una herramienta útil para investigar el papel de la nutrición en la salud o enfermedad y su integración en estudios epidemiológicos, metabólicos y clínicos, un ejemplo de estos polimorfismos los encontramos en individuos que presentan valores altos de colesterol sérico por variaciones genéticas.

Actualmente, el reto estriba en llevar a la práctica terapéutica a la nutrigenética, para prevenir enfermedades multifactoriales antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Estas aplicaciones desde el punto de vista de la salud pública, no solamente podrán predecir el riesgo de cualquier tipo de enfermedad con componente genético desde el nacimiento (o incluso antes), sino que además se podrán poner en marcha medidas preventivas personalizadas para el genoma del individuo<sup>11</sup>.

Por su parte, la nutrigenómica, como rama de la genómica, pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de

la dieta que contribuyen a la salud, mediante la alteración de la expresión o estructuras, según la constitución genética individual<sup>12</sup>. El objetivo de la nutrigenómica, es estudiar el efecto de los nutrientes de la dieta y analizar cómo los mismos afectan la expresión de genes específicos, es decir, qué genes son inducidos y cuales son reprimidos frente un determinado nutriente.

Esta rama de la genética nutricional permite una mejor comprensión sobre la influencia de la nutrición en las vías metabólicas y el control homeostático en la fase temprana de una enfermedad, y en qué medida la sensibilización de los genotipos individuales contribuyen a producir enfermedades<sup>13</sup>.

La nutrigenómica se ha convertido en un campo multidisciplinario de la ciencia nutricional, comprometiendo investigaciones que tienen como objetivo explicar cómo la dieta puede influir en la salud humana. Estas nuevas tecnologías nos permitirán comprender las intrincadas redes de interacción entre genes y nutrientes, orientándonos cada vez más hacia el concepto de las dietas de diseño individual, según el patrimonio genético de las personas, lo que se conoce hoy en día con el nombre de las “dietas personalizadas”.

Para Ridner y cols<sup>7</sup>, la importancia de la nutrigenómica y la incidencia de la dieta sobre la salud y los factores de riesgo para ciertas enfermedades crónicas, constituye una oportunidad para realizar intervenciones dietéticas específicas a fin de prevenir y tratar dichas enfermedades (Figura 1).

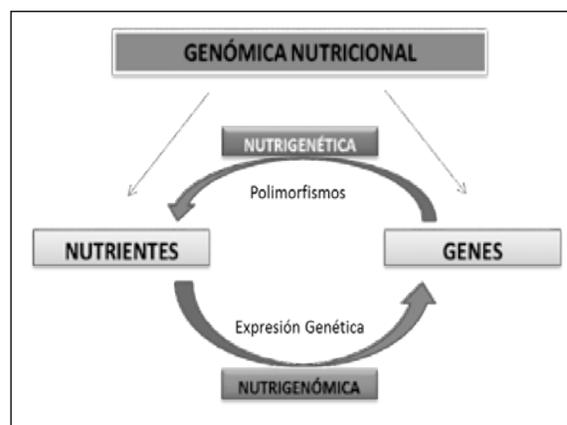


Fig. 1: Esquema genómica nutricional e interacción genes -nutrientes.

## Nutrición, genes y dieta

Los alimentos ingeridos tienen miles de sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un potencial benéfico o no para la salud. De esta manera, la salud y la enfermedad dependen de la interacción entre la genética y el medio ambiente<sup>13</sup>, lo que da lugar al fenotipo, que representa al conjunto de características observables de un individuo (rasgos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y de comportamiento)<sup>14</sup>. El ambiente puede ir cambiando a través del tiempo, y su acción sobre los genes también cambia, lo que se traduce en una modificación del fenotipo, que se conoce como la variabilidad genotípica y fenotípica<sup>15</sup>.

El gen es considerado como la unidad de almacenamiento de la información tanto para la replicación de células en los individuos como para la transmisión de su herencia. El número total de genes que posee un individuo es denominado genoma. En el genoma humano hay alrededor de 35.500 genes, entre los que hay varios alelos y millones de pares de bases diferentes entre individuos. Algunas de estas diferencias pueden afectar la respuesta individual frente al ambiente nutricional<sup>2</sup>.

Las diferencias fenotípicas del ser humano en salud y enfermedad, se deben principalmente a esta diversidad e individualidad genética de todos los seres humanos y de forma también importante a las diferentes experiencias ambientales de cada uno<sup>2</sup>. El impacto del ambiente puede ser externo o interno; el efecto externo está determinado por

la temperatura, humedad ambiental, cantidad de gases contaminantes y presión atmosférica, entre otros. El ambiente puede actuar, genéticamente hablando, en tres niveles: sobre el DNA, sobre los RNAs y sobre las proteínas, con compatibilidades en un rasgo genético visible. El efecto interno, por el contrario, está determinado principalmente por la dieta<sup>16</sup>. La dieta tiene efectos diversos sobre los distintos individuos y el estudio de estos efectos ha conducido al desarrollo de las ciencias “ómicas”.

Según Kaput y Rodríguez, (Tabla 1)<sup>17,18</sup>, la genómica nutricional se compone de cinco principios básicos fundamentales, que señalan a la dieta como un factor de riesgo importante para varias enfermedades; estos principios, según García-Vallejo<sup>19</sup>, se basan en el hecho de que la herencia genética otorga una amplia gama de posibles fenotipos y que las restricciones metabólicas-ambientales y la disponibilidad de nutrientes, determinan el fenotipo final de un individuo; además, estos principios suponen que la progresión de un fenotipo saludable o enfermo, está ligada a cambios en la expresión genética, en la actividad enzimática y proteica, que alteran la respuesta a diferentes factores ambientales dentro de los que están en la dieta. De allí la importancia que tiene la ciencia de la nutrición en el tratamiento dietético oportuno y prevención de enfermedades, en aquellos individuos que presentan desórdenes genéticos importantes. La genómica nutricional es una disciplina que apoya a la dietoterapia en el éxito de las intervenciones nutricionales.

**Tabla I.** Principios de la Genómica Nutricional.

1. La dieta puede ser un factor de riesgo importante para varias enfermedades, en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias.
2. Las sustancias químicas comunes en la dieta alteran de manera directa o indirecta la expresión genética o la estructura genética.
3. La influencia de la dieta en la salud depende de la constitución genética del individuo.
4. Algunos genes o sus variantes normales comunes son regulados por la dieta, lo cual pueden jugar un papel importante en la aparición de las enfermedades crónicas.
5. Las intervenciones dietéticas basadas en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, el estado nutricional y la incorporación del genotipo, pueden ser utilizadas para desarrollar planes de nutrición individuales que optimicen la salud y prevengan enfermedades crónicas.

Fuente: Kaput J, Rodríguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the post genomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16:166-177. Adaptado

Muchas investigaciones realizadas en esta rama, señalan que los componentes de la dieta también pueden afectar directamente a las rutas de transducción de señales genéticas importantes, un ejemplo de ello es el té verde, el cual contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequina-3-galato (EGCG), que inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu, por lo que se inhibe la ruta NF- $\kappa$ B. La activación de esta ruta (NF- $\kappa$ B), está asociada con algunas formas de cáncer de mama. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas, pertenecen químicamente al grupo de los polifenoles y se dividen en forma estructural en tres grupos según su estructura molecular: isoflavones, lignans y coumestans. Se han aislado fitoestrógenos de muchos tipos de plantas, entre las cuales la soya es el alimento con mayor concentración; de los constituyentes polifenoles de la soya, las isoflavonas son el grupo más ampliamente conocido, al cual pertenecen la genisteína, la daidzeína y la ipriflavona<sup>20-22</sup>. La genisteína, se relaciona con el incremento de los niveles de RNA, produciendo un efecto anti carcinogénico en los tejidos<sup>23</sup>. El ácido retinoico, presente en diferentes verduras, tiene efectos anticarcinogénicos al disminuir las RNAs que son inductores de procesos tumorales<sup>24</sup>.

Investigaciones importantes han revelado que las intervenciones dietéticas reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos que presentan la variante AA para el gen del angiotensinógeno, mientras que en los hipertensos con variantes GG, las intervenciones dietéticas no son tan efectivas<sup>25</sup>.

También se han comprobado diferencias considerables interindividuales en respuesta a las concentraciones plasmáticas de lípidos por alteraciones en la cantidad de grasa y colesterol en la dieta. Algunos individuos presentan baja respuesta a las intervenciones dietéticas, mientras que otros presentan una alta respuesta<sup>26,27</sup>. Así, se ha observado que individuos con predominio de partículas LDL pequeñas y densas, un fenotipo que se asocia con un riesgo incrementado de enfermedad coronaria, patrón subclase B y con el SM103, se benefician mejor de una dieta baja en grasas que aquellos con el patrón

de sub clase A<sup>28</sup>. Hay pruebas sólidas de que esta variabilidad en la respuesta a la dieta está parcialmente determinada por factores genéticos, especialmente para fenotipos relacionados con lípidos y lipoproteínas<sup>29</sup>.

El hecho de que algunos componentes de la dieta desempeñen un papel clave en la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de modo que algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta, ya sean de origen vegetal o animal. La genética humana revela la existencia de un estado de salud y una susceptibilidad a ciertas enfermedades; esto puede ayudar a encontrar diferencias entre los sujetos que responden o no a intervenciones dietéticas importantes<sup>30,31</sup>.

### **La genómica nutricional y sus implicaciones en el estudio de la obesidad**

La obesidad, por su carga económica y morbilidad actual, constituye un importante problema de salud pública mundial. Aunque los factores ambientales como la escasa actividad física y la sobrealimentación contribuyen al incremento de personas obesas y con sobrepeso, se estima que los factores genéticos representan del 40 al 90% de la variación poblacional en el índice de masa corporal (IMC)<sup>28</sup>. Interacciones genético-ambientales complejas contribuyen a la epidemia de la obesidad actual. Los estudios realizados en familias de gemelos indican que un 80% de la variación del IMC es atribuible a factores genéticos. Los factores genéticos también contribuyen aproximadamente al 50% del riesgo de Diabetes Mellitus Tipo 2<sup>32, 33</sup>.

Para Fawcett y Barroso<sup>28</sup>, la identificación de los genes que participan en la susceptibilidad genética a la obesidad, favorecen la identificación de dianas moleculares importantes para la intervención terapéutica futura. Hasta la fecha, se han identificado y caracterizado parcialmente 1.000 genes humanos causantes de enfermedades; se sabe que el 97% de ellos causa enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras enfermedades, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la diabetes o el cáncer, se deben

a interacciones complejas entre los genes y los factores ambientales<sup>34</sup>.

Los estilos de vida actuales, que parten del incremento del consumo de alimentos ricos en energía, el bajo gasto energético y el número de factores que incluyen la industrialización del entorno (uso de automóvil, reducción de mano de obra, proximidad a la comida rápida), así como el medio ambiente social (nivel socioeconómico, publicidad, presión de los consumidores) han dado lugar a hábitos de vida más sedentarios y a la abundancia calórica disponible gratuitamente<sup>35</sup>. Este estilo de vida, podría haber contribuido al denominado ambiente “obesogénico”, que podría haber dado lugar a un subgrupo de población que es genéticamente más susceptible a la ganancia de peso y llegar a ser excesivamente obesos<sup>33</sup>. En estas condiciones, el genotipo ahorrador, al someterse a condiciones muy alejadas del diseño para el cual se desarrolló, se convirtió en promotor de enfermedad y acrecentó la tendencia a la obesidad<sup>36</sup>.

Una teoría que se ha empleado para explicar el fenómeno según el cual los genes que predisponen a la obesidad habrían tenido una ventaja selectiva en poblaciones que estuvieron sometidas con frecuencia a épocas de hambruna, incrementando al máximo su supervivencia mediante el almacenamiento del excedente de energía como, por ejemplo, la grasa abdominal, es la hipótesis de los genes ahorradores<sup>37</sup>. Según esto, los individuos que poseen estos genes ahorradores, en el habitual ambiente “obesogénico” de hoy en día, tendrían una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad extrema, resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2<sup>38,39</sup>.

### **Obesidad y carga genética**

Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en el control del gasto energético<sup>40</sup>. En la actualidad, con los estudios realizados sobre genes y obesidad, se dispone de evidencias

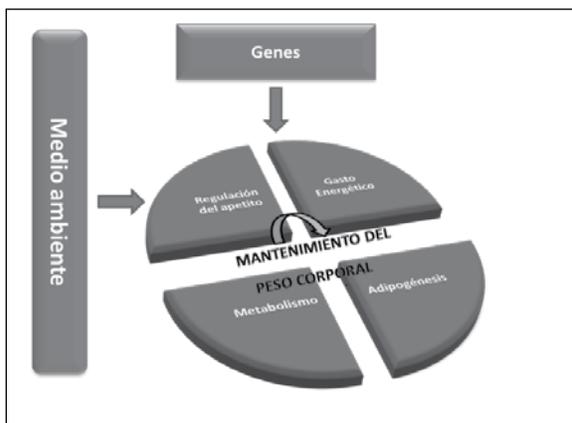
científicas suficientemente sólidas que indican un número de 71 genes potencialmente inductores de la aparición de la obesidad<sup>41</sup>. De ellos, quince genes se asocian de manera íntima con el volumen de grasa corporal<sup>42</sup>. El mapa de genes potencialmente implicados en el desarrollo de obesidad en humanos continúa aumentando en la actualidad. En su última revisión hasta octubre de 2005, se comunicó la existencia de más de 600 genes y regiones cromosómicas implicadas en la obesidad<sup>43</sup>.

Para el estudio etiológico de la obesidad de carácter genético, se ha descrito un origen monogénico y uno poligénico o multifactorial (genes y ambiente). La obesidad monogénica no sindrómica, se produce por alteraciones únicas de genes, pero a diferencia de la sindrómica no produce fenotipos característicos; la sindrómica produce múltiples síndromes genéticos que se manifiestan con obesidad como parte del cuadro clínico<sup>44</sup>, en la cual los factores hereditarios participan entre un 40 y 70% en el desarrollo de la enfermedad<sup>45</sup>.

En el caso de las formas poligénicas de obesidad, existe la hipótesis de la existencia de una variante común de una enfermedad común. Esta hipótesis afirma que varios alelos de una enfermedad común (p. ej., Síndrome Metabólico) contribuyen a enfermedades comunes, es decir, cada variante en cada gen tiene efectos en el fenotipo de la enfermedad y estos se evidencian en las poblaciones humanas<sup>46</sup>.

En el caso de la obesidad poligénica las interacciones genotipo-factores ambientales se presentan cuando la respuesta de un fenotipo (p. ej., masa grasa) a cambios ambientales (p. ej., intervenciones dietéticas) está modulada por el genotipo del individuo. Estas interacciones podrían estar implicadas en determinar la susceptibilidad a la ganancia de masa grasa en respuesta a factores de riesgo ambientales como la elevada ingesta de calorías en la dieta y al bajo grado de actividad física. Rankinen y Bouchard<sup>47</sup> señalan cuatro vías principales de interacción entre los genes y el medio ambiente, responsables

del mantenimiento del peso corporal (Figura 2).



**Fig. 1:** Efecto de la acción genes-ambiente sobre el mantenimiento del peso corporal. Rankinen T, Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies. *Obesity* 2008; 16(Supp 3):S47-S50. Adaptado

Múltiples variantes genéticas se asocian con la obesidad en adultos y en algunos casos de obesidad mórbida en niños<sup>48</sup>. Se han realizado estudios del genoma completo o de marcadores de genes candidatos, donde se han identificado regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad<sup>49-52</sup>. Se han encontrado locus genéticos asociados al incremento del IMC<sup>53</sup>, estos son: FTO, TMEM18, POMC, MC4R, FAIM2, TNNI3K y SEC16B.

Según Sánchez y Ríos<sup>54</sup>, existen tres métodos que pueden usarse en humanos para evidenciar los efectos de la interacción genotipo-factores ambientales. El primero de ellos consiste en comparar la influencia de un gen sobre un fenotipo entre poblaciones étnicas y culturalmente diferentes. El segundo método implica una comparación del efecto de un gen sobre un fenotipo entre subgrupos de individuos dentro de una misma población, este autor señala que investigaciones<sup>55</sup> en el área, han demostrado una asociación entre un polimorfismo en el gen del receptor de LDL e hipertensión, en individuos con sobrepeso u obesidad. Por último, estos autores señalan como tercer método, el de respuesta a la dieta, que investiga en individuos con diferentes genotipos un gen candidato. Ésta es la estrategia más utilizada para identificar genes responsables de interacciones genes-nutrientes. Las investigaciones que se han realizado en esta

área han sido relacionadas para fenotipos con lípidos, en los que se han documentado varios polimorfismos en genes de apolipoproteínas<sup>5</sup>.

Es de interés en esta revisión, el estudio de aquellos genes, cuyas investigaciones en humanos muestran evidencia comprobada de los efectos de la interacción genotipo-factores ambientales; se comienza por nombrar el gen FTO, gen asociado a la masa grasa y a la obesidad, cuyas funciones parecen relacionarse, al igual que las de los genes responsables de los síndromes de obesidad monogénica no sindrómica, con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad manifiesta ante la restricción de comida. En los individuos portadores del alelo A se ha descrito, en los núcleos cerebrales donde se expresa la proteína que codifica FTO, una mayor resistencia a la insulina, así como la preferencia por ingestas hipercalóricas, lo cual afecta la masa corporal y la ingesta de alimentos tanto en niños como en adultos<sup>56</sup>.

En el año 2007, cuatro diferentes enfoques condujeron a la identificación de la variación en el intrón 1 del gen FTO, como el principal contribuyente de la obesidad poligénica en las poblaciones de ascendencia europea<sup>57</sup>. Se ha demostrado polimorfismo de un solo nucleótido del gen FTO, que se ubican preferentemente en el primer exón del RNAm. Algunos polimorfismos determinan una tendencia variable a la obesidad<sup>58</sup>. La variedad rs9939609, la más estudiada en humanos, determina que los individuos homocigotos tienen menos saciedad y mayor acumulación de grasa adiposa<sup>59</sup>.

Investigaciones realizadas en poblaciones caucásicas<sup>60</sup> demuestran que la acción de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, cuya función consiste en disminuir la acumulación de grasa en el miocardio y en las células beta del páncreas, mediante su acción sobre los PPAR $\gamma$  2 Pro12, podría estar alterada en presencia del polimorfismo PPAR $\gamma$  2Pro12Ala, en el cual se sustituye el aminoácido prolina (Pro) por la alanina (Ala) en el loci de este PPAR $\gamma$ 2; está presente en el 15 a 20% de hombres caucásicos, los cuales tendrían, ya de hecho, una predisposición

determinada genéticamente para la no-respuesta a los moduladores de la redistribución de la grasa ectópica<sup>60</sup>.

Las células CIDEA (cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A) pertenece a una familia de proteínas pro apoptóticas. Aunque sus funciones son aún poco conocidas, este gen está implicado en la regulación del peso corporal en ratones y humanos y podría ser un gen candidato para obesidad en humanos. El gen de CIDEA se encuentra localizado en el cromosoma 18p11.21, una región que contiene un locus de susceptibilidad para DM tipo 2 en conexión con obesidad en poblaciones caucásicas. Recientemente, Dahlman y cols<sup>61</sup> han publicado una asociación entre obesidad y la variante V115F del gen de CIDEA, resultados que han de ser confirmados en otras poblaciones. Por su parte, el mapa del genoma humano<sup>43</sup> señala la identificación de 127 genes candidatos que han reportado asociación significativa en diversos estudios con la obesidad, dentro de los cuales se pueden mencionar, la ACE Angiotensin I-converting enzyme (peptidyl - dipeptidase A)<sup>6</sup>, la ADIPOQ Adiponectin<sup>63,64</sup>, el NPY Neuropeptide Y<sup>65</sup>, la PPARG Peroxisome proliferative-activated receptor<sup>66-68</sup>, la UCP1 Uncoupling protein1, mitochondrial, protón carrier<sup>69</sup> y el VDR Vitamina D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor<sup>70</sup>. En todos ellos, las investigaciones se han realizado en grupos poblacionales importantes y se ha encontrado evidencia científica entre estos genes y la obesidad.

Es importante resaltar que muchos han sido los avances logrados en el estudio del genoma humano, el "HapMap"<sup>71</sup> que inició sus investigaciones en el año 2002, y en el cual han participado varios países para identificar las regiones cromosómicas, ha sido aplicado a poblaciones tales como la Africana, Caucásica y Asiática. Los resultados del HapMap Internacional han sido fundamentales para generar información acerca de la asociación de más de 750 genes claramente relacionados a una gran variedad de enfermedades comunes, tales como diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias.

La respuesta para desarrollar tratamientos anti obesidad exitosos pareciera residir en encontrar o en recuperar ese balance original (el ideal) entre los genes y los factores ambientales. El desafío que los investigadores de la obesidad enfrentan consiste en descubrir el completo marco de referencia usado por nuestro sistema regulador del peso corporal a nivel molecular, así como identificar aquellos genes y las variantes que causan la obesidad, sobre lo cual se ha avanzado bastante. Se puede esperar que los avances en nutrigenómica permitirán, basado en la constitución genética de un individuo, que se pueda personalizar su ingesta calórica y la de determinados nutrientes, particularmente en aquellas personas con predisposición a la obesidad<sup>72</sup>.

La revolución genómica ha traspasado el desarrollo de diferentes nuevas tecnologías que pueden ser aplicadas a las ciencias nutricionales. Las técnicas genómica y bioinformática ya están comenzando a despuntar para facilitar el estudio de las interacciones gen-nutriente a nivel celular, personal y poblacional. En algunos individuos y en determinadas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo para la enfermedad. Por otro lado, algunos genes regulados por la dieta pueden tener un papel importante en el inicio y progresión de las enfermedades crónicas<sup>54</sup>.

En ambas áreas, la nutrigenética y la nutrigenómica, se han puesto grandes expectativas, con el posible cambio en las directrices dietéticas y recomendaciones personalizadas. Por ello, conocer el efecto que tienen las variaciones genéticas, en los locus genéticos involucrados en el metabolismo, y su interacción con otros genes y con factores ambientales, es de especial interés para avanzar en el conocimiento científico de la relación entre dieta y enfermedad<sup>1</sup>.

Finalmente, ante la pregunta que muchos se hacen hoy en día, respecto a si existe suficiente base científica para realizar recomendaciones nutricionales personalizadas, cabe responderse, que cada día se está más cerca de ello. Se espera que en los próximos años estas herramientas

sean perfeccionadas y optimizadas con nuevas evidencias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: Emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem* 2003;14:426-451.
- Gómez A. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *OFFARM* 2007;26:78-85.
- Jenkins DA, Kendall CW, Ransom TP. Dietary fiber, the evolution of the human diet and coronary heart disease. *Nutr Res* 1998;18:633-652.
- Willett W. Isocaloric diets are of primary interest in experimental and epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:694-695.
- Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1074-1081.
- Rodríguez M, Martínez L, Carraro R. Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81:475-487.
- Ridner E, Gamberale M, Aragonash, Basile R, Saad G, García E, Marsó A, Lozano M. Nutrigenómica: revisión del estado actual y aplicaciones. *Actualización en Nutrición* 2009;10:115-123.
- García M, Martínez E. De Hipócrates a la genómica nutricional: Interacción genes-ácidos grasos. *Rev Endocrinol Nutr* 2013;21:35-41.
- Martínez E, García M, Campos W, González K. Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. *Rev Endocrinol Nutr* 2013;21:22-34.
- Sanhueza C, Valenzuela A. Nutrigenómica: revelando los aspectos. Moleculares de una nutrición personalizada. *Rev Chil Nutr* 2012;39:71-85.
- Ordovas JM. La Nutrigenómica en el futuro de la salud humana. Gabinet de Comunicació. Alfonso XIII, año 2013. Discurso Universidad de Córdoba. [En línea] Disponible en URL: <http://www.uco.es/organizacion> [citado 28 de Mayo 2014].
- Ordovas JM. Genotype-phenotype associations: modulation by diet and obesity. *Obesity* 2008;6 (Suppl 3):S40-46.
- Bourges RH. La nutriología a partir de la «doble hélice». *Rev Invest Clin* 2003;55:220-226.
- Océano. Diccionario de Medicina. Cuarta Edición, Océano, España 1994.
- Houle D, Govindaraju DR, Omholt S. Phenomics: the next challenge. *Nat Rev Genet* 2010;11:855-866.
- Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 1. *J Nutr* 2003;133:638-645.
- Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the post genomic era. *Physiol Genomics* 2004;16:166-177.
- Kaput J. Decoding the pyramid: a systems-biological approach to nutrigenomics. *Ann NY Acad Sci* 2005;1055:64-79.
- García-Vallejo F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. *Colomb Med* 2004;35:150-160.
- Sidani SM, Campbell J. Gynecology: select topics. *Prim Care* 2002;29:297-321.
- Murkies A, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92; phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297-303.
- Head K. In: Pizzorno J, Murray M, eds. *Textbook of Natural Medicine. Soy isoflavones and other constituents.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999;953-965.
- Mishra S, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:S66-70.
- Weiss F, Marques I, Woltering J, Vlecken D, Aghdassi A, Partecke L, Heidecke C, Lerch M, Bagowski C. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterol* 2009;137:2136-2145.
- Svetkey L, Moore T, Simons-Morton D, Appel L, Bray G, Sacks F. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001;19:1949-56.
- Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1060-1070.
- Pérez-Jiménez F, Pérez-Martínez P, López-Miranda J. La dislipidemia del síndrome metabólico. *Protocolos Síndrome Metabólico. Sociedad Española de Medicina Interna.* 2005;107-118.
- Fawcett K, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet* 2010;26:266-274.
- Beynen A, Katan M, Van Zutphen L. Hypoandhyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Adv Lipid Res* 1987; 22:115- 171.
- Nettleton J, Mc Keown N, Kanoni S, Lemaitre R, Hivert M, Ngwa J, Van Rooij F, Sonestedt E, Wojczynski M,

- Ye Z, Tanaka T. Charge Whole Grain Foods Study Group. Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose-and insulin-related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies. *Diabetes Care* 2010;33:2684-2691.
31. Ordovás J, Smith CE. Epigenetic and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:510-519.
  32. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, Federici M, Rini G.B, Novelli G, Lauro R. "The linosa study": Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009;19:455-461.
  33. Henneman P, Aulchenko Y, Frants R, Van Dijk K, Oostra B, Van Duijn C. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a dutch isolate: The Erasmus Rucphen family study. *J. Med. Genet* 2008;45:572-577.
  34. Preventing childhood obesity. Health in the balance. Committee on prevention of obesity in children and youth. Food and Nutrition Board. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. Washington, D.C.: The National Academies Press. 2005. ISBN 0-309-09315-5.
  35. Phillips C. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current status and implications for personalized nutrition. *Nutrients* 2013;5:32-57.
  36. Friedman J. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003;299:856-858.
  37. Neel J. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353.
  38. Groop L, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997;29:37-53.
  39. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel S, Argyropoulos G, Walts B, Snyder E, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;13:381-490.
  40. Farooqi I. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *Eur J Clin Invest* 2011;41:451-455.
  41. Chagnon Y, Rankinen T, Snyder E, Weisnagel S, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11:313-367.
  42. Cheverud J, Lawson H, Fawcett G, Wang B, Pletscher L, Fox R. Diet-dependent genetic and genomic imprinting effects on obesity in mice. *Obesity* 2011;19:160-170.
  43. Tuomo R, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel S, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006;14:529-644.
  44. Soca P, Lage L, Scriver I. Genes de la Obesidad Monogenica. *An Sist Sanit Navar* 2013;36:125-127.
  45. Calva A, González I, Bujaidar E, Espinosa E. Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2011;42:26-38.
  46. Malis C, Rasmussen E, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Astrup A, Vaag A. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005;13:2139-45.
  47. Rankinen T, Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies. *Obesity* 2008;16(Supp 3):S47-S50.
  48. Ochoa M, Marti A, Martinez J. Obesity studies in candidate genes. *Med Clin Barc* 2004;122:542-551.
  49. Hebebrand J, Friedel S, Shauble N, Geller F, Hinney A. Perspective: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003;4:139-146.
  50. Moreno-Aliaga M, Santos J, Marti A, Martinez JA. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? *Obes Rev* 2004;6:155-168.
  51. Marti A, Moreno-Aliaga M, Zulet M, Martínez JA. Avances en nutrición molecular: Nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutr Hosp* 2005;XX:157-164.
  52. Radonjic M, Van Erk M, Pasman W, Wortelboer H, Hendriks H, Van Ommen B. Effect of body fat distribution on the transcription response to dietary fat interventions. *Genes Nutr* 2009;4:143-149.
  53. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoeur C, Warrington NM. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-531.
  54. Sánchez J, Ríos M. Nutrigenómica y síndrome metabólico. *Monografías Humanitas* 2004;169-196.
  55. Zee R, Griffiths L, Morris B. Marked association of a RFLP for the low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertensive. *Biochem Biophys Res Commune* 1992;189:965-971.
  56. Cecil J, Tavendale R, Watt P, Hetherington M, Palmer C. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008;359:2558-2566.
  57. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011;1232:154-168.
  58. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:42-45.

59. Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts* 2009;2:393-339.
60. Pisabarro R, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome-proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004;27:2251-2252.
61. Dahlman I, Kaaman M, Jiao H, Kere J, Laakso M, Arner P. The CIDEA Gene V115F Polymorphism Is Associated With Obesity in Swedish Subjects. *Diabetes* 2005;54:3032-3034.
62. Kramer H, Wu X, Kan D. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and obesity: an examination of three black populations. *Obes Res* 2005;13:823-828.
63. Nakatani K, Noma K, Nishioka J. Adiponectin gene variation associates with the increasing risk of type 2 diabetes in non-diabetic Japanese subjects. *Int J Mol Med* 2005;15:173-177.
64. Sutton B, Weinert S, Langefeld C. Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum Genet* 2005;117:107-18.
65. Ding B, Kull B, Liu Z, Mottagui-Tabar S, Thonberg H, Gu HF, Brookes A, Grundemar L, Karlsson C, Hamsten A, Arner P, Ostenson C, Efendic S, Monné M, von Heijne G, Eriksson P, Wahlestedt C. Human neuropeptide Y signal peptide gain-of-function polymorphism is associated with increased body mass index: possible mode of function. *Regul Pept* 2005;127:45-53.
66. Danawati C, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H, Yokono K. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:465-469.
67. Kim K, Choi S, Shin S, Yang H, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004;53:1538-1543.
68. Meirhaeghe A, Tanck MW, Fajas L, Janot C, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Amouyel P, Dallongeville J. Study of a new PPARgamma2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab* 2005;85:140-148.
69. Ramis J, Gonzalez-Sanchez J, Proenza A, Martínez M, Fernández, A, Serrano M. The Arg64 allele of the beta 3-adrenoceptor gene but not the -3826G allele of the uncoupling protein 1 gene is associated with increased leptin levels in the Spanish population. *Metabolism* 2004;53:1411-1416.
70. Xu H, Xiong DH, Xu FH, Zhang YY, Lei SF, Deng HW. Association between VDR ApaI polymorphism and hip bone mineral density can be modified by body mass index: a study on postmenopausal Chinese women. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*;2005;37:61-67.
71. The International HapMap Consortium a haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
72. Arkadianos I, Valdes A, Marinos E, Florou A, Gill R, Grimaldi K. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J* 2007;6:29.

## DÉFICIT DE VITAMINA D EN HOMBRES Y MUJERES OBESOS EN PRE-OPERATORIO PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA. UNA ALERTA NECESARIA.

Derika López Goitia<sup>1</sup>, Gregorio Riera Espinoza<sup>1</sup>, José Augusto Romano<sup>2</sup>, Jenny Ramos<sup>1</sup> y Guadalupe Stanbury<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Carabobo. Unidad Metabólica Centro Policlínico Valencia. <sup>2</sup>Centro Médico Guerra Méndez. Valencia. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 25-32

### RESUMEN:

**Objetivo:** Determinar los niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos que serán sometidos a Cirugía Bariátrica en Venezuela.

**Métodos:** Investigación de carácter descriptivo, diseño no experimental, transversal que incluyó 32 pacientes consecutivos que cumplían criterios de selección para cirugía bariátrica y firmaron consentimiento informado. Se les determinó edad, sexo, co-morbilidades, lugar de procedencia. Se realizaron mediciones de peso (kg), talla (m), y se calculó el índice de masa corporal, de acuerdo al cual se determinó el grado de sobrepeso y obesidad. Se realizaron mediciones séricas de Vitamina D y perfil metabólico óseo tales como calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, creatinina, fosfatasa alcalina, C- Telopéptido (CTX), parathormona (PTH), y urinarias como calcio urinario, fósforo urinario, reabsorción tubular de fosfato.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino, 25 casos (78,1%). La edad promedio fue 39,41±10,99 años. Las co-morbilidades frecuentemente asociadas a obesidad fueron: enfermedad arterial hipertensiva (37,5%), diabetes mellitus (21,9%) e hipotiroidismo (18,8%). En 50% de los casos se presentó obesidad grado III para ambos sexos. Los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo oscilaron dentro del rango de normalidad, sin embargo el promedio de Vitamina D fue bajo, de 26,27±9,76 ng/ml; el 80% se encontraba en rango de insuficiencia, < 30 ng/ml, y el 32% en rango de deficiencia, < 20 ng/mL.

**Conclusión:** Los pacientes obesos venezolanos que van a ser sometidos a cirugía bariátrica presentan una disminución de sus niveles séricos de vitamina D, con un alto porcentaje en rango de insuficiencia y deficiencia, similar a lo reportado en estudios realizados a nivel mundial.

**Palabras Clave:** Obesidad, Cirugía Bariátrica, Vitamina D.

### ABSTRACT:

**General:** To determine serum vitamin D levels in obese patients who will undergo bariatric surgery in Venezuela.

**Methods:** Descriptive research, not experimental, cross-sectional design that included 32 consecutive patients who fulfilled criteria for bariatric surgery and signed informed consent. It was determined age, gender, co-morbidities, place of origin. Measurements of weight (kg) and height (m) were taken and BMI was calculated, according to which the degree of overweight and obesity was determined. Measurements of serum vitamin D and bone metabolic profile such as serum calcium, calcium/creatinine ratio, serum phosphorus, creatinine, alkaline phosphatase, C-Telopeptide (CTX), parathormona (PTH), and urinary determinations such as urinary calcium, phosphorus urine and tubular reabsorption of phosphate, were performed.

**Results:** Females predominated, 25 cases (78.1%). The average age was 39.41 ± 10.99 years. The co-morbidities frequently associated with obesity were: hypertensive heart disease (37.5%), diabetes mellitus (21.9%) and hypothyroidism (18.8%). Obesity grade III was presented in 50% of cases for both sexes. The biochemical parameters of bone metabolism ranged within the normal range, however, the Vitamin D average was low, 26.27±9.76 ng/ml; 80% were in the range of insufficiency, < 30 ng/ml and 32% in the range of deficiency, < 20 ng/ml.

**Conclusion:** The Venezuelan obese patients who are going to undergo bariatric surgery have a decrease in serum levels of vitamin D, with a high percentage in the range of insufficiency and deficiency, similar to those reported in studies conducted worldwide.

**Keywords:** Obesity, Bariatric Surgery, Vitamin D.

Artículo recibido en: Marzo 2014. Aceptado para publicación en: Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Derika López Goitia, Email: derilop@yahoo.com.mx

## INTRODUCCIÓN

La Obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la “Epidemia del siglo XXI”, su prevalencia ha aumentado y continúa incrementándose de forma alarmante en países desarrollados, así como en países de economía en transición, adquiriendo proporciones epidémicas<sup>1</sup>. La Obesidad constituye la enfermedad metabólica más frecuente. Se caracteriza por ser un trastorno metabólico crónico, complejo, multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares, representando hoy en día un factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedades coronarias y en especial diabetes, que son las enfermedades que presentan actualmente mayor morbimortalidad en todo el mundo<sup>2</sup>.

Los niveles de obesidad en Europa, según la Oficina Estadística de la UE, Eurostat en personas mayores de 15 años para el 2009 eran: Alemania 66% en varones y 53% en mujeres; Grecia 61% en varones y 47% en mujeres; Austria 59% en varones y 28% en mujeres; España 57% en varones y 41% en mujeres; países bajos 47% en varones y 37% en mujeres y Francia 44% en varones y 30% en mujeres<sup>3</sup>. En USA 2009-2010, más del 35% de hombres y 36% de mujeres y casi el 17% de los niños y adolescentes de 2-19 años eran obesos<sup>4</sup>.

En los países latinoamericanos las cifras de obesidad se han triplicado en los últimos 20 años, oscilan entre 22-26% en Brasil, 21% en México, 10% Ecuador, 3-22% Perú, 22-35% en Paraguay y 24-27% en Argentina<sup>5</sup>. En Colombia, de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN), el porcentaje de población entre 18 y 64 años con sobrepeso es del 32,3% y los adultos obesos constituyen un 13,7% de la población<sup>4</sup>.

Venezuela no escapa a esta realidad, según estadísticas de la InfoBase Mundial de la OMS

2011, en Venezuela 74,4% de los hombres y 67% de las mujeres mayores de 15 años tienen sobrepeso, lo que quiere decir que siete de cada diez personas en el país poseen un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>; además, tres de cada diez hombres y mujeres son obesos, porque 29,5% de los caballeros y 33,3% de las damas sufren obesidad<sup>6</sup>.

En el tratamiento de la obesidad mórbida las medidas higiénico-dietéticas y los fármacos no consiguen, en la mayoría de los casos, pérdidas de peso suficientes para controlar adecuadamente las comorbilidades. Hasta ahora, la cirugía Bariátrica es el único tratamiento que consigue alcanzar estas expectativas a largo plazo<sup>7-9</sup>.

La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionadas con la obesidad (15-45%)<sup>10</sup>. El interés por esta vitamina se ha incrementado de forma considerable debido a múltiples estudios que muestran la frecuente insuficiencia de concentraciones séricas de vitamina D en personas con obesidad y también por algunos datos que señalan el amplio espectro de acción de esta hormona<sup>11,12</sup>. La obesidad por sí misma es asociada con bajas concentraciones de vitamina D<sup>13-17</sup>; se ha descrito una prevalencia muy variada que oscila entre 21-62% en la población con obesidad y existen diferentes hipótesis que explican el déficit en este estado<sup>14</sup>.

La deficiencia de vitamina D en individuos obesos puede ser causada porque: 1) la vitamina D y sus metabolitos son menos solubles, ocurren grandes almacenamientos de la vitamina D en el tejido adiposo subcutáneo que puede limitar la biodisponibilidad de la misma al reducir su entrada a la circulación; y/o porque 2) los individuos con obesidad reciben menos exposición al sol debido a su movilidad limitada o por los hábitos al vestir<sup>14,18-20</sup>. Algunos estudios como los de Lacroix y cols (2006) y Bellia y cols (2011), han demostrado que a mayor índice de masa corporal (IMC), los niveles de vitamina D están más bajos, es decir inversamente asociados con la inflamación sistémica. Además de los conocidos efectos

esqueléticos de la deficiencia de vitamina D, como hiperparatiroidismo secundario, pérdida ósea y fracturas, se ha descrito una asociación con una serie de efectos no esqueléticos como son la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión y malignidad<sup>21</sup>.

En el año 2011, la Sociedad Americana de Endocrinología en su Guía de práctica Clínica<sup>22</sup> definió como deficiencia valores de 25-hidroxivitamina-D (25-OHD) < 50 nmol/L (20 ng/mL) y como insuficiencia valores de 52,5-72,5 nmol/L (21-29 ng/mL).

En la actualidad no existe un consenso para definir el estatus de Vitamina D, aunque se considera que los niveles deseables estarían en torno a los 75 nmol/L (30 ng/mL), dado que es a partir de esta cifra cuando la administración exógena de vitamina D no consigue aumentar los niveles de 1,25(OH) 2D ni reducir la concentración de PTH<sup>23,24</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos que van a ser sometidos a cirugía bariátrica en Venezuela.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo, diseño no experimental, transversal. **Población:** Estuvo conformada por todos los pacientes obesos con criterios de selección para cirugía bariátrica que acudían a la consulta del Dr. José Romano especialista en cirugía bariátrica metabólica, en el Centro Médico Guerra Méndez. **Muestra:** Estuvo conformada por los pacientes que consultaron con el Dr. José Romano especialista en cirugía bariátrica metabólica en el periodo comprendido entre Febrero - Mayo 2013, que cumplían con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. **Criterios de inclusión:** a) Pacientes que cumplían los criterios de selección para cirugía bariátrica: edad: 18-55 años; IMC:  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal; que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años; fracasos continuados

a tratamientos conservadores debidamente supervisados; ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida; estabilidad psicológica; ausencia de abuso de alcohol o drogas; ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa); capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados; comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal; compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía, y b) Consentimiento informado firmado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita). **Criterios de exclusión:** a) Pacientes que no cumplían los criterios de selección para cirugía bariátrica. b) Pacientes que no aceptaron entrar en el estudio.

## TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La información se obtuvo a través de la aplicación de un instrumento de recolección de datos a cada uno de los pacientes, elaborada por los autores. La cual estuvo conformada por 4 secciones que incluía lo concerniente a:

- 1) **Datos generales** tales como nombre, edad, sexo, dirección, teléfono y correo electrónico.
- 2) **Datos descriptivos** que involucre características clínico-epidemiológicas y antecedentes (comorbilidades).
- 3) **Datos clínicos:** Se hicieron mediciones de peso (kg) utilizando báscula de plataforma, talla (m) utilizando un tallímetro, se calculó el IMC (Quetelet) a través de la fórmula  $\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$ , y se ubicó al sujeto de estudio según resultado en Sobrepeso (IMC 25-29  $\text{Kg/m}^2$ ); Obesidad grado I (IMC 30-34  $\text{Kg/m}^2$ ); Obesidad grado II (IMC 35-39,9  $\text{Kg/m}^2$ ); Obesidad grado III (IMC  $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ); Obesidad grado IV (IMC > 50  $\text{Kg/m}^2$ ) y Obesidad grado V (IMC > 60  $\text{Kg/m}^2$ ).
- 4) **Estudios paraclínicos:**
  - 4.1. Laboratorio: Se registraron los valores obtenidos de las mediciones séricas realizadas de Vitamina D y perfil metabólico óseo como calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico,

creatinina, fosfatasa alcalina, C-Telopéptido (CTX), parathormona (PTH) y urinarias como calcio urinario, fósforo urinario, reabsorción tubular de fosfato, de pacientes obesos previo a la cirugía bariátrica. Vitamina D, CTX y PTH fueron determinada a través del método automatizado de electroquimioluminiscencia en equipo cobas e. 4.11. Roche diagnóstica: El valor de referencia normal para 25-OHD fue  $> 30$  ng/dL y el coeficiente de variación (CV) fue de 4%. Para la PTH el valor de referencia normal fue 15-65 pg/mL y el CV fue de 2-3% y para CTX el valor de referencia normal fue 0,12-0,40 ng/mL y el CV 2%.

## RESULTADOS

Se analizó una muestra de 32 pacientes obesos, las características clínico-epidemiológicas de los pacientes analizados aparecen en la tabla I. La muestra estuvo constituida por 25 pacientes

del sexo femenino (78,1%) y 7 del masculino (21,9%). La edad promedio de los pacientes fue de  $39,41 \pm 10,99$  años. El IMC promedio estuvo en  $44,18 \pm 8,46$ . En el 50% de los casos se presentó obesidad grado III para ambos sexos; los grados III, IV y V englobaron el 66% de los casos estudiados (Tabla II). Las comorbilidades frecuentemente asociadas a obesidad fueron: enfermedad arterial hipertensiva (37,5%), diabetes mellitus (21,9%) e hipotiroidismo (18,8%) (Tabla III). En relación a los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo (calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, reabsorción tubular de fosfato, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, CTX y PTH), sus valores oscilaron dentro del rango de la normalidad, sin embargo el promedio de Vitamina D fue de  $26,27 \pm 9,76$  ng/ml (Tabla IV). El 80% de los pacientes se encontraban en rango de insuficiencia de Vitamina D y el 32% en rango de deficiencia (menores de 20 ng/mL). (Figuras 1,2).

**Tabla I.** Parámetros clínico-epidemiológicos en hombres y mujeres obesos en pre-operatorio para Cirugía Bariátrica en Venezuela.

| N (32)                                    | Edad (años)                           | Peso (kg)                            | Talla (m)                         | IMC (Kg/m <sup>2</sup> )           |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Promedio $\pm$ DE                         | <b>39,41 <math>\pm</math> 10,99</b>   | <b>120,59 <math>\pm</math> 25,91</b> | <b>1,65 <math>\pm</math> 0,82</b> | <b>44,18 <math>\pm</math> 8,46</b> |
| <b>Femenino (25)</b><br>Promedio $\pm$ DE | <b>37,52 <math>\pm</math> 9,5</b>     | <b>117,24 <math>\pm</math> 27,23</b> | <b>1,62 <math>\pm</math> 0,52</b> | <b>44,60 <math>\pm</math> 9,11</b> |
| <b>Masculino (7)</b><br>Promedio $\pm$ DE | <b>46,14 <math>\pm</math> 9,13,98</b> | <b>132,57 <math>\pm</math> 16,97</b> | <b>1,76 <math>\pm</math> 0,07</b> | <b>44,71 <math>\pm</math> 5,87</b> |

IMC: Índice de masa corporal.

**Tabla II.** Grado de Obesidad en hombres y mujeres obesos en pre-operatorio para Cirugía Bariátrica en Venezuela.

| Grado de Obesidad<br>IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | Frecuencia | (%)          |
|---|------------|--------------|
| Grado I (30 -34)                              | <b>2</b>   | <b>6,25</b>  |
| Grado II (35 -39,9)                           | <b>9</b>   | <b>28,12</b> |
| Grado III $\geq$ 40                           | <b>16</b>  | <b>50</b>    |
| Grado IV $\geq$ 50                            | <b>3</b>   | <b>9,37</b>  |
| Grado V $\geq$ 60                             | <b>2</b>   | <b>6,25</b>  |
| <b>Total</b>                                  | <b>32</b>  | <b>100</b>   |

**Tabla III.** Comorbilidades más frecuentemente asociadas a hombres y mujeres obesas en pre-operatorio para cirugía bariátrica en Venezuela.

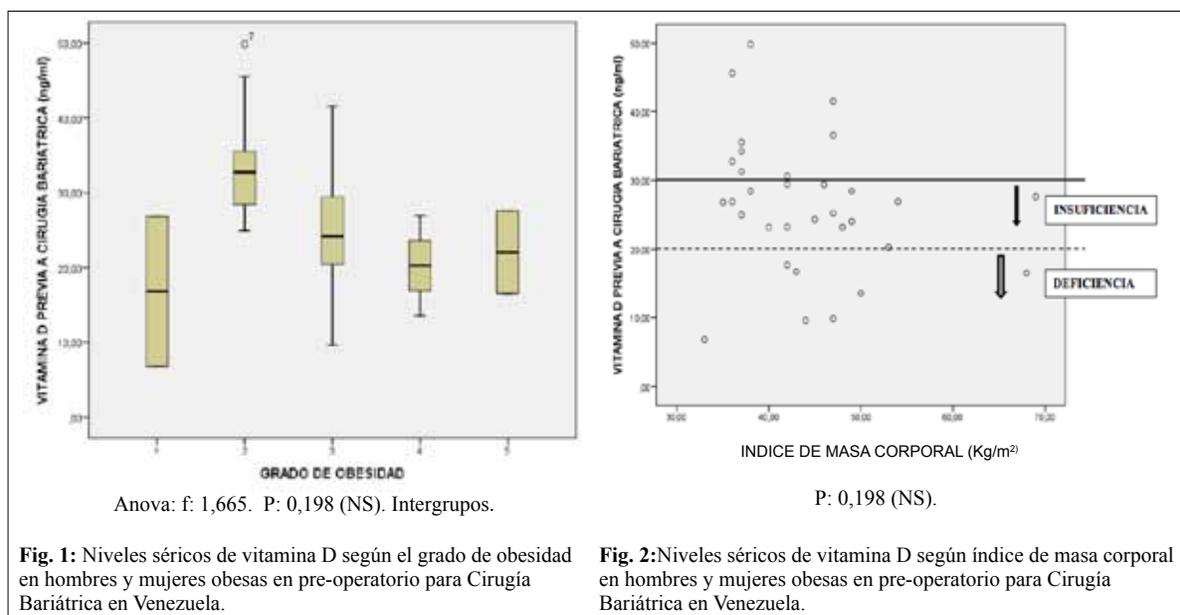
| COMORBILIDAD ASOCIADA                   | FRECUENCIA | %     |
|---|------------|-------|
| <b>Cardiovascular</b>                   |            |       |
| Hipertensión Arterial                   | 12         | 37,5  |
| <b>Endocrina</b>                        |            |       |
| Diabetes                                | 7          | 21,9  |
| Hipotiroidismo                          | 6          | 18,8  |
| Síndrome metabólico                     | 5          | 15,62 |
| <b>Gastrointestinal</b>                 |            |       |
| Gastritis                               | 5          | 15,62 |
| Úlcera Gástrica                         | 1          | 3,12  |
| Reflujo Gastroesofágico                 | 1          | 3,12  |
| <b>Otras comorbilidades<sup>a</sup></b> | 9          | 28,12 |

<sup>a</sup>Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia, Litiasis vesicular, Lumbociatalgia

**Tabla IV.** Parámetros bioquímicos del metabolismo óseo en hombres y mujeres obesas en pre-operatorio para Cirugía Bariátrica en Venezuela.

| Parámetros Bioquímicos               | Promedio± DE        |
|--------------------------------------|---------------------|
| Calcio sérico                        | 9,63 ± 0,48         |
| Relación Calcio/creatinina           | 0,11 ± 0,08         |
| Fósforo sérico                       | 4,06 ± 0,41         |
| Reabsorción tubular de fosfato (RTF) | 88,07 ± 4,16        |
| Fosfatasa Alcalina                   | 52,58 ± 30,91       |
| Creatinina                           | 0,90 ± 0,10         |
| CTX <sup>a</sup>                     | 0,37 ± 0,24         |
| PTH <sup>b</sup>                     | 51,23 ± 22,84       |
| <b>VITAMINA D</b>                    | <b>26,27 ± 9,76</b> |

<sup>a</sup>CTX: C-Telopéptido. <sup>b</sup>PTH: Paratohormona



## DISCUSIÓN:

En nuestro estudio el promedio de los niveles séricos de 25-OHD fue  $26,27 \pm 9,76$  ng/ml, por debajo del valor de referencia normal. El 80% de los pacientes se encontraban en rango de insuficiencia de Vitamina D y el 32% en rango de deficiencia, resultados estos similares a las estimaciones del 30% al 50% en niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia<sup>25</sup>; específicamente, en Estados Unidos según datos tomados del NHANES 2005-2006 (National Health and Nutrition Examination Survey), en adultos hay una prevalencia global de 41,6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en las personas de raza negra, hispanos y obesos<sup>26,27</sup>.

De igual forma, Stein EM, (2009) en su estudio demostró que el promedio de 25-OHD fue de  $18 \pm 8.8$  ng/mL; el 20% tuvo vitamina D  $< 10$  ng/mL, 85% tuvo  $< 30$  ng/mL (insuficiencia) y un 65%  $< 20$  ng/mL (deficiencia)<sup>21</sup>. Así también Herranz y col (2010), evidenciaron en un grupo de sujetos con obesidad mórbida que la concentración media de 25-OHD fue de  $16,6 \pm 8,12$  ng/mL, mientras que en el grupo de sujetos sin obesidad fue de  $21,9 \pm 7,34$  ng/mL ( $p < 0,0001$ ). El déficit de vitamina D fue del 80%<sup>28</sup>. De la misma manera, algunos estudios realizados en España en población pediátrica obesa revelan también deficiencia de vitamina D, con niveles medios de 19,5 ng/mL y el 58,3% de los pacientes se encontraban en déficit de vitamina D<sup>29</sup>, hallazgos estos superiores a los nuestros en adultos.

En la presente investigación no se evidenció relación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el IMC, diferente a lo reportado por otros investigadores. Hypönen y cols. (2006), mostraron que en sujetos con sobrepeso, obesos y con obesidad severa los niveles séricos de 25-OHD disminuyeron con el aumento del IMC<sup>14</sup>; Aldagri (2010), también determinó que el IMC fue un predictor significativo de 25-OHD<sup>30</sup>; de igual forma Barchetta y cols. (2011), cuando clasificaron los pacientes de acuerdo a los niveles de 25-OHD por cuartiles, evidenciaron que a mayor IMC disminuyen los niveles de vitamina D<sup>31</sup>, también los hallazgos de Censani M (2013),

demuestran una relación inversa entre IMC y niveles séricos de vitamina D en adolescentes obesos previo a cirugía bariátrica<sup>32</sup>.

En relación al grado de obesidad que predominó en el estudio fue el Grado III en un 50%, y al agrupar los grados III, IV y V se incrementa el porcentaje en un 62%, resultado éste similar a lo reportado por Khaoime y col (2008)<sup>33</sup> y Velasco y col (2008)<sup>34</sup>, pero diferente a lo demostrado por Ocón y cols. (2005), quienes evidenciaron predominio del grado IV previo a cirugía bariátrica<sup>35</sup>.

Las enfermedades asociadas a la obesidad alcanzan su máxima expresión en los obesos severos o mórbidos. La gravedad y frecuencia de estas complicaciones van a depender de la severidad y del tiempo de evolución de la obesidad. El riesgo de tener enfermedades asociadas a la obesidad es mayor cuanto mayor es el IMC; entre ellas predominan las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca); enfermedad metabólica (diabetes), enfermedad respiratoria (apnea del sueño), enfermedad venosa (várices en las piernas y tromboflebitis), enfermedad articular (artrosis de rodillas y otras articulaciones)<sup>36-38</sup>. En el estudio realizado por Oviedo y cols. (2007) se evidenció patología asociada a la obesidad en un 80% predominando dislipidemia en un 42,3%, artropatías con 33,3% y diabetes mellitus con 16,2%<sup>39</sup>. Por otra parte en el estudio de Velasco y cols. (2008) la patología asociada que predominó fue dislipidemia, enfermedad arterial hipertensiva y alteraciones osteoarticulares<sup>34</sup>. En nuestra investigación aunque predominó la enfermedad arterial hipertensiva (37,5%) seguida por diabetes mellitus (21,9%), el tercer lugar estuvo representado por hipotiroidismo (18,8%), hallazgo que difiere con los reportes de la literatura, donde se encuentran con mayor frecuencia patologías respiratorias, osteoarticulares y de vías biliares.

En lo que respecta a PTH y marcadores óseos como CTX, algunos estudios como los de Czerwinska y cols. (2007)<sup>40</sup>, Moreira y col (2007)<sup>41</sup>, Bruno y cols. (2009)<sup>42</sup> demostraron que en pacientes obesos previo a cirugía bariátrica,

el CTX se encontraba dentro del rango de la normalidad y la PTH elevada, sin embargo los resultados obtenidos en la presente investigación difieren en que tanto los niveles de CTX como de PTH se encontraban dentro del rango de la normalidad. No se evidenció hiperparatiroidismo primario ni secundario.

Nuestra investigación nos permite concluir que los pacientes obesos venezolanos que van a ser sometidos a cirugía bariátrica presentan una disminución de sus niveles séricos de vitamina D, tanto en rango de insuficiencia 80% (< 30ng/mL), como en rango de deficiencia 32% (<20ng/mL), no difiriendo estos hallazgos de otros estudios realizados a nivel mundial.

Para finalizar, es necesario destacar que distintas líneas de evidencias sugieren que la vitamina D desempeña actividades no calcémicas o funciones no relacionadas con el metabolismo óseo, que podrían tener implicaciones fisiológicas y patológicas significativas en distintas enfermedades inmunes, cáncer y enfermedad cardiovascular<sup>43-46</sup>. El mayor conocimiento de estas acciones no clásicas de la vitamina D promete nuevas formas de control para enfermedades de alta prevalencia. La deficiencia de vitamina D es una situación más frecuente de lo que se piensa, y por ende debe diagnosticarse, prevenirse e intervenir de manera prioritaria, con el fin de evitar todas las complicaciones que se le asocian, tanto tempranas como tardías. Por lo tanto, su deficiencia se constituye en un factor de riesgo para diversas enfermedades que aportan una alta morbimortalidad, lo cual justifica que se deban dirigir esfuerzos hacia su estudio e intervención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Organización Mundial de la Salud (OMS). [Consultado 01-10-13]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr44/es/index.html>.
- Jiménez S. Prevalencia y tendencias actuales de sobrepeso y obesidad. [Consultado 01-10-13]. Disponible en: [www.inha.sld.cu/doc\\_pdf/obesidad\\_cuba.pdf](http://www.inha.sld.cu/doc_pdf/obesidad_cuba.pdf).
- Instituto Médico Europeo de Obesidad (IMEO). Enero 2014. [Consultado 04-10-13]. Disponible en: <http://stopalaobesidad.com/category/estadisticas-obesidad-2/>
- Slotnisky D. Desciende la tasa de obesidad en Estados Unidos. Enero, 2012. [Consultado 06-10-13]. Disponible en: <http://blog.codeconutrife.com/noticias-de-salud/desciende-tasa-obesidad-en-estados-unidos/>
- Ibáñez L. El problema de la obesidad en América. *Rev Chil Cir* 2007;59:399-400.
- Castillo E. Conozca más del sobrepeso y la obesidad. Mayo, 2011. [Consultado 08-10-13]. Disponible en: <http://www.estampas.com/2011/05/18/conozca-mas-del-sobrepeso-y-la-obesidad.shtml>
- Calle E, Thun M, Petrelli J, Rodriguez C. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105.
- Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;7-48.
- Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-597.
- Fisher B, Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg* 2002;184:9S-16S.
- Parikh S, Edelman M, Uwaifo G, Freedman R, Semega M, Reynolds J, Yanovski J. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1196-1199.
- Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-169.
- García E. ¿Qué es la obesidad?. *Rev Endocr Nutr* 2004;12:88-90.
- Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244-2246.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-2818.
- Zhao G, Ford E, Li C, Kris-Etherton P, Etherton T, Balluz L. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28:1821-1828.
- Reinehr T, Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007;157:225-232.
- Lagunova Z, Porojnicu A, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. La dependencia del estado de la vitamina D en el índice de masa corporal, el género, la edad y la temporada. *Anticancer Res* 2009;29:3713-3720.
- Harris S, Dawson-Hughes B. Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2007;92:3155-3157
20. Snijder M, Van Dam R, Visser M, Deeg V, Dekker J, Bouter L. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-4123.
  21. Stein EM. Insuficiencia de vitamina d previo a la cirugía bariátrica: factores de riesgo y un estudio piloto de tratamiento. *Clin Endocrinol* 2009;71:176-183.
  22. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G. IOF position statement: vitamin d recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-1154.
  23. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
  24. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus, statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147-152.
  25. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54.
  26. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:362-370.
  27. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
  28. Herranz S, García M, Álvarez V. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr* 2010;57:256-61.
  29. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, Soriano-Guillén L. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr (Bare)* 2014;80:229-235.
  30. Al-Daghri N, Al-Attas O, Al-Okail M, Alkharfy K, Al-Yousef M, Nadhrah H. Grave hipovitaminosis D es generalizada y más común en los no diabéticos que en diabéticos adultos saudíes. *Arabia Med J* 2010;31:775-80.
  31. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni M, Pozzilli P, Morini S. Fuerte asociación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHNA) y bajos niveles de 25 (OH) vitamina D en una población adulta con enzimas hepáticas normales. *BMC Med* 2011;12:85.
  32. Censani M. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance and markers of metabolic syndrome in morbidly obese adolescents prior to bariatric surgery. *Pediatric Endocrine Society* 2013; Abstract 2903.28.
  33. Khaome A, Amir N, Sofia C. Calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes obesos en preoperatorio y postoperatorio de bypass gástrico. Barcelona, Noviembre 2008. [Consultado 25-09-14]. Disponible en: <http://ri.biblioteca.udo.edu.ve/bitstream/123456789/1086/1/Tesis.CALIDAD%20DE%20VIDA.pdf>.
  34. Velasco N, Haberle S, Alfaro R, Araya A, Lancellotti D. Experiencia en cirugía bariátrica en un hospital regional. *Rev Chil Cir* 2008;60:108-115.
  35. Ocón J, Pérez S, Gimeno S, Ruesca B, García R. Eficacia y complicaciones de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Nutr Hosp* 2005;20:409-414.
  36. Björntorp P. Obesity: a chronic disease with alarming prevalence and consequences. *J Intern Med* 1998;244:2679.
  37. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Recuperado en Agosto de 2010, de Nota descriptiva N°311.[Consultado 10-02-14]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
  38. Russell L, Allen B. Obesity and You. *South Med J* 2008;101:337.
  39. Oviedo G, Marcano M, Salim A, Solano L. Exceso de peso y patologías asociadas en mujeres adultas. *Nutr Hosp* 2007;22:358-362.
  40. Czerwinska E, E-Marcinowska, S, Walicka M, Lisik W. La influencia de la cirugía bariátrica sobre la homeostasis del calcio y los marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con obesidad mórbida. *Endokrynol Pol* 2007;58:130-138.
  41. Moreiro J, Ruiz S. La hormona paratiroidea y los niveles óseos marcadores en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la derivación biliopancreática. *Obes Surg* 2007;17:348-54.
  42. Bruno C, Fulford, A. Los marcadores de recambio óseo en suero se incrementan a seis y 18 meses después de Roux-en-Y cirugía bariátrica: correlación con la reducción de la leptina. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:159-166.
  43. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
  44. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-1142.
  45. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-371.
  46. Sánchez A. Vitamina D: Actualización. *Rev Med Rosario* 2010;76:70-87.

# DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

*Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Mariela Paoli*

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 33-47

## RESUMEN:

**Objetivo:** Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en relación a la aparición, evolución y situación actual en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con revisión de historias clínicas de 105 pacientes con DM1, del 2000 al 2010. Se recolectaron al ingreso y en su última consulta edad, sexo, tipo de debut, procedencia, antecedentes familiares-personales, examen físico, tratamiento, control metabólico, complicaciones agudas y crónicas.

**Resultados:** Edad promedio  $11,57 \pm 6,52$  años al ingreso, en la última evaluación  $17,86 \pm 8,3$ . La mayoría debutó en hiperglucemia, con índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial (TA) normal. El 81% tenía antecedentes familiares de diabetes. Las insulinas más usadas fueron NPH y cristalina. El 66,2% estaba en mal control metabólico. Hubo 80 episodios de cetoacidosis diabética y 38 de hipoglucemia moderada a severa. Los pacientes en tratamiento con análogos de insulina tuvieron significativamente mejor control y menos hipoglucemias. El 26,8% de los pacientes presentaron complicaciones crónicas, las cuales estuvieron asociadas a mayor edad y mayor duración de la diabetes.

**Conclusión:** El debut de DM1 fue más frecuente en menores de 10 años de edad. Existe un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico. Las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en mayores de 19 años y con más de 5 años de evolución. El uso de análogos de insulina mostró mejores beneficios. El registro de datos en las historias clínicas es deficiente. Se deben mejorar las estrategias tanto de educación diabetológica como de diagnóstico precoz y tratamiento de la DM1.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, control metabólico, complicaciones agudas y crónicas de la diabetes.

## ABSTRACT:

**Objective:** To know the clinical and demographic characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in relation to the onset, evolution and current situation in the Autonomous Institute Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

**Methods:** Observational, retrospective and descriptive study with review of medical records of 105 patients with T1DM, from 2000 to 2010. The age, sex, type of debut, origin, family and personal history, physical examination, treatment, metabolic control, acute and chronic complications, were collected, at admission and at their last consultation.

**Results:** Mean age  $11.57 \pm 6.52$  years at admission,  $17.86 \pm 8.3$  years at last assessment. The majority debuted in hyperglycemia, with normal body mass index and blood pressure. The 81% had a family history of diabetes. The NPH and crystalline insulin were the most used. The 66.2% were in poor metabolic control. There were 80 episodes of diabetic ketoacidosis and 38 moderate to severe hypoglycemia. Patients treated with insulin analogues had significantly better control and less hypoglycemia. The 26.8% of the patients had chronic complications, which were associated with older age and longer duration of diabetes.

**Conclusion:** The debut of T1DM was more common in children under 10 years of age. There were a high percentage of patients in poor metabolic control. Chronic complications were more common in patients over 19 years and more than 5 years of evolution. The use of insulin analogues showed better benefits. Registration data in medical records is poor. The strategies of diabetes education and early diagnosis and treatment of DM1 should be improved.

**Key words:** Type 1 diabetes, metabolic control, acute and chronic complications of diabetes.

---

Artículo recibido en: Abril 2014. Aceptado para publicación en: Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño, Email: jmendoya@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) afecta a los seres humanos desde la época de la prehistoria cuando su diagnóstico era sinónimo de muerte. Con el descubrimiento de la insulina su tratamiento se hizo posible<sup>1</sup>. La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es ocasionada por destrucción de las células B de los islotes pancreáticos, la cual, en más del 95% de los casos, es causada por enfermedad autoinmunitaria, y en menos del 5% es idiopática; los anticuerpos para los antígenos de las células beta, pueden ser encontrados en la mayoría de los pacientes antes del diagnóstico, y por un tiempo posterior al inicio de la diabetes clínica. En la DM1 se produce déficit de insulina e hiperglucemia y es más frecuente en niños y adolescentes<sup>2</sup>.

La DM se ha convertido a través de los años en un problema de salud pública, no sólo por el número creciente de nuevos casos cada año, sino también por la aparición de la enfermedad en edades cada vez más tempranas. En el mundo hay una prevalencia del 0,2% de DM1 en menores de 20 años, con tendencia al incremento en su incidencia en el transcurso de los años; se estima que para el año 2020 los menores de 5 años con diabetes se duplicarán. Este incremento mundial oscila entre 2,8% y 5,3% por año. En Europa existen grandes variaciones geográficas en cuanto a la frecuencia de la DM1. En Finlandia y Cerdeña (Italia) se observan las tasas de incidencia más elevada del mundo, hasta 40,2 nuevos casos/100.000 niños. A escala mundial y a título de comparación, la tasa menor se observa en China y en Venezuela (0,1 casos/100.000 niños/año) y la tasa de incidencia en EEUU es de 15 casos/100.000 niños/año<sup>3-9</sup>.

El adecuado control metabólico de estos pacientes es necesario para garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados y para evitar complicaciones tanto agudas como crónicas. Es conocido que la hiperglucemia juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en adolescentes y adultos con diabetes<sup>4,5</sup>. Sin embargo, lograr unas cifras de glucemia y HbA1c ideales es difícil en esta población, como lo señalan Paris y col.<sup>10</sup> y Briceño y col.<sup>11</sup> quienes reportan un adecuado control en solo el 30 y 23% respectivamente.

Los niños con diabetes corren el riesgo de desarrollar complicaciones discapacitantes y potencialmente mortales a una edad temprana, constituyendo una importante carga humana y económica para sus padres y familiares<sup>8</sup>. Entre las complicaciones agudas más frecuentes está la hipoglucemia. Un estudio en jóvenes relaciona el uso de nuevos análogos de acción corta y prolongada con menos frecuencia de hipoglucemias severas y por tanto, con menos secuelas neurológicas. La otra complicación aguda es la cetoacidosis diabética, la cual es debida comúnmente a la omisión del tratamiento o por un proceso infeccioso asociado<sup>12,13</sup>.

Entre las complicaciones crónicas se describen las microvasculares, que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas, y las complicaciones macrovasculares como HTA, enfermedad cardiovascular y pie diabético, siendo éstas últimas, menos frecuentes que las primeras en la DM1<sup>14</sup>. Estudios en adolescentes y jóvenes (hasta 25 años) refieren prevalencias de retinopatía variables entre un 10% y un 50%, de nefropatía entre 30 y 40% y de neuropatía de 40 a 50% de la población con DM1 con más de 10 años de evolución de su enfermedad<sup>15</sup>.

En adolescentes, el tratamiento intensivo comparado con el tratamiento convencional reduce el riesgo y progresión de retinopatía en 53%, neuropatía clínica en 60% y microalbuminuria en 54%. La diferencia en valores de HbA1c fue de 8,1% en el grupo intensivo vs. 9,8% en el convencional<sup>16</sup>. Se ha determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes en los adultos generalmente tienen su aparición después de diez o más años de evolución de la enfermedad; existen pocos datos sobre esta situación en niños y adolescentes, aunque complicaciones incipientes pueden detectarse desde 2 a 5 años después del diagnóstico<sup>7</sup>. La infancia y la adolescencia son períodos durante los cuales la educación y el tratamiento intensivo pueden prevenir o retardar la aparición de complicaciones<sup>16</sup>.

El objetivo de este estudio fue conocer las características clínicas y demográficas en relación a la aparición, evolución y situación actual de los pacientes con DM1 del Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 105 pacientes con DM1, que acudieron a Consulta Externa del Servicio de Endocrinología IAHULA en la década del 2000-2010. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, forma de debut, procedencia, antecedentes familiares y personales, examen físico de ingreso, tratamiento y control metabólico al ingreso y en su última consulta, presencia de complicaciones agudas y crónicas durante su evolución.

Para determinar el estado nutricional se calculó el índice de masa corporal según la fórmula de Quetelec ( $IMC = \text{Peso}/\text{Talla}^2$ ) y se consideró como punto de corte según las tablas venezolanas de FUNDACREDESA en menores de 18 años: obesidad si el IMC es  $>$ percentil (pc) 97, sobrepeso si es  $>$  pc 90 y  $\leq$  pc 97, normopeso si se encuentra entre pc 10 y pc 90 y bajo IMC si se encuentra  $<$ pc 10<sup>17</sup>. En mayores de 18 años se consideró IMC según la clasificación de la OMS<sup>18</sup>.

Para los trastornos de la presión arterial se consideraron en menores de 18 años las referencias venezolanas de FUNDACREDESA: hipertensión (HTA) si las cifras de presión arterial son  $>$  pc 97 según edad y sexo, pre-hipertensión (Pre-HTA) si las cifras son  $>$  pc 90 y  $\leq$  P 97, normotensión si son  $<$  pc 90<sup>17</sup>. En mayores de 18 años se consideró HTA si las cifras de presión sistólica eran  $>$  a 135 mmHg y si la diastólica era  $>$  a 85 mmHg.

Para determinar el control metabólico se tomó el promedio anual de la HbA1c. Buen control: HbA1c según metas por edad, menores de 6 años valores entre 7,5 y 8,5%, de 6 a 12 años menos de 8%, de 13 a 19 años menos de 7,5% y mayores de 19 años, menos o igual a 7%. Mal control: si presentaba HbA1c fuera de las metas establecidas por edad<sup>19</sup>. Aquellos que no contaban con determinación de HbA1c, se clasificaron según el promedio anual de la glucemia en ayunas, considerándose buen control en el grupo menor de 6 años cuando los valores de glicemia eran de 100 a 180 mg/dL, en el de 6 a 12 años entre 90-180 mg/dL, en los adolescentes de 13 a 19 años valores de 90-130 mg/dL y en los adultos valores de glice-

mia entre 70-130 mg/dL<sup>19</sup>.

Para determinar hipoglucemia se usó como punto de corte un valor de glucemia menor de 70 mg/dL. Se consideró hipoglucemia leve o moderada si no ocasionaba deterioro del nivel de conciencia en el momento de asistir a consultas con el auto-monitoreo, y severa, cuando afectaba el estado de conciencia, que ameritaba asistencia en área de emergencia.

Los puntos de corte que se usaron para los valores lipídicos fueron las siguientes: para el diagnóstico de elevación de triglicéridos (Tg), se tomó un valor  $>$  150 mg/dl y para el de colesterol total (Ct),  $>$  170 mg/dl (percentil 90 de la referencia nacional, FUNDACREDESA<sup>20</sup>); para el diagnóstico de elevación del cLDL y disminución del cHDL en niños, se utilizaron  $>$  130 y  $<$  40 mg/dl, respectivamente<sup>20</sup>. El método para procesar lipidograma y glucemia, fue colorimétrico enzimático, y Hb1Ac por turbidimetría, la mayoría de ellos realizados en el Laboratorio de Hormonas del I.A.H.U.L.A.

## Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado o el estadístico exacto de Fisher y la diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras pareadas o no pareadas, según el caso. Se tomó como significativo el valor de  $p \leq 0,05$ . Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 20.

## RESULTADOS

Este estudio fue realizado con los datos encontrados en las historias clínicas de los pacientes con DM1 del servicio de Endocrinología del IAHULA, tomando en cuenta que en algunas oportunidades estos datos se encontraban incompletos.

En la tabla 1 se presenta la distribución de los pacientes por grupos de edad, sexo, tipo de debut, y procedencia a su ingreso. Se evaluaron 105 pacientes con diagnóstico de DM1, de los cuales

60 correspondieron al sexo masculino (57,1%) y 45 al femenino (42,9%). Cincuenta y cuatro (51,4%) de los participantes estaban incluidos en el grupo de edad de 1 a 10 años, 36 (34,3%) en el grupo de 10 a 19 años, y 15 (14,3%) en el grupo de mayores de 19 años. Según la procedencia, 51 (48,6%) eran del área urbana, y 54 (51,4%) del

área rural. En cuanto al tipo de debut, 50 (47,6%) debutaron en CAD, y 55 (52,4%) con hiperglucemia. Con respecto a los antecedentes familiares, el 81% presentó antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, 30,5% de obesidad, 57,1% de hipertensión y 23,8% de infarto del miocardio o accidente cerebro-vascular (datos no mostrados).

**Tabla I.** Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de acuerdo al sexo, edad, procedencia y forma de debut, a su ingreso a la consulta.

| Variable             | Femenino<br>45 (42,9%) | Masculino<br>60 (57,1%) | Total<br>105 (100%) |
|----------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Edad (años)</b>   | 12,47 ± 6,22           | 10,90 ± 6,71            | 11,57 ± 6,52        |
| <b>Grupos Edad:</b>  |                        |                         |                     |
| <b>1-10</b>          | 21 (20,0)              | 33 (31,4)               | 54 (51,4)           |
| <b>10- 19</b>        | 15 (14,3)              | 21 (20,0)               | 36 (34,3)           |
| <b>&gt; 19</b>       | 9 (8,6)                | 6 (5,7)                 | 15 (14,3)           |
| <b>Procedencia:</b>  |                        |                         |                     |
| <b>Urbana</b>        | 20 (19,1)              | 31 (29,5)               | 51 (48,6)           |
| <b>Rural</b>         | 25 (23,8)              | 29 (27,6)               | 54 (51,4)           |
| <b>Debut:</b>        |                        |                         |                     |
| <b>CAD</b>           | 20 (19,0)              | 30 (28,6)               | 50 (47,6)           |
| <b>Hiperglucemia</b> | 25 (23,8)              | 30 (28,6)               | 55 (52,4)           |

Datos en N (%) o X ± DE.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas como el estado nutricional y presión arterial, además de las bioquímicas como la glucemia, HbA1c y lípidos de los pacientes con DM1 al ingreso a la consulta de Endocrinología. Se observa que 15 pacientes (17%) estaban con IMC bajo, 60 (68,2%) con IMC normal, 11 (12,5%) en sobrepeso y 2 (2,3%) en obesidad. De los 62 pacientes que tenían reportadas las cifras de presión arterial, diez (16,1%) se presentaron con preHTA-HTA y 52 (83,9%) con presión arterial normal. Se evidencia un promedio de glucemia al ingreso de 243,21 mg/dL ( $\pm$  101,87; rango de 66 a 500 mg/dL), de HbA1c de 9,78% ( $\pm$  3,18; rango de 4,10 a 18,90%), de triglicéridos 130,47 mg/dL ( $\pm$  135,46; rango de 53 a 825 mg/dL) y de colesterol total 177,46 mg/dL ( $\pm$  47,33; rango de 110 a 332 mg/dL). De los 31 sujetos que tenían registradas las cifras de lípidos sanguíneos, 17 (54,8%) presentaron dislipidemia y 14 (45,2%) no la presen-

taron. No hubo diferencias según sexo en estas variables.

En la figura 1 se muestra el tipo de insulina que usaban los pacientes con DM1 en su última consulta, distribuidos por grupo de edad. Con respecto a la insulina de acción lenta, el 82,5% de los pacientes usaban NPH (86,4% de 1-10 años, el 78,6% de 10 a 19 años y 88% en mayores de 19 años) y el 17,5% (13,6% de 1-10 años, el 21,4% de 10 a 19 años y 12% en mayores de 19 años) algún análogo. En relación a las insulinas de acción corta, el 81,6% usaban cristalina (68,2% de 1-10 años, el 83% de 10 a 19 años y 91,3% en mayores de 19 años) y el 18,4% (31,8% de 1-10 años, el 17% de 10 a 19 años y 8,7% en mayores de 19 años) algún análogo. No hubo diferencias en relación al sexo o a los grupos de edad, aunque se observó un ligero mayor uso de análogos de acción lenta en el grupo de 10 a 19 años y de

acción corta en el de 1 a 10 años.

En la tabla 3 se presenta el control metabólico de los pacientes con DM1, el cual fue obtenido en 80 pacientes, de acuerdo a características clínicas y bioquímicas obtenidas en la última consulta. El 33,8% se encontraban en buen control y el 66,2% en mal control metabólico. Se observó que el grupo de edad con mayor número de pacientes en mal control metabólico fue el de 10 a 19 años con 30 pacientes, el 37,5%. Según el sexo, se encontró en buen control el 11,3% del grupo femenino y 22,5% del masculino, en mal control el 28,7% del femenino y el 37,5% del masculino. En aquellos pacientes con menos de 5 años de evolución, el 18,8% estaban en buen control y el 33,7% en mal control, con más de 5 años de enfermedad, el 15% estaban en buen control y el 32,5% en mal control. La glucemia promedio de los pacientes en buen control que acudieron al último control

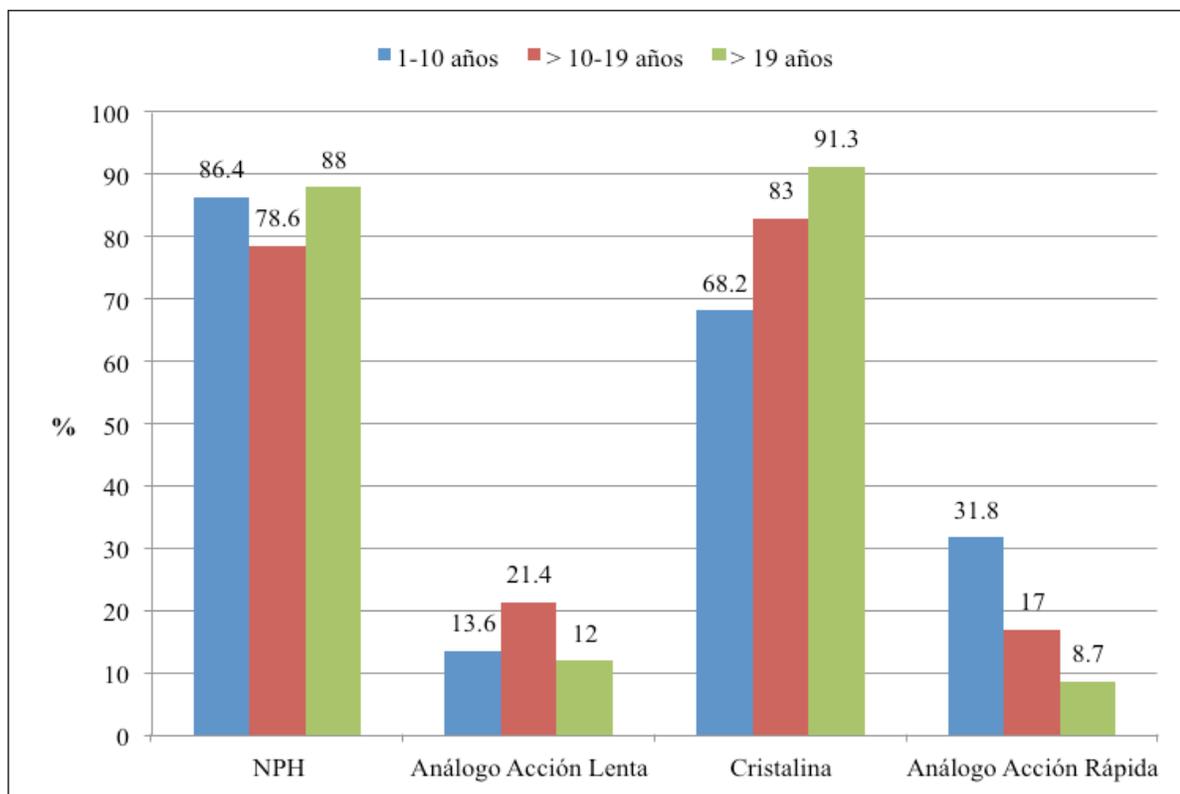
fue de 108,38 mg/dL ( $\pm 24,6$ ) y en mal control de 220,87 mg/dL ( $\pm 85,87$ ); la HbA1c promedio de 39 pacientes que se realizaron el estudio, fue de 6,25% ( $\pm 0,81$ ) en los que tenían buen control y de 10,71 ( $\pm 1,92$ ) en los de mal control. La dosis de insulina era de  $0,80 \pm 0,29$  U/kg/día en los de buen control y de  $0,89 \pm 0,30$  U/kg/día en los de mal control; el 88,6% de los pacientes realiza autocontrol. En cuanto a la presión arterial, registrada en 55 pacientes, el 25,5% presentaban Pre-HTA o HTA, 16,4% estaban en mal control y 9,1% en buen control; esta cifra de Pre-HTA/HTA es mayor a la observada al ingreso que era del 16,1%. Los valores de lípidos se reportaron en 48 pacientes, de los cuales el 10,4% se encontraban alterados en los pacientes en buen control y el 39,6% en los que tenían mal control. No hubo diferencias significativas en estas variables según el control metabólico, excepto para los valores de glucemia y de HbA1c.

**Tabla II.** Características clínicas (estado nutricional y presión arterial) y bioquímicas (glucemia, HbA1c y lípidos) de los pacientes con DM1, según sexo, a su ingreso a la consulta.

| Variable                         | Femenino<br>45 (42,9%) | Masculino<br>60 (57,1%) | Total<br>105        |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>IMC<sup>a</sup>:</b>          |                        |                         |                     |
| Bajo                             | 4 (4,5)                | 11 (12,5)               | 15 (17,0)           |
| Normal                           | 23 (26,1)              | 37 (42,0)               | 60 (68,2)           |
| Sobrepeso                        | 6 (6,8)                | 5 (5,7)                 | 11 (12,5)           |
| Obesidad                         | 2 (2,3)                | 0 (0,0)                 | 2 (2,3)             |
| <b>PA<sup>b</sup>:</b>           |                        |                         |                     |
| Pre-HTA/HTA                      | 4 (6,4)                | 6 (9,7)                 | 10 (16,1)           |
| Normal                           | 20 (32,3)              | 32 (51,6)               | 52 (83,9)           |
| <b>Glucemia (mg/dL)</b>          | 240,10 $\pm$ 101,67    | 245,34 $\pm$ 102,85     | 243,21 $\pm$ 101,87 |
| <b>HbA1c (%)<sup>c</sup></b>     | 10,27 $\pm$ 3,79       | 9,50 $\pm$ 2,85         | 9,78 $\pm$ 3,18     |
| <b>Tg<sup>d</sup> (mg/dL)</b>    | 119,19 $\pm$ 43,33     | 137,99 $\pm$ 173,02     | 130,47 $\pm$ 135,46 |
| <b>Ct<sup>d</sup> (mg/dL)</b>    | 183,46 $\pm$ 53,97     | 173,13 $\pm$ 43,01      | 177,46 $\pm$ 47,33  |
| <b>Dislipidemia<sup>d</sup>:</b> |                        |                         |                     |
| Si                               | 9 (29,0)               | 8 (25,8)                | 17 (54,8)           |
| No                               | 4 (12,9)               | 10 (32,3)               | 14 (45,2)           |

Datos en N (%) o X  $\pm$  DE. PA: Presión arterial.

a En 88 sujetos. bEn 62 sujetos. cEn 39 sujetos. d En 31 sujetos.



**Fig. 1:** Tipo de insulina de acción larga (NPH o análogo de acción lenta) y de acción corta (cristalina o análogo de acción corta) que usan los pacientes con DM1 en su última consulta, distribuidos por grupos de edad. Porcentajes.

**Tabla III.** Control metabólico de los pacientes con DM1 de acuerdo a características clínicas y bioquímicas obtenidas en la última consulta.

| Variable                         | Control Metabólico  |                    | Valor p |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|---------|
|                                  | Bueno<br>27 (33,8%) | Malo<br>53 (66,2%) |         |
| <b>Grupo Edad (años):</b>        |                     |                    |         |
| <b>1-10</b>                      | 6 (7,5)             | 10 (12,5)          | 0,773   |
| <b>10- 19</b>                    | 13 (16,25)          | 30 (37,5)          |         |
| <b>&gt; 19</b>                   | 8 (10,0)            | 13 (16,25)         |         |
| <b>Sexo:</b>                     |                     |                    |         |
| <b>Femenino</b>                  | 9 (11,3)            | 23 (28,7)          | 0,385   |
| <b>Masculino</b>                 | 18 (22,5)           | 30 (37,5)          |         |
| <b>Duración DM1:</b>             |                     |                    |         |
| <b>≤ 5 años</b>                  | 15 (18,8)           | 27 (33,7)          | 0,759   |
| <b>&gt; 5 años</b>               | 12 (15,0)           | 26 (32,5)          |         |
| <b>Glucemia Ayunas (mg/dL)</b>   | 108,38±24,68        | 220,87±85,87       | 0,0001  |
| <b>Hb A1c (%)<sup>a</sup></b>    | 6,25±0,81           | 10,71±1,92         | 0,0001  |
| <b>Dosis Insulina (U/kg/día)</b> | 0,80±0,29           | 0,89±0,30          | 0,195   |
| <b>PA<sup>b</sup>:</b>           |                     |                    |         |
| <b>Pre-HTA/HTA</b>               | 5 (9,1)             | 9 (16,4)           | 0,705   |
| <b>Normal</b>                    | 17 (30,9)           | 24 (43,6)          |         |
| <b>Dislipidemia<sup>c</sup>:</b> |                     |                    |         |
| <b>Si</b>                        | 5 (10,4)            | 19 (39,6)          | 0,330   |
| <b>No</b>                        | 8 (16,7)            | 16 (33,3)          |         |

Datos en N (%) o X ±DE. PA: Presión arterial. a En 39 pacientes. b En 55 pacientes. c En 48 pacientes.

En la figura 2 se presenta el control metabólico de los pacientes con DM1, de acuerdo al tipo de insulina. Se obtuvo que 78 pacientes tenían la información completa sobre el control metabólico y el uso de insulina de acción lenta; la mayoría de los pacientes que usan NPH, están en mal control metabólico, el 56,4% (n=44), y el 23,1% (n=18) en buen control; por el contrario, en el grupo que usa análogo de insulina de acción lenta, la mayoría, 11,5% (n=9) está en buen control y el 9% (n=7) en mal control (p=0,042).

Hubo 74 pacientes con los datos completos sobre control metabólico y uso de insulina de acción corta; de los pacientes que usan insulina cristalina, la mayoría, el 58,1% (n=43) están en mal control metabólico y el 23% (n=17) en buen control, y de los que usan análogos de acción corta, el 10,8% (n=8) están en buen control, siendo la mayoría, y el 8,1% (n=6) están en mal control (p=0,043). Hubo una asociación estadísticamente significativa del uso de análogos de insulina con mejor control metabólico.

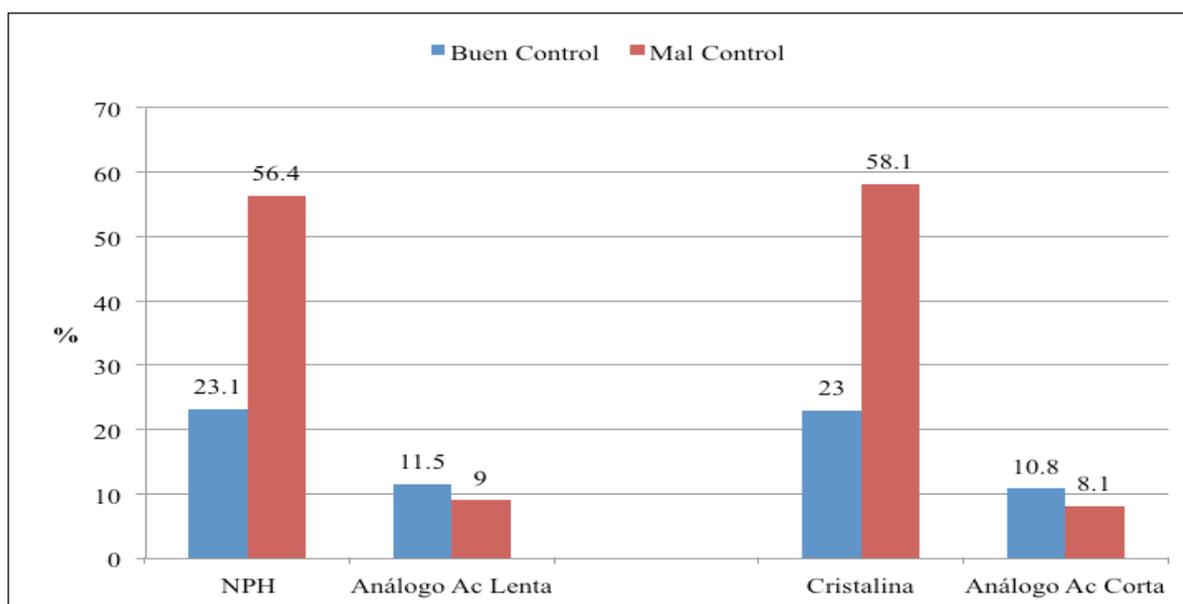


Fig. 2: Control metabólico de los pacientes con DM1, de acuerdo al tipo de insulina. Chi cuadrado: p<0,05.

En la tabla 4 se presentan las complicaciones agudas (CAD e hipoglucemia) de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupo de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico. No se encontró asociación estadística de estas complicaciones con las variables estudiadas. De los 105 pacientes evaluados, 60 (57,1%) han presentado CAD y 27 (25,7%) hipoglucemias moderadas a severas. Se observó el mayor número de CAD e hipoglucemias en el grupo de 10 a 19 años, 35 (33,3%) y 17 (16,2%) respectivamente. Se aprecia mayor número de CAD y de hipoglucemias en el sexo masculino. No se evidencia ninguna relación con la duración de la enfermedad. Según el control metabólico, la mayoría de las CAD y de las hipoglucemias se presentaron en aquellos

pacientes en mal control metabólico, 32 (40%) y 16 (20%) respectivamente, sin embargo, la asociación no fue estadísticamente significativa porque también hubo casos en aquellos bien controlados, así como pacientes mal controlados sin complicaciones agudas.

Se presentaron 80 episodios de CAD en 60 (57,1%) pacientes diabéticos tipo 1. En la figura 3 se describe la presentación de CAD en el primer año del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupos de edad. En el grupo de 1 a 10 años se observaron en el primer año 29 CAD, y en el tiempo de seguimiento 13 eventos. En el grupo de 10 a 19 años, se presentaron 20 CAD en el primer año y 8 en el seguimiento. En el grupo

de mayores de 19 años, se presentaron 7 CAD el primer año y 3 en el seguimiento. Hubo en total 56 episodios de CAD en el primer año y 24 en el seguimiento. No hubo asociación con los grupos de edad, así como tampoco con el sexo y el tipo de insulina usada.

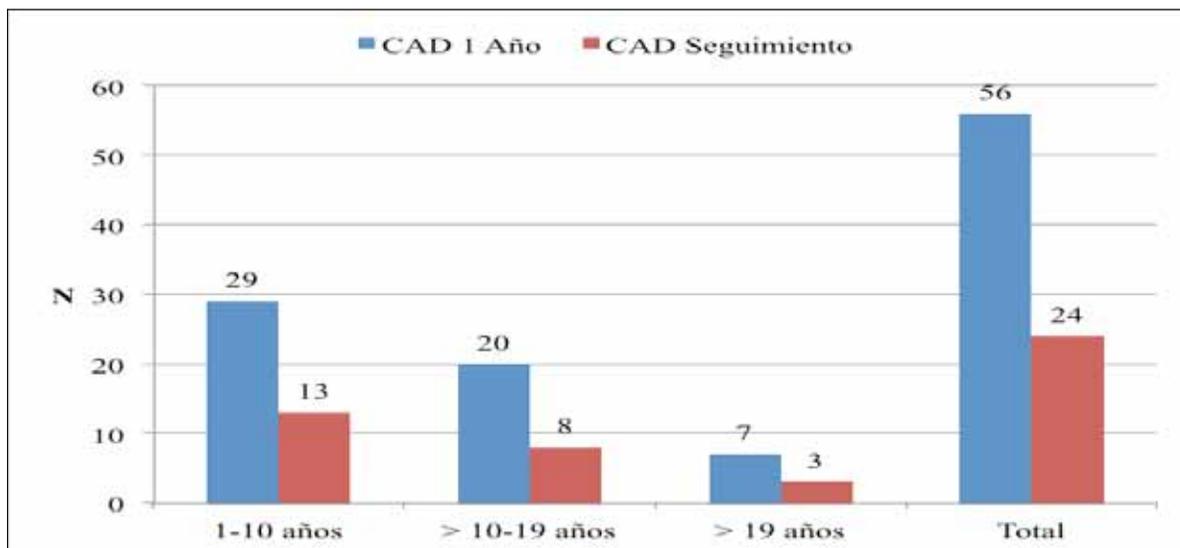
En las historias se reportaron 38 hipoglucemias moderadas a severas en 27 (25,7%) pacientes diabéticos tipo 1. En la figura 4 se muestra el número de hipoglucemias en el primer año después del

diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad. En el grupo de 1 a 10 años hubo 15 hipoglucemias en primer año y 9 en el seguimiento, en el grupo de 10 a 19 años, hubo 4 hipoglucemias en el primer año y 7 en el seguimiento y en el grupo de mayores de 19 años, no hubo hipoglucemias en el primer año y hubo 3 en el seguimiento. En total hubo 19 episodios reportados de hipoglucemia tanto en el primer año como en el seguimiento. No hubo asociación con los grupos de edad ni el sexo.

**Tabla IV.** Presentación de complicaciones agudas (CAD e hipoglucemia) de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupos de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico.

| Variable                        | CAD              |                  | Hipoglucemia     |                  |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                 | Si<br>60 (57,1%) | No<br>45 (42,9%) | Si<br>27 (25,7%) | No<br>78 (74,3%) |
| <b>Grupo Edad:</b>              |                  |                  |                  |                  |
| <b>1-10 años</b>                | 12 (11,4)        | 10 (9,5)         | 5 (4,8)          | 17 (16,2)        |
| <b>10- 19</b>                   | 35 (33,3)        | 22 (21,0)        | 17 (16,2)        | 40 (38,1)        |
| <b>&gt; 19</b>                  | 13 (12,4)        | 13 (12,4)        | 5 (4,8)          | 21 (20,0)        |
| <b>Sexo:</b>                    |                  |                  |                  |                  |
| <b>Femenino</b>                 | 25 (23,8)        | 20 (19,1)        | 11 (10,5)        | 34 (32,4)        |
| <b>Masculino</b>                | 35 (33,3)        | 25 (23,8)        | 16 (15,2)        | 44 (41,9)        |
| <b>DuraciónDM1<sup>a</sup>:</b> |                  |                  |                  |                  |
| <b>≤ 5 años</b>                 | 31 (29,8)        | 26 (25,0)        | 13 (12,5)        | 44 (42,3)        |
| <b>&gt; 5 años</b>              | 29 (27,9)        | 18 (17,3)        | 14 (13,5)        | 33 (31,7)        |
| <b>Cont Metab<sup>b</sup>:</b>  |                  |                  |                  |                  |
| <b>Buena</b>                    | 17 (21,3)        | 10 (12,5)        | 4 (5,0)          | 23 (28,8)        |
| <b>Mala</b>                     | 32 (40,0)        | 21 (26,3)        | 16 (20,0)        | 37 (46,3)        |

Datos en N (%). a En 104 sujetos b En 80 sujetos



**Fig. 3:** Número de cetoadicidosis diabética (CAD) en el primer año después del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad.

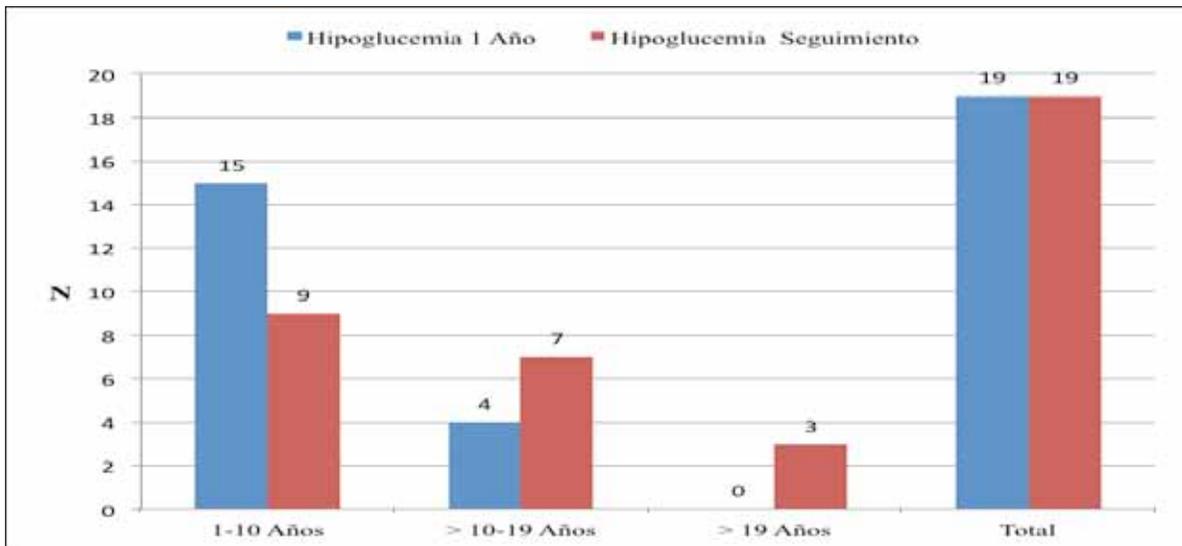


Fig. 4: Número de hipoglucemias en el primer año después del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad.

En la figura 5 se muestra la asociación de pacientes con hipoglucemia y el tipo de insulina usada. Se observaron 26 (25,2%) casos de hipoglucemia con el uso de insulina NPH y solo 1 (1,0%) con el uso de análogos de acción lenta. Hubo 24 (24,5%) pacientes con hipoglucemia

con el uso de insulina cristalina y ninguna con el uso de análogo de insulina de acción rápida, siendo ésta una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,02$  con las insulinas de acción lenta y  $p=0,007$  con las de acción rápida).

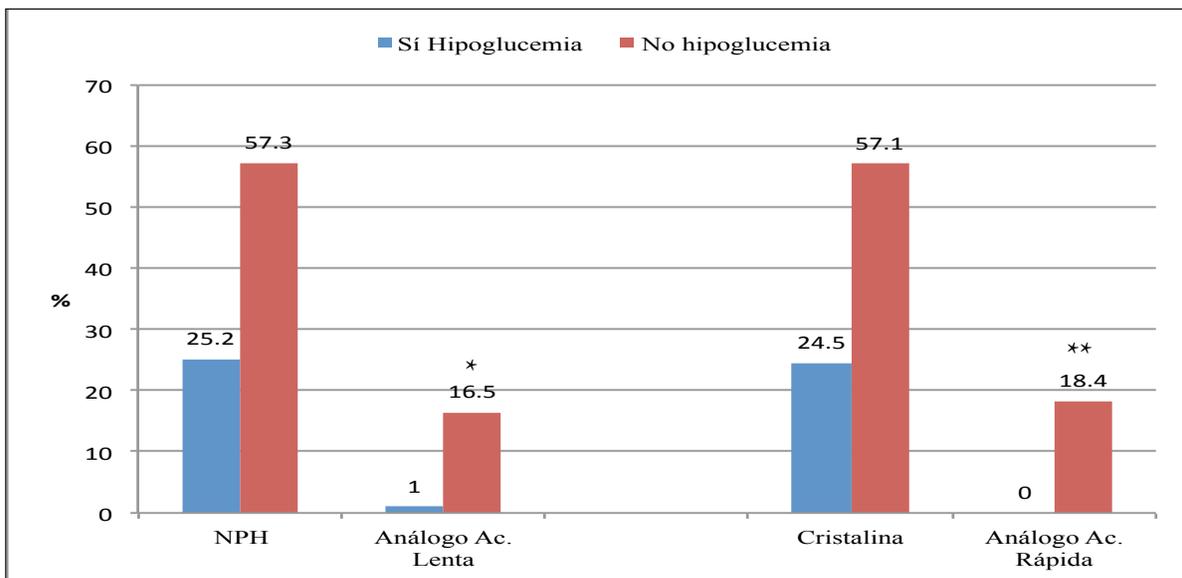


Fig. 5: Asociación de hipoglucemia con el tipo de insulina usada en los pacientes con DM1. Porcentaje. Chi cuadrado \*  $p=0,02$  \*\*  $p=0,007$

En la tabla 5 se muestra la presentación de complicaciones crónicas de los pacientes con DM1 de acuerdo al grupo de edad, sexo, duración de la enfermedad, control metabólico y tipo de insulina. Solo 41 historias tenían reportada la infor-

mación sobre las complicaciones crónicas. Hubo 30 (73,2%) pacientes sin complicaciones crónicas y 11 (26,8%) con complicaciones, de los cuales, 4 pacientes tenían nefropatía, 3 neuropatía, 2 retinopatía y 2 macroangiopatía. En el grupo de ma-

yor edad, mayores de 19 años, se presentaron la mayoría de las complicaciones 9 (21,9%), mientras que hubo solo 2 (4,9%) casos en los de 10 a 19 años, y no hubo casos en los menores de 10 años; esta asociación de complicaciones crónicas con mayor edad fue significativa ( $p=0,003$ ). En el sexo femenino, 4 (9,8%) presentaron complicaciones crónicas, y en el masculino, 7 (17,1%). Según la duración de la DM1, todas las complicaciones crónicas, 11 (26,8%) se presentaron en aquellos con más de 5 años de enfermedad, por

lo que fue significativa la asociación de complicaciones con la mayor duración de la diabetes ( $p=0,0001$ ). No se observó asociación con el control metabólico, ya que 7 (19,4%) de las complicaciones se presentaron en aquellos con mal control y 4 (11,1) en los de buen control. Aunque la mayoría de las complicaciones se presentaron en pacientes que recibían NPH (10-24,4%) y cristalina (8-21,1%), en comparación con el uso de análogos de insulina, ésta relación no llegó a ser estadísticamente significativa.

**Tabla V.** Presentación de complicaciones crónicas de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupos de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico.

| Variable                                 | Complicaciones Crónicas |                    | Valor p |
|--|-------------------------|--------------------|---------|
|  | Si<br>n=11 (26,8%)      | No<br>n=30 (73,2%) |         |
| <b>Grupo Edad:</b>                       |                         |                    |         |
| <b>1-10 años</b>                         | 0 (0,0)                 | 4 (9,8)            | 0,003   |
| <b>10- 19</b>                            | 2 (4,9)                 | 19 (46,3)          |         |
| <b>&gt; 19</b>                           | 9 (21,9)                | 7 (17,1)           |         |
| <b>Sexo:</b>                             |                         |                    |         |
| <b>Femenino</b>                          | 4 (9,8)                 | 13 (31,7)          | 0,688   |
| <b>Masculino</b>                         | 7 (17,1)                | 17 (41,4)          |         |
| <b>Duración DM1:</b>                     |                         |                    |         |
| <b>≤ 5 años</b>                          | 0 (0,0)                 | 20 (48,8)          | 0,0001  |
| <b>&gt; 5 años</b>                       | 11 (26,8)               | 10 (24,4)          |         |
| <b>Control Metabólico<sup>a</sup>:</b>   |                         |                    |         |
| <b>Bueno</b>                             | 4 (11,1)                | 10 (27,8)          | 0,837   |
| <b>Malo</b>                              | 7 (19,4)                | 15 (41,7)          |         |
| <b>Insulina Acción Lenta</b>             |                         |                    |         |
| <b>NPH</b>                               | 10 (24,4)               | 21 (51,2)          | 0,167   |
| <b>Análogo</b>                           | 1 (2,4)                 | 9 (22,0)           |         |
| <b>Insulina Acción Corta<sup>b</sup></b> |                         |                    |         |
| <b>Cristalina</b>                        | 8 (21,1)                | 24 (63,2)          | 0,660   |
| <b>Análogo</b>                           | 1 (2,6)                 | 5 (13,2)           |         |

Datos en N (%). a En 36 sujetos b En 38 sujetos

## DISCUSIÓN

Este trabajo fue realizado para conocer las características clínicas y demográficas en relación a la aparición y evolución de los pacientes con DM1. En un número importante de historias clínicas se encontraron vacíos en cuanto a la información requerida.

Se encontró una mayoría, aunque no significativa, de pacientes masculinos con DM1, lo que coincide con estudios realizados en Europa, donde se evidencia mayor número de casos de DM1 en el

sexo masculino<sup>21,22</sup>; sin embargo, se difiere en el grupo de edad, siendo la aparición de DM1 más frecuente en menores de 10 años en nuestro estudio, mientras que Soria y col, en España lo reporta en mayores de 10 años<sup>21</sup>. En algunos estudios se aprecia que la tasa de incidencia de DM1 aumenta con la edad en ambos sexos, pero recientemente se ha observado que esta incidencia también ha aumentado entre niños de 1-4 años<sup>23,24</sup>. Así también lo describen los registros en Europa donde sugieren que las tasas de incidencia recientes de DM1 fueron más altas en el grupo de edad más joven (0-4 años)<sup>25-27</sup>. Este fenómeno podría inter-

pretarse como un cambio hacia una menor edad de inicio de la DM1 en personas predisuestas<sup>28</sup>.

El estudio del grupo EURODIAB informó sobre la frecuencia y severidad de la CAD en la presentación de la DM1 en 24 centros de Europa que incluía 1.260 niños al momento del diagnóstico; la poliuria fue el síntoma más común (96%), seguido por la pérdida de peso (61%) y la fatiga (52%)<sup>29</sup>. La duración de los síntomas fue de menos de 2 semanas en el 25% de los niños, más común en niños menores de 5 años de edad, lo que sugiere que los esfuerzos para educar a la población sobre los síntomas clásicos de DM1 podrían mejorar el diagnóstico precoz y reducir la gravedad de la presentación de la cetoacidosis. Se informó de una fuerte correlación inversa entre la tasa de DM1 y la proporción de jóvenes recién diagnosticados que presentan CAD, de manera que en los centros con más pacientes con DM1, los niños fueron más propensos a ser diagnosticados antes del desarrollo de esta grave complicación<sup>30</sup>. En nuestro estudio hubo una ligera mayor frecuencia de presentación de la DM1 con hiperglucemia (52,4%), aunque el número de casos con CAD fue importante (47,6%), lo que refleja que todavía falta información en la comunidad sobre la enfermedad, sus síntomas y la necesidad de un diagnóstico temprano, antes de llegar a la CAD.

El 16,1% de nuestros pacientes presentaron preHTA e HTA al ingreso a la consulta, y durante la evolución aumentó al 25,5%. La hipertensión arterial tiene un mayor impacto sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos que en los no diabéticos<sup>31</sup> y por tanto, controlar la presión arterial es eficaz en la disminución de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en la diabetes. En niños y adolescentes se recomienda mantener cifras tensiionales por debajo del percentil 90 en tablas de acuerdo a edad y sexo, y <130/80 mmHg en los adultos<sup>25,26</sup>.

En el Consenso del 2009 de la Sociedad Internacional de Niños y Adolescente Diabéticos (ISPAD), describen que la dislipoproteinemia se asocia con microalbuminuria y desarrollo de retinopatía (DCCT/EDIC)<sup>25-27</sup>; se incluyen la elevación de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos para favorecer el desarrollo de mi-

croalbuminuria, así como un mayor tamaño de las partículas LDL y apoproteína B en los varones<sup>25</sup>. En este grupo de pacientes con DM1, más del 50% presentaron algún tipo de dislipidemia.

Se observó en nuestro estudio que el 66,2% de los pacientes con DM1 presentaron mal control metabólico, con HbA1c de  $9,78 \pm 3,18$  y glucemia de  $243,21 \pm 101,87$  mg/dL en promedio. Este mal control se mostró en ambos sexos y grupos de edad, más evidente en los adolescentes. Se observó una alta frecuencia de mal control metabólico en otros estudios, como lo describe Paris y col<sup>10</sup>, en adolescentes europeos, donde el 70% estaban en mal control metabólico. Briceño y col<sup>11</sup> en estudio realizado en nuestro país, en la clínica de diabetes del Hospital J.M. de los Ríos, describe que están en mal control metabólico el 77,2% de los 253 pacientes con DM1; igualmente se encontró alto porcentaje de pacientes en mal control en otros estudios<sup>26</sup>. El control de la glucemia y la HbA1c son la clave para una adecuada evolución de la diabetes, por lo que se debe insistir en la aplicación de estrategias adecuadas para mejorar este control. En el DCCT, el valor medio de HbA1c de los adolescentes frente a los adultos fue de 1 a 2% mayor en ambos grupos, tanto en el tratamiento intensivo como los tratados de forma convencional. A pesar de esto, los índices de hipoglucemia fueron mayores en los adolescentes que en los adultos<sup>30</sup>. Más recientemente, los estudios publicados desde el DCCT han demostrado que los niveles medios de HbA1c se han mantenido más altos que las metas, así, el estudio Hvidore, refiere un valor medio de HbA1c de 8,6% en más de 2000 jóvenes con DM1 en el mundo<sup>31</sup>. Asimismo, los datos a partir del estudio SEARCH muestran una HbA1c media de 8,2% en los jóvenes con DM1 y un 17% de los mismos tienen un promedio de HbA1c de 9.5% o más<sup>32</sup>.

Varios factores se han propuesto para explicar el porqué del peor control glucémico en los jóvenes que en adultos, donde se incluyen resistencia a la insulina en la pubertad, debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, a la acción de la hormona de crecimiento, y a los desórdenes alimentarios y/o terapéuticos propios de la edad,

miedo a la hipoglucemia (especialmente en los jóvenes con hipoglucemia asintomática) y la incapacidad para comunicarse efectivamente con los médicos; en lo psicológico influye la rebeldía de la adolescencia, el estado socio económico, entre otros<sup>22</sup>. Además se debe tomar en cuenta que la pubertad es un periodo de intensos cambios hormonales y metabólicos, que tienen un papel preponderante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas<sup>33</sup>.

Se observó mayor frecuencia de pacientes en mal control metabólico en los que usaban insulina NPH y cristalina que entre los pacientes que usaron análogos de insulina, de una manera significativa, sin embargo no se puede descartar la posible intervención de otros factores como nivel económico y educativo; esto también fue demostrado en otros estudios<sup>22,31</sup>, donde se evidencia que el uso de análogos de insulina por los pacientes con DM1 mejora el control metabólico, tomando en cuenta que su uso es más fácil para ellos. De igual manera, el uso de bomba de insulina, también muestra mejor control metabólico, aunque esta se prefiere en adolescentes mayores para evitar hipoglucemias<sup>34-36</sup>.

El uso de análogos de insulinas de acción lenta tipo glargina o detemir probablemente mejoran el control metabólico, entre otras causas, debido a su uso en una sola dosis diaria, lo que genera mayor aceptación. Por su estabilidad estas insulinas disminuyen los riesgos de hipoglucemia sobre todo nocturna, a diferencia de la inyección vespertina de NPH que tiene su máximo efecto en las primeras horas de la madrugada, cuando aún no ha comenzado el fenómeno del amanecer, siendo causa frecuente de hipoglucemia nocturna. Los análogos de insulina ultrarrápida tienen beneficios que se traducen en mejor calidad de vida, disminución de las hipoglucemias y de la HbA1c, pueden usarse inmediatamente después de las comidas e inducen menos reacciones inmunológicas, transformándose en una opción segura de tratamiento<sup>37</sup>.

El grupo de 10 a 19 años fue el más afectado al determinar los pacientes que habían sufrido al menos un episodio de CAD y de hipoglucemias, sin embargo en el grupo de 1-10 años, se observa

un mayor número de episodios, ya que un paciente pudo presentar varias veces CAD o hipoglucemia, lo cual está relacionado con el mal control metabólico, y el sexo masculino. No hubo relación significativa de presentación de CAD con el uso de algún tipo de insulina específica, pero se observó que los episodios de hipoglucemia se presentaron en 26 casos que usaban insulina NPH y 24 cristalina, mientras que hubo un solo episodio con los análogos de acción lenta, y ninguno con análogos de acción rápida, lo que mostró asociación significativa ( $p=0,02$  y  $p=0,007$ , respectivamente). De acuerdo con nuestros hallazgos, Danne y col, describen menos hipoglucemias con el uso de análogos de insulina<sup>31</sup>.

El 26,8% de nuestros pacientes presentaron complicaciones crónicas, las cuales se observaron con más frecuencia en el grupo >19 años ( $p=0,003$ ), en el sexo masculino (no significativo), en quienes tenían más de 5 años de diagnóstico de la DM1 ( $p=0,0001$ ) y en aquellos con mal control metabólico (no significativo). Varios estudios reportan resultados similares a los nuestros, mostrando complicaciones cuando la enfermedad tiene más de 4 años de duración y los pacientes son postpuberales<sup>32,38</sup>. Se refiere que en un seguimiento de pacientes con DM1, un mal control de HbA1c durante los primeros 5 años, fueron determinantes para el desarrollo futuro de nefropatía y retinopatía. Se describe durante un seguimiento de 12 años, que la edad de aparición de la DM1 en menores de 5 años influye significativamente en el desarrollo de retinopatía, en comparación con inicio de la enfermedad en mayores de 5 años<sup>39</sup>.

Se ha demostrado de manera concluyente que el control intensivo de la glucemia mejora los resultados vasculares en DM1. Los beneficios de la terapia intensiva en el grupo de adolescentes participantes en el DCCT, persistieron durante el seguimiento, reportado en el estudio EDIC; así, el grupo previamente en control intensivo tuvo 74% menos retinopatía, 48% menos microalbuminuria y 85% menos macroalbuminuria<sup>28,40</sup>. Es posible que pacientes de nuestro estudio, actualmente en buen control, presenten complicaciones crónicas, si no fueron bien controlados al inicio de la enfermedad, lo que pudiera explicar la asociación no significativa entre las complicaciones y el control

metabólico.

En Venezuela existen pocos estudios en pacientes con DM1, entre ellos los de Gunczler y col. quienes mostraron que el mal control metabólico afecta la velocidad de crecimiento y la talla final<sup>41</sup>; también encontraron una masa ósea baja a nivel lumbar en estos pacientes, con disminución de los marcadores de formación ósea<sup>42</sup>. Al evaluar la función cardiovascular y niveles de lipoproteínas en niños y adolescentes portadores de DM1 encontraron que no existe alteración de la función y la masa cardiovascular en los primeros años posterior al diagnóstico, pero la dislipidemia está presente en estadios iniciales de la enfermedad<sup>43</sup>.

Se recomienda mejorar el seguimiento médico principalmente en el primer año del diagnóstico, ya que fue donde se presentó el mayor número de complicaciones agudas, ajustando el periodo entre las consultas, inclusive con evaluaciones mensuales; de igual manera insistir en evaluaciones continuas a lo largo de la evolución de estos pacientes para prevenir y diagnosticar precozmente complicaciones crónicas. Se debe mejorar el registro en las historias clínicas de los datos tanto clínicos como paraclínicos, probablemente a través de la implementación de un formato de revisión anual del paciente diabético.

Se concluye que en nuestros pacientes con DM1, la forma más frecuente de debut fue la hiperglucemia y eran menores de 10 años de edad. Existe un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico que obliga a revisar las estrategias de educación diabetológica, las cuales deberían incluir un equipo multidisciplinario de apoyo y educación donde participen activamente tanto los educadores de diabetes, nutricionistas, psicólogos o psiquiatras infantiles, médicos residentes y especialistas que mejoren la relación médico-paciente y que esto se traduzca en mejoría de las herramientas y estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento. Las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en mayores de 19 años y con más de 5 años de evolución. El uso de análogos de insulina se asocia con mejor control metabólico y menor frecuencia de hipoglucemias en comparación con insulina NPH y cristalina. El registro de

datos en las historias clínicas es deficiente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zighelboin I, Guariglia D. Diabetes. En Clínica Obstétrica. 1era ed. Editorial Disinlimed; Caracas. 2001. Pág. 599-607.
2. McGill J. Diabetes Mellitus tipo 1. En The Washington Manual. Endocrinology. 2da ed. Universidad Washington 2009. Pág. 238-244.
3. Castaño L, Bilbao J, Calvo B. Enfermedad endocrina y auto inmunidad. En Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Mc Graw-Hill 2002. Pág. 97-117.
4. Karvonen M, Vilkk-Kajander M. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diamond Project Group. Diabetes Care 2000;23:1516-1526.
5. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V; RIDI Study Group. Diabetes incidence in 0 to 14 years age-group in Italy: a 10-year prospective study. Diabetes Care 2004; 27:2790-2796.
6. Dabelea, D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet 2009; 373: 1999-2000.
7. Soltész G. La Diabetes en niños: Tendencias Cambiantes dentro de una epidemia emergente. Diabetes Voice 2007; 52. Número especial.
8. Revisión de Estrategias de Cooperación con los países, OMS, OPS, y MPPS (2007-2010) Disponible en: [www.who.int/countryfocus/cooperation\\_strategy/ccs\\_ven\\_es.pdf](http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_ven_es.pdf). Accesado en Octubre 2012.
9. Merino G. Aspectos epidemiológicos e inmunogenéticos de la Diabetes tipo 1 en niños mestizos venezolanos. Endocrinol Ped. Hosp "JM de los Rios" 1990. Arch Hosp Vargas 1998;40:207-208.
10. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, Petitti D, Rodriguez B, Anderson AM, Schwartz ID, Standiford DA, Pihoker C. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. J Pediatr 2009;155:183-189.
11. Briceño Y, Paoli M, Maulino N, Gaffaro de Valera L, Marcano H, Pérez M. Dislipidemia y disfunción tiroidea en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1: Relación con el control metabólico e índice de masa corporal. Rev Venez Endocrinol Metab 2009;3:23-28.

12. Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatr Diabetes* 2003;4:143-150.
13. Ryan C, Gurtunca N, Becker D. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1705-1733.
14. Rubio O, Argente J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: Complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:282-289.
15. Briceño Y, Maulino N, Gaffaro de Valera L, Marcano H, Pérez M, Paoli-Valeri M. Prevalencia de complicaciones microvasculares en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: Asociación con control metabólico, edad y duración de la enfermedad. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:152-161.
16. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
17. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, Venezuela: Fundacredesa; 1991.
18. Organización Mundial de La Salud. OMS. Obesidad y Sobrepeso. Año 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>. Accesado en Enero 2013.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37: Suppl 1:S14-80.
20. Méndez Castellano H, Bosch V, López M. Tablas de Triglicéridos y Colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. Fundacredesa. Proyecto Venezuela. 1993.
21. Soria J, Garagorri JM, Rodríguez M, Rodríguez G, Larrad L, Elizalde M. Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:112-116.
22. Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, Laimbacher J, Mullis PE, Torresani T, BIASON-LAUBER A, Molinari L. Epidemiology of type I diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001; 44: 286-289.
23. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-866.
24. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamäki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E. Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 1999;42:655-660.
25. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10:195-203.
26. Abregu A, Carrizo T, Prado M, Velarde M, Diaz E, Perez R, Fonio M, Bazan M. Factores de riesgo cardiovascular en niños con diabetes tipo 1 y su relación con el control de la glucemia. *Medicina* 2005;65:385-389.
27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1994;125:177-188.
28. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood onset type 1 diabetes in France 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-862.
29. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000;355:873-876.
30. Stamler JI, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
31. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Søvik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J; Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-1347.
32. Petitti D, Klingensmith G, Bell R, Andrews J, Dabelea D, Imperatore G, Santica M, Pihoker C, Standiford D, Waitzfelder B, Mayer-Davis E. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009;155:668-672.

33. Chase HP. Understanding diabetes. 11th edition. Denver (CO): Paros Press; 2006.
34. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans M, Hammond P, Kerr D, Shaw J, Pickup J, Amiel S. Insulin Pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia. *Diabetes Care* 2011;34:2023-2025.
35. Maahs DM, Horton LA, Chase HP. The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:S59-65.
36. Chase H. Understanding insulin pumps and continuous glucose monitors. 1st ed. Denver (CO): The children's Diabetes Foundation at Denver 2010.
37. Eyzaguirre F, Codner E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Rev Méd Chile* 2006;134:239-250
38. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chang AK, Hing SJ, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224-1229.
39. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:955-962.
40. DCCT/EDIC Study Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
41. Gunczler P, Lanes R, Esáa S, Paoli M. Effect of glycem control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:569-575.
42. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martinis R, Esáa S, Colmenares V, Weisinger JR. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent Diabetes Mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:413-419.
43. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:181-186.

# CASO CLÍNICO

## NESIDIOBLASTOSIS EN ADOLESCENTES: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Jenny De Jesús<sup>1</sup>, Liliana Fung<sup>1</sup>, Franklin Garcia<sup>2</sup>, Marina Núñez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario de Caracas. <sup>2</sup>Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "D", Servicio de Cirugía IV. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 48-53

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir la presentación de un caso clínico de nesidioblastosis en una paciente adolescente.

**Caso clínico:** Adolescente femenina de 14 años de edad, con inicio de enfermedad actual en Febrero/2013, caracterizada por cefalea de moderada intensidad, concomitantemente diaforesis y mareos; en Marzo/2013 presenta movimientos tónico-clónicos generalizados, retroversión ocular con pérdida del estado de conciencia (en 2 oportunidades), es trasladada a centro médico donde evidencian glucemia en 48 mg/dl y 40 mg/dl respectivamente, colocan solución dextrosa con mejoría. Estudios complementarios revelan: hipoglucemia en ayunas: glucemia 40 mg/dl, para un valor de insulina de 46,7  $\mu$ UI/ml; es ingresada realizándose prueba de ayuno de 72 horas, a las 10 horas del inicio de la misma se evidencia triada de Whipple, y las muestras confirmaron hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno; se realizan estudios de localización sin evidencia de lesión. El 24/07/13 se realiza laparotomía abierta. Biopsia post-operatoria reportó: hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans. En su post-operatorio tardío presenta síntomas de hipoglucemia. Se sugiere completar la cirugía, se inicia manejo farmacológico con Verapamilo a dosis de 40 mg cada 8 horas, con respuesta satisfactoria.

**Conclusión:** La nesidioblastosis en una causa rara de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en el adulto, sin casos reportados en adolescentes, clínicamente es indistinguible del insulinoma; bioquímicamente es necesario documentar la hipoglucemia hiperinsulinémica mediante una prueba de ayuno de 72 horas, los estudios de extensión no aportan datos específicos, el tratamiento de elección es la cirugía, el tratamiento médico está reservado principalmente para casos con alto riesgo quirúrgico y recidivas.

**Palabras clave:** nesidioblastosis, hipoglucemia, hiperinsulinismo, triada de Whipple, pancreatomectomía.

### ABSTRACT:

**Objectives:** To describe a clinical case of nesidioblastosis in a teenage patient.

**Clinical case:** This is a fourteen-year-old female teenage patient, with current illness starting on February/2013 characterized by headache of moderate intensity, concomitantly diaphoresis and dizziness. In March/2013 she presents generalized tonic-clonic movements, ocular retroversion with loss of consciousness (2 opportunities) and is referred to a medical center where they find a glycemia of 48 mg/dl and 40 mg/dl respectively, improving with glucose solution. Since complementary studies revealed fasting hypoglycemia: glycemia 40 mg/dl for insulin value 46.7  $\mu$ UI/ml, the patient is hospitalized for a 72 hours fasting test, and at 10 hours from the start, a Whipple triad is evidenced, and blood tests confirmed hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. Localization studies are performed with no evidence of a lesion. On 07/24/2013 an open laparotomy is carried out. Postoperative biopsy reported: Langerhans islet cell hyperplasia. During late postoperative period, hypoglycemic symptoms reappear. It is suggested to complete surgery and pharmacological management with Verapamil at 40 mg every 8 hours is started, with a satisfactory response.

**Conclusion:** Nesidioblastosis is a rare cause of hypoglycemia by endogenous hyperinsulinism in adults, with no case reports in teenagers. It is clinically indistinguishable from insulinoma and it is necessary to biochemically demonstrate hyperinsulinemic hypoglycemia with a 72 hour fasting test. Imaging studies don't provide specific data. Surgical treatment is first choice and pharmacological treatment is reserved mainly for high-risk surgical patients and recurrence.

**Key words:** nesidioblastosis, hypoglycemia, hyperinsulinism, Whipple triad, pancreatomectomy.

---

Artículo recibido en: Septiembre 2014. Aceptado para publicación en: Enero 2015.

Dirigir correspondencia a: Liliana Fung; Email: lilianafung@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia hiperinsulinémica endógena (HHE) puede ser causada por tumores sólidos del páncreas que secretan excesiva cantidad de insulina, conocidos como insulinomas, menos comúnmente por una hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans, conocida como nesidioblastosis<sup>1</sup> y rara vez por tumores secretores de factor de crecimiento insulinoide tipo 2 (IGF-2) tales como mielomas, linfomas y leucemias<sup>2</sup>. La nesidioblastosis fue inicialmente reportada por George F Laidlaw en 1938<sup>3</sup>.

La HHE es un desorden del páncreas endocrino que se observa en recién nacidos y adultos. En adultos es comúnmente causado por un tumor solitario productor de insulina (insulinoma) y rara vez por una nesidioblastosis<sup>2</sup>. La incidencia de nesidioblastosis en el adulto se desconoce, pero generalmente es baja (menos del 10% de las causas de hipoglucemia orgánica). Desde el primer reporte de casos de nesidioblastosis en adultos en 1975, se han descrito menos de 100 pacientes<sup>4</sup>; la incidencia en niños se estima en 0.5 casos/año, sin diferencia entre sexos<sup>5</sup>; para el momento de la presentación de este caso no existen datos reportados en la literatura de nesidioblastosis en adolescentes.

Etiopatogénicamente los cambios del aspecto de las células  $\beta$  en el adulto sugieren una disregulación de la función de las células  $\beta$  sin evidencia de un proceso neoplásico, algunos autores sugieren un componente genético en respuesta a los cambios hormonales y metabólicos secundarios a una pérdida de peso posterior a una cirugía bariátrica<sup>6</sup>. También se han relacionado a la expresión de algunos genes tales como ABCC8 (SUR 1), KCNJ11 (Kir6.2), GCK, GLUD1 en recién nacidos y a mutaciones puntuales de los genes del SUR1/Kir6.2 en los adultos<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios de imagen no permiten evidenciar la lesión, siendo negativos los hallazgos en la ecosonografía abdominal, tomografía axial computarizada de abdomen y ecoendoscopia<sup>8</sup>. El tratamiento de la nesidioblastosis es la resección quirúrgica del páncreas, siendo controversial la extensión de la cirugía<sup>9,10</sup>.

## CASO CLÍNICO:

Se trata de paciente adolescente femenina de 14 años de edad, natural y procedente de Caracas, sin antecedentes patológicos conocidos, quien inicia enfermedad actual (EA) en febrero/2013 caracterizada por presentar cefalea de moderada intensidad en región occipital, no irradiada, intermitente, con poca respuesta a los analgésicos comunes; concomitantemente sensación de mareo sin emesis y sudoración en manos. Durante el mes de marzo del 2013 en horas de la madrugada presenta movimientos tónico-clónicos generalizados con retroversión ocular y relajación de esfínteres (en 2 ocasiones) siendo trasladada a centro médico donde evidencian glicemia en 48 mg/dl y 40 mg/dl respectivamente, manejan con solución dextrosa al 10% (100cc) con mejoría clínica, egresa con referencia a neurología y endocrinología. Es evaluada por neurólogo quien indica TAC craneal y electroencefalograma sin evidencia de alteraciones; es evaluada por el servicio de endocrinología quien solicita glicemia basal con valor de 40 mg/dl, decidiéndose su ingreso para realizar prueba de ayuno de 72 horas. Antecedentes personales patológicos: niega antecedentes médicos y quirúrgicos, niega alergia a medicamentos. Antecedentes Gineco-obstetricos: Menarquia 12 años, ciclos: 5/28, eumenorreica, niega sexarquia. Antecedentes Familiares: No contributorios. Examen funcional: Refiere ganancia de peso de aproximadamente 5 kilos en los últimos 3 meses asociado a aumento de la ingesta, refiere sudoración en manos con EA, niega poliuria, polidipsia y polifagia, refiere cefalea, sensación de mareos a predominio nocturno que mejoran con la ingesta de alimentos, movimientos tónico-clónicos generalizados con retroversión ocular y relajación de esfínteres que responden a solución dextrosa en 2 oportunidades, palpitaciones (posterior a los episodios tónico-clónicos). Niega dietas para perder peso, niega estar inconforme con su apariencia física.

Al examen físico de ingreso (25/06/13): SV: PA: 100/60 mmHg, sin variación postural, FC: 78x', FR: 18x', Peso: 52 Kg, Talla: 1,51 m, IMC: 22,8 Kg/m<sup>2</sup>, T: 37°C. Clínicamente estable, afebril, hidratada, eupneica, colaboradora. Piel y faneras: buena coloración de piel y mucosas. Sin acantosis,

ni acrocordones. Ojos: pupilas isocóricas, normorreactivas a la luz. Cuello: móvil, simétrico, tiroides no visible, no palpable. Tórax: simétrico, normoexpansible. Sin cicatrices. Respiratorio: murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares sin adventicios. Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, sin R3 ni R4. Gastrointestinal: plano, blando, no doloroso a la palpación, sin visceromegalias. Abdomen: ruidos hidroaéreos presente, blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias. Extremidades: simétricas, sin deformidades, eutróficas, sin edema. Neurológico: consciente, orientada en los 3 planos, no afasia, no apraxia, no agnosia. Funciones cerebrales generales y específicas y funciones cerebelosas conservadas. Pares craneales indemnes. Fuerza muscular: V/V. ROT: 2/4. Glasgow: 15pts.

Ingresa al servicio de cirugía IV del Hospital Universitario de Caracas el 25/06/13, se realiza prueba de ayuno de 72 horas, a las 10 horas del inicio de la misma se evidencia triada de Whipple, se toman muestras de glucemia, insulina y péptido C, se corrobora hiperinsulinismo endógeno (glucemia: 40 mg/dl, insulina: 46,7  $\mu$ UI/ml y péptido C: 3,21 ng/ml). (Los resultados de laboratorio se resumen en la Tabla 1).

Se realizan estudios de localización ante la sospecha clínica de insulinoma; TAC abdomino-pélvica con doble contraste sin alteraciones, ecoendoscopia sin evidencia de lesiones. El 24/07/13 es llevada a mesa operatoria, se realiza laparotomía abierta, incisión subcostal bilateral, con ecografía intraoperatoria normal, a la palpación bimanual evidencian cabeza de páncreas con aspecto pseudonodular y lesión nodular de 15 mm localizada en borde superior entre cuerpo y cola de páncreas, la cual fue sometida a biopsia extemporánea, lesión sugestiva de malignidad, se decidió realizar pancreatectomía distal del 65% del páncreas y esplenectomía. Biopsia post-operatoria reportó: hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans, núcleo hiper cromático sin atipias, citoplasma claro abundante (Ver Figura 1). En el post-operatorio mediato (48 horas) presenta alza térmica en 39°C y dolor abdominal, se realiza TAC abdominal control que

**Tabla I.** Resultados paraclínicos de la paciente por fecha.

| Parámetro       | Resultado 16/03/13 | Resultado 26/03/13 | Resultado 25/06/13 | Resultado 18/10/13            |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| Hb              | 13.9               |                    | 13                 |                               |
| Hto             | 42.8%              |                    | 40%                |                               |
| GB              | 17400              |                    | 12000              |                               |
| Seg             | 62%                |                    | 65%                |                               |
| Glic basal      | 48 mg/dl           | 75 mg/dl           | 40 mg/dl           | 41mg/dl <sup>a</sup>          |
| Insulina basal  |                    |                    | 46.7 $\mu$ UI/ml   | 25.7 $\mu$ UI/ml <sup>a</sup> |
| Péptido C basal |                    |                    | 3.21 pg/ml         | 3.83 pg/ml <sup>a</sup>       |
| Urea            | 15                 |                    | 13                 |                               |
| Creat           | 0.7                |                    | 0.8                |                               |
| Ácido úrico     | 3.0                |                    |                    |                               |
| Na+             | 138 meq/l          | 146 meq/l          | 136 meq/l          |                               |
| K+              | 4.5 meq/l          | 4.7 meq/l          | 4.0 meq/l          |                               |
| P               |                    | 4.6 meq/l          |                    |                               |
| Cl-             | 102                | 106 meq/l          | 105                |                               |
| Ca+2            | 8.6 mg/dl          | 9.8 mg/dl          |                    |                               |
| PTH             |                    | 15                 |                    |                               |
| TSH             |                    | 2.3                |                    |                               |
| T4I             |                    | 0.82 ng/ml         |                    |                               |
| Anti- TPO       |                    | Neg                |                    |                               |
| TGO             | 18                 |                    | 20                 |                               |
| TGP             | 22                 |                    | 23                 |                               |
| LDH             | 115                |                    | 100                |                               |
| PCR             | 0.7                |                    |                    |                               |

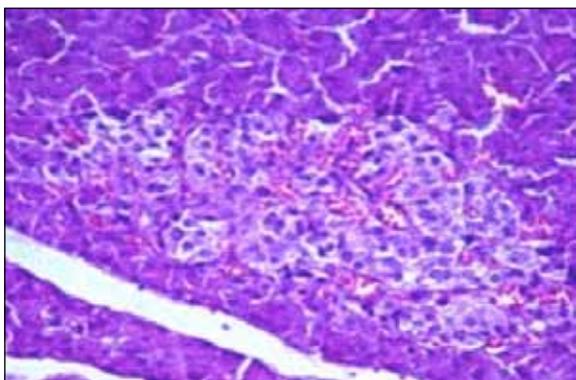
<sup>a</sup>Resultados post-quirúrgicos

reporta colección subaponeurótica en epigastrio de 140cc, cuyo cultivo arrojó *Acinetobacter baumannii*; se indicó tigeciclina por 14 días con mejoría. Egresada en condiciones clínicas estables el 24/08/13. Se mantiene 2 meses asintomática, en Octubre/2013 presenta síntomas hipoglucémicos similares (excepto por la ausencia de episodios convulsivos) asociados a valores de glucemia de 60 mg/dl; se reingresa, en hospitalización se mantiene asintomática, se realizan paraclínicos en ayunas (18/10/2013): Glucemia: 41mg/dl, Insulina > 25,7 $\mu$ UI/ml, Péptido C: 3,83ng/ml; se sugiere completar la cirugía pero familiares rechazan sugerencia. Se inicia tratamiento farmacológico vía oral con verapamilo 40 mg cada 8 horas (ante ausencia en el país de Diazóxido).

La paciente ha evolucionado satisfactoriamente, en control por la consulta externa de endocrinología.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico es difícil



**Fig. 1:** Nótese células  $\beta$  de los islotes pancreáticos agrupadas en islotes, hiperplásicas, con citoplasma claro abundante y núcleo hiper cromático.

diferenciar la nesidioblastosis de un insulinoma, ambas cursan con síntomas de hipoglucemia amenazante para la vida que mejora tras el aporte de glucosa (triada de Whipple)<sup>8</sup>; la hipoglucemia generalmente aparece tras un periodo de ayuno, sin embargo en contraste con los pacientes con insulinoma, también puede aparecer en el período post-prandial; en la paciente se evidenció esta presentación clínica típica, siendo la presentación de síntomas más comunes en la madrugada, cónsono con un periodo de ayuno más prolongado; no se evidencian hipoglucemias post-prandiales, las cuales están más comúnmente descritas en pacientes post cirugía bariátrica. El diagnóstico es histológico y los criterios incluyen: 1.-aumento del tamaño y número de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, 2.-incremento del número de islotes periductales, 3.-núcleo hiper cromático, 4.-abundante citoplasma claro, 5.-exclusión microscópica e inmunohistoquímica de un insulinoma, la biopsia de esta paciente cumple con 3 de los criterios histológicos para definir nesidioblastosis siendo suficiente para el diagnóstico la presencia de al menos 2 de estos criterios en la biopsia.

Algunos autores sugieren un componente genético en la etiología de la nesidioblastosis, como alteración en la expresión de los genes ABCC8 (SUR 1), KCNJ11 (Kir 6.2), GCK, GLUD1

en recién nacidos<sup>7</sup>, y en adultos a mutaciones secundarias a un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o a mutaciones de *novo* de los genes del SUR1 (gen ABCC8) o del canal rectificador de potasio Kir 6.2 (gen KCNJ11)<sup>11</sup>; en aquellos pacientes donde existe la sospecha clínica de un patrón heredo-familiar (al menos un familiar afectado en primer grado) se sugiere el estudio genético con fines de consejería pre-concepcional para las próximas gestaciones; el estudio genético no está aún estandarizado para esta enfermedad, ni disponible en Venezuela, en el caso descrito no existen antecedentes familiares de sospecha para pensar en un componente heredo-familiar, por lo cual no fueron solicitados los estudios genéticos previamente señalados.

Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios de imagen con frecuencia no permiten evidenciar la lesión, siendo negativos los hallazgos en la ecosonografía abdominal, tomografía axial computarizada de abdomen y ecoendoscopia<sup>8</sup> en la nesidioblastosis, a diferencia de los hallazgos de estas pruebas en el insulinoma en las cuales presentan una alta sensibilidad, principalmente en lesiones mayores de 2 cms y localizadas en la cabeza y cuerpo del páncreas, (TAC abdominal con contraste y multicortes con sensibilidad del 95%, ecoendoscopia sensibilidad 99%). En nuestra paciente no fue evidenciada ninguna lesión por estudio de imagen incluyendo ecosonografía intraoperatoria, la cual tiene una sensibilidad del 99% para la detección de lesiones ocupantes de espacio en el páncreas<sup>8</sup>.

Están descritas otras técnicas de imagen para el estudio de la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, tales como: resonancia magnética por imagen, gammagrafía marcada con octreotide, gammagrafía marcada con péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), tomografía por emisión de positrones (PET) con fluoro-18-L-dihidroxifenilalanina (18-F-DOPA), las cuales tienen una muy baja sensibilidad para el diagnóstico de nesidioblastosis siendo usadas como pruebas de segunda línea ante la sospecha diagnóstica de un insulinoma, patología para la cual estos estudios alcanzan una sensibilidad del 50-60%<sup>12</sup>; también se describe la realización del

muestreo venoso simple previa cateterización arterial pancreática (arterias gastroduodenal, hepática propia, esplénica y mesentérica superior) con medición de los niveles de insulina basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posterior a la administración de calcio intraarterial (gluconato de calcio diluido en 5cc de solución fisiológica) a razón de 0,025 meq/Kg, prueba que se basa en la capacidad del calcio de estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas; conociendo la correlación anatómica de la zona irrigada por la arteria, se puede predecir un aumento localizado (insulinoma) o difuso (nesidioblastosis) de la secreción de insulina, una prueba positiva evidenciará un gradiente insulina pre y post-estimulo de 1:2 a 1:4 a los 30-60 minutos respectivamente, o un valor igual o mayor al doble del basal a los 120 minutos; esta prueba en manos expertas alcanza una sensibilidad del 100% con especificidad del 99%<sup>13</sup>, en nuestra paciente no se realizó dicha prueba por limitación de recurso humano (radiólogo intervencionista con experiencia en este procedimiento).

El tratamiento de la nesidioblastosis es la resección quirúrgica del páncreas<sup>9,10</sup>, siendo controversial la extensión de la cirugía; la mayoría de los pacientes son sometidos a una pancreatectomía casi total (resección del 90-95% del páncreas), mientras que otros son tratados con una resección subtotal (60-80% del páncreas)<sup>3</sup>. En vista del hallazgo reportado en la biopsia extemporánea se tomó la conducta de realizar pancreatectomía subtotal distal del 65% de extensión del páncreas, motivo por el que la paciente no fue sometida en un primer tiempo a una resección quirúrgica más extensa. De acuerdo con Witteles y col, el 40% de los pacientes sometidos a una resección pancreática casi total desarrollarán diabetes mellitus insulino-dependiente<sup>14</sup>, mientras que el 45% de los pacientes sometidos a una resección pancreática subtotal (60-80%) ameritarán reintervención quirúrgica en los próximos 5 años por recidivas<sup>15</sup>; en este caso se evidenció recidiva sintomática a los dos meses de la cirugía coincidiendo con lo reportado por Witteles y col<sup>14</sup>.

En el manejo médico de las recidivas está indicado el Diazóxido<sup>15</sup>, un hipotensor derivado

de las benzotiadizinas, que al administrarse vía oral inhibe la liberación de insulina por activación de los canales de potasio sensibles al ATP, lo cual evita su cierre inhibiendo así la secreción de esta hormona<sup>16</sup>, fármaco que ha sido probado con eficacia en varias series de casos<sup>17</sup>, su uso está asociado a retención hídrica, hipotensión, hipertricosis y supresión ósea; también están descritos en el manejo médico otras opciones terapéuticas que incluyen análogos de la somatostatina, glucocorticoides y bloqueantes de los canales de calcio; estas últimas con muy poca experiencia en la literatura, existiendo reportes de casos aislados de su uso para insulinoma, tales como los descritos por Witteles y col<sup>14</sup>, quien refiere 2 casos de nesidioblastosis (pacientes femeninas de 48 y 53 años) en quienes se evidenció recidiva post-operatoria inmediata de síntomas hipoglucémicos posterior a pancreatectomía subtotal del 70%, y se inició manejo terapéutico con bloqueante de los canales de calcio, Verapamilo 80 mg vía oral cada 8 horas, con buena respuesta terapéutica, con un seguimiento de los casos a 15 años, con evidencia de efectividad y ausencia de complicaciones asociadas al uso del mismo; no hay casos reportados en la literatura del uso de este fármaco en adolescentes ni del uso de dosis subterapéuticas como las recibidas en el presente caso (40 mg cada 8 horas); el tratamiento de primera línea con Diazóxido no pudo ser iniciado por la no disponibilidad del mismo en nuestro país, se inició Verapamilo, se decide iniciar dosis menores de las descritas en vista de cifras tensionales en el límite inferior bajo, se observó respuesta clínica satisfactoria para la edad. El tratamiento médico deberá estar acompañado del manejo nutricional con aporte de carbohidratos de absorción lenta distribuidos en 6 comidas diarias para optimizar su eficacia<sup>2</sup>, en este caso se cumplieron las indicaciones nutricionales realizadas en evaluación por nutricionista. Hasta el momento de la presentación de este caso la paciente presenta evolución clínica satisfactoria.

En conclusión, la nesidioblastosis es una causa rara de hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto. La incidencia de nesidioblastosis en el adulto es desconocida pero se estima muy baja

según reporte de series de casos. Los síntomas clínicos se basan en la presencia de la triada de Whipple y son indistinguibles del insulinoma. Los estudios de imágenes no aportan datos específicos, los análisis de laboratorio se basan en la documentación del hiperinsulinismo endógeno. El diagnóstico es histológico, con cambios en la morfología de las células  $\beta$  dadas por la hiperplasia e hipertrofia de las mismas, núcleos hiperocrómicos y citoplasma claro abundante. El tratamiento es quirúrgico, siendo recomendada la pancreatoclectomía casi total por su bajo riesgo de recidiva. El manejo médico se reserva para casos en los que el riesgo quirúrgico es elevado y en recidivas, habiendo poca experiencia en la efectividad de esta conducta.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dravecka I, Laruzova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma* 2014;61:252-256.
2. Babinska A, Jaskiewicz K, Karaszewski B, Tukianski M, Sworzczak K. Nesidioblastosis: a rare cause of hypoglycemia in adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:350-353.
3. Laidlaw GF. Nesidioblastoma the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938;14:125-134.
4. Raffel A, Krausch M, Anlauf M, Wiebel D, Brauns S. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: A diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 2007;141:179-184.
5. Antunes JD, Gefner ME, Lippe BM, Lanau BM. Hypoglycaemia in children: differentiating hyperinsulinaemic from nonhyperinsulinaemic causes. *J Pediatr* 1990;116:990-994.
6. Kloppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008;39:3-8.
7. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009;22:239-245.
8. Qintar M, Sibai F, Taha M. Hypoglycemic due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med* 2012;2:45-47.
9. Then C, Apostolopoulos Y, Seissler J, Lechner A. Refractory Idiopathic Non- Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia in an adult: Case Report and Review of the literature. *J Pancreas* 2013;14:264-268.
10. Gupta A, Patel R, Nagral S. Adult onset Nesidioblastosis Treated by Subtotal Pancreatectomic. *J Pancreas* 2013;14:286-288.
11. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol* 2011;17:137-143.
12. Ferrario C, Stoll D, Boubaker A, Matter M, Yan P, Puder JJ. Diffuse nesidioblastosis with hypoglycemia mimicking an insulinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:2-6.
13. Nakagawa A, Ueno K, Ito M, Okamoto S, Uehara K, et al. Insulin responses to selective arterial calcium infusion under hyperinsulinemic euglycemic glucose clamps: case studies in adults nesidioblastosis and childhood insulinoma. *Endocr J* 2007;54:27-33.
14. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa E, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg* 2001;136:656-663.
15. Godoy J. Nesidioblastosis. Experiencia de 10 años en Hospital Pediátrico de Tegucigalpa. Honduras. *Rev Méd Hondureña* 1994;62:56-61.
16. Casas V, Fernández A, Rodríguez M, González G. Nesidioblastosis focal y difusa. *Med Clin (Barc)* 2002;119:197-9.
17. Arao T, Okada Y, Hirose A, Tanaja Y. A rare case of adult-onset nesidioblastosis treated successfully with diazoxide. *Endocr J* 2006;53:95-100.

## TRATAMIENTO CON CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL PACIENTE OBESO.

Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

*Marcos M. Lima-Martínez<sup>1</sup>, José Zerpa<sup>2</sup>, Yorly Guerrero<sup>2</sup>, Yajaira Zerpa<sup>2</sup>, Mayela Guillén<sup>2</sup>, Jenny Rivera<sup>2</sup>, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).*

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 54-59

### RESUMEN

La incidencia de obesidad ha incrementado en forma significativa, constituyendo en la actualidad un grave problema de salud pública por su asociación frecuente con condiciones médicas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias, que constituyen factores de riesgo cardiovascular. Los resultados de las intervenciones terapéuticas tradicionales (dieta, actividad física y tratamiento farmacológico), no han resultado exitosos en alcanzar y mantener la pérdida de peso, lo cual ha generado, en las últimas décadas, el desarrollo de otras modalidades terapéuticas con mejores tasas de respuesta como la cirugía bariátrica. Se requiere una adecuada selección de los posibles candidatos para cirugía bariátrica y conocimiento del manejo post-operatorio a corto y largo plazo.

**Palabras clave:** Obesidad, tratamiento, cirugía bariátrica.

### ABSTRACT

The incidence of obesity has increased significantly, currently constituting a serious public health problem because of its frequent association with medical conditions such as diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, which are cardiovascular risk factors. The results of traditional therapeutic interventions (diet, physical activity and drug treatment), have not been successful in achieving and maintaining weight loss, which has generated in recent decades the development of other therapeutic modalities with better response rates as bariatric surgery. Proper selection of potential candidates for bariatric surgery and post-operative knowledge of short and long-term management is required.

**Key words:** Obesity, treatment, bariatric surgery.

### INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye una enfermedad crónica caracterizada por acumulación excesiva de grasa en el organismo y se asocia a una amplia gama de alteraciones metabólicas que conllevan a una mayor morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>. La prevalencia de esta patología se ha incrementado de forma significativa en la última década, siendo considerada una epidemia global que afecta sin distinción tanto a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. Actualmente se estima que más de 1,4 billones de adultos tienen sobrepeso y de ellos 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres son obesos, lo cual

constituye un grave problema de salud pública dado su íntima relación con patologías como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, que ya sea de forma individual o en conjunto confieren al individuo un mayor riesgo cardiovascular<sup>2,3</sup>.

La obesidad es heterogénea en su origen, pero al final resulta de un desbalance entre la energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos. En este fenómeno intervienen numerosas biomoléculas en un entramado metabólico que implica no solo al tejido adiposo sino a la generalidad de los tejidos, de tal modo que la obesidad surge cuando el sistema de ajuste

Artículo recibido en: Junio 2014. Aceptado para publicación en: Diciembre 2014.

Dirigir correspondencia a: Marcos M. Lima-Martínez; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

del peso no puede hacer frente a la sobrecarga energética; hecho que destaca la influencia de los hábitos alimentarios y el sedentarismo en la génesis de esta condición<sup>4,5</sup>.

En el abordaje de la obesidad es necesario tener en cuenta la multitud de factores que concurren para el desarrollo de esta enfermedad. De todas las medidas posibles, los cambios en estilos de vida que comprenden una dieta balanceada y equilibrada, así como actividad física regular siguen siendo la piedra angular en la prevención y tratamiento de la obesidad; sin embargo, estas intervenciones no son efectivas en todos los pacientes, lo cual ha generado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas como la cirugía bariátrica, tendientes a lograr una más rápida y efectiva disminución del peso corporal<sup>6</sup>.

El término cirugía bariátrica deriva del griego “baros” que significa peso, y se define como un conjunto de procedimientos quirúrgicos diseñados para lograr una pérdida significativa de peso corporal<sup>3</sup>. Además, esta modalidad terapéutica se asocia con beneficios considerables en comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia y la apnea obstructiva del sueño, por lo que en los últimos años se ha decidido acuñar el término cirugía metabólica a fin de englobar los múltiples beneficios derivados de esta opción terapéutica<sup>3,6,7</sup>.

Por tanto, debido a la elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio y por ser nuestro servicio de Endocrinología un importante centro de referencia en la región occidental del país, surgió la iniciativa de dividirnos por grupos de trabajo con el fin de analizar consensos de sociedades científicas internacionales, ensayos clínicos, meta-análisis, así como revisiones sistemáticas y generales correspondientes a cirugía bariátrica/metabólica, con el objetivo de unificar criterios en nuestra Unidad en cuanto a las indicaciones, contraindicaciones, el manejo pre-operatorio y post-operatorio de los pacientes, así como los diferentes procedimientos disponibles, manteniéndonos cónsonos con la realidad de nuestro medio y de nuestra institución.

## **BENEFICIOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

La pérdida de peso constituye el objetivo primario de los procedimientos de cirugía bariátrica. En un meta-análisis de 136 estudios que incluyó un total de 22.094 pacientes, la pérdida de peso promedio fue de 70,1% y 61,6% posterior al procedimiento de derivación biliopancreática y bypass gástrico respectivamente<sup>8</sup>. Además, en el año 2006 el estudio sueco de sujetos obesos demostró una reducción significativa de la mortalidad al cabo de 10 años en pacientes operados en comparación con aquellos tratados de forma convencional<sup>9</sup>. De igual forma, en el estado de Washington se encontró una mortalidad a 15 años de 11,3% en sujetos sometidos a cirugía bariátrica y de 16,3% en sujetos obesos no operados<sup>10</sup>. Un hallazgo común en ambos estudios fue una mortalidad perioperatoria relativamente baja.

Las comorbilidades asociadas a la obesidad también presentan una mejoría importante posterior a la cirugía. En el estudio sueco de sujetos obesos se observó una reducción significativa en la incidencia de hipertrigliceridemia de 27% a 17% después de 10 años<sup>9</sup>. Asimismo, la incidencia de diabetes mellitus se redujo de 24% a 7% en el mismo período de tiempo<sup>9</sup>. Más aún, en sujetos obesos que ya presentan diabetes mellitus tipo 2 se ha observado una alta tasa de remisión de la enfermedad, lo cual sugiere que el tratamiento quirúrgico representa una opción válida y efectiva a largo plazo en este grupo de pacientes<sup>8,11,12</sup>.

Por su parte, el efecto de la cirugía bariátrica en la hipertensión arterial es complejo y a menudo controversial, ya que se ha descrito una reducción de las cifras tensionales a los 5 años del procedimiento con un aumento a los 10 años probablemente asociado en algunos pacientes a la nueva ganancia de peso observada con los procedimientos restrictivos de cirugía bariátrica<sup>9</sup>.

## **INDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 60 años

que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios<sup>13</sup>:

1. Índice de masa corporal (IMC)  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>.
2. IMC entre 35-40 Kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades susceptibles a mejorar con la intervención quirúrgica, tales como desórdenes metabólicos, enfermedades cardiorrespiratorias, patologías articulares y alteraciones psicosociales.
3. Debe considerarse en pacientes que no logran perder peso o mantener una pérdida de peso significativa a largo plazo a pesar del uso de tratamiento convencional (cambios en estilos de vida y/o tratamiento farmacológico).

En adolescentes la cirugía bariátrica debe ser considerada si el paciente cumple con los siguientes criterios<sup>13</sup>:

1. IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup> (o por encima del percentil 97 para su edad) y al menos una comorbilidad.
2. Presenta una adecuada maduración esquelética y desarrollo puberal.
3. Muestra compromiso y responsabilidad en la evaluación psicológica antes de la cirugía.
4. Está dispuesto a participar en programas de seguimiento multi-disciplinarios después de la cirugía.
5. Tiene acceso a un centro especializado que cuente con un equipo multidisciplinario con entrenamiento en este tipo de cirugías y en este grupo etario.

En personas de edad avanzada (>60 años) la cirugía bariátrica tiene como objetivo primario mejorar la calidad de vida, y solo debe ser considerada si el beneficio de la misma excede los riesgos potenciales inherentes tanto al acto quirúrgico como a la edad del paciente<sup>13,14</sup>.

### CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica está contraindicada en las

siguientes situaciones<sup>13</sup>:

1. Ausencia de un período identificable de tratamiento médico.
2. Pacientes que no están dispuestos a participar en un seguimiento médico prolongado.
3. Sujetos con desórdenes psiquiátricos tales como depresión severa y trastornos de personalidad y/o trastornos de la conducta alimentaria
4. Abuso de alcohol y/o drogadicción.
5. Pacientes con enfermedades graves que amenazan la vida a corto plazo.

### TIPOS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

La cirugía bariátrica comprende procedimientos restrictivos y malabsortivos. Hay cuatro tipos de procedimientos generalmente usados: a) Banda gástrica ajustable, b) Bypass gástrico en Y de Roux, c) Gastrectomía vertical en banda y d) Derivación bilio-pancreática (fig. 1). Cada uno de estos procedimientos, a su vez, puede ser realizado mediante laparoscopia o a cielo abierto<sup>15</sup>.

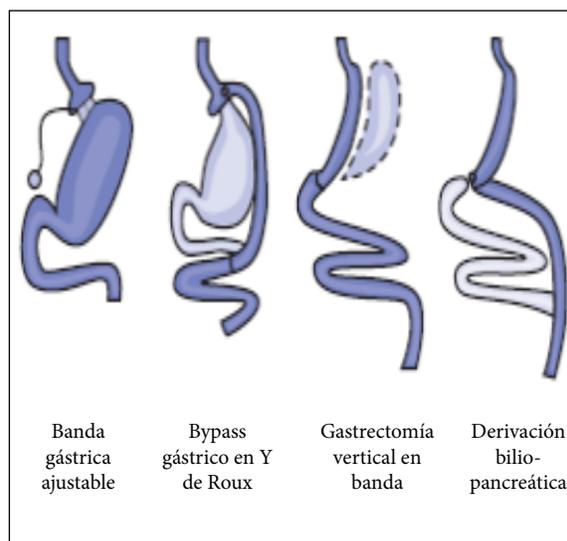


Fig. 1: Diagrama de opciones quirúrgicas. Walter Pories. Tomado de referencia 15.

## SELECCIÓN DEL PACIENTE Y DEL TIPO DE PROCEDIMIENTO

La selección del paciente debe estar basada en los criterios anteriormente señalados. En cuanto al tipo de procedimiento a elegir, dependerá de los objetivos individualizados de la terapia (control de peso y/o control metabólico, experiencia del cirujano, preferencias del paciente y estratificación del riesgo).

## MANEJO PRE-OPERATORIO DE PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA<sup>16</sup>

- Historia clínica y examen físico: comorbilidades relacionadas con obesidad, peso, IMC.
- Laboratorio de rutina: glucosa en ayunas, lípidos, función hepática y renal, orina.
- Screening de nutrientes: estudios de hierro, vitamina B12, ácido fólico y 25(OH) vitamina D (vitaminas A y E opcionales). Considerar pruebas más extensas en pacientes sometidos a procedimientos malabsortivos, basados en síntomas y riesgos.
- Evaluación cardiopulmonar con screening para apnea del sueño (electrocardiograma -ECG), radiografía de tórax, ecocardiografía si se sospecha enfermedad cardíaca o hipertensión pulmonar, evaluación de trombosis venosa profunda si está clínicamente indicado.
- Evaluación gastrointestinal: screening para H. pylori en áreas de alta prevalencia, evaluación de vesícula biliar y endoscopia digestiva superior si está clínicamente indicado.
- Evaluación endocrinológica: HbA1c en pacientes diabéticos, TSH en presencia de síntomas o aumento del riesgo de enfermedad

tiroidea, andrógenos en la mujer si se sospecha de síndrome de ovario poliquístico (testosterona total y biodisponible, DHEA-Sulfatada y androstenediona), screening para síndrome de Cushing en caso de sospecha (prueba rápida de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche, cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol salival 11 pm).

- Evaluación clínica nutricional
- Evaluación psicológica
- Documentar la necesidad médica de realizar la cirugía bariátrica
- Consentimiento informado
- Mantener los esfuerzos tendientes a perder peso durante el pre-operatorio
- Optimizar control glucémico<sup>16</sup>

## MANEJO POST-OPERATORIO

### I. POST-OPERATORIO INMEDIATO

Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados durante las primeras 24 horas para vigilar la aparición de potenciales complicaciones, cuidando de mantener un estado de hidratación adecuado, indicar profilaxis para trombosis venosa profunda, realizar toilet pulmonar, evaluar el control glucídico y electrolítico.

Un programa de alimentación basado en líquidos bajos en azúcares puede, usualmente ser iniciado dentro de las 24 horas de cualquiera de los tipos de procedimientos quirúrgicos. La progresión de alimentos en el post-operatorio debe estar basada en el tipo de intervención realizada (Tabla 1)<sup>17</sup>.

**Tabla 1. Progresión en la textura de alimentos en el post-operatorio de cirugía bariátrica**

| Progresión Textura | AGB           | SG            | RYGB          |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| Líquidos           | 1 – 2 semanas | 1 – 2 semanas | 1 – 2 semanas |
| Purés              | 2 – 4 semanas | 2 – 4 semanas | 2 – 4 semanas |
| Sólidos blandos    | 3 – 4 semanas | 4 – 6 semanas | 4 – 6 semanas |
| Sólidos normales   | 4 – 5 semanas | 6 – 8 semanas | 6 – 8 semanas |

AGB: Banda gástrica ajustable; SG: Gastrectomía en manga; RYGB: Bypass gástrico en Y de Roux. Tomado de la Referencia 17

## II. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben ser seguidos a lo largo de su vida, teniendo en cuenta algunas consideraciones especiales, tales como: evaluación del progreso en la pérdida de peso, ajuste de dosis de medicamentos, educación nutricional para mantener hábitos de vida saludables, incentivar la adherencia a la actividad física, evaluar la

necesidad de grupos de apoyo y la necesidad eventual de realizar cirugía estética<sup>15</sup>.

Por último, los pacientes deben recibir suplementos de vitaminas y minerales y los niveles séricos de estos elementos deben ser investigados periódicamente a lo largo de todo el seguimiento, así como también evaluación periódica de la masa ósea y de la composición corporal (Tabla 2)<sup>15</sup>.

**Tabla 2. Esquema monitoreo bioquímico en el seguimiento de pacientes post- cirugía bariátrica**

|                  | Pre | 1 mes | 3 m | 6 m | 12 m | 18 m | 24 m | Anual |
|------------------|-----|-------|-----|-----|------|------|------|-------|
| Hematología      | X   | X     | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| TGO/TGP          | X   | X     | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Glucemia         | X   | X     | x   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Creatinina       | X   | X     | x   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Electrolitos     | X   | X     | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Hierro/Ferritina | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| Vitamina B 12    | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| Ácido fólico     | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| Calcio           | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| PTH              | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| 25- (OH) Vit D   | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| Albúmina         | X   |       |     | X   | X    | X    | X    | X     |
| Vitamina A       | X   |       |     |     |      |      | *    | *     |
| Zinc             | X   |       |     |     | *    |      | *    | *     |
| DMO/CC           | X   |       |     |     | X    |      | X    | X     |
| Vitamina B1      | X   |       | *   | *   | *    | *    | *    | *     |

DMO: Densitometría ósea / CC: Composición Corporal. \* Opcionales según necesidad

La frecuencia del seguimiento dependerá del procedimiento bariátrico realizado y de la severidad de las comorbilidades. Un monitoreo metabólico y nutricional estricto es mandatorio después de todos estos procedimientos ya que la pérdida de la anatomía normal del sistema digestivo compromete la superficie de absorción de varios micronutrientes poniendo al paciente en riesgo de desarrollar complicaciones médicas a largo plazo.

### Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Roald Gómez, Lilia Uzcátegui, Isabel Benítez, Marly Vielma, Sonia Araujo,

Yajaira Briceño, Marjorie Villalobos, Maracelly Mederico, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Jueida Askhul, Yorgi Rincón, Magda Luna, Víctor Gil, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
2. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. September 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
3. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement

- for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:628-642.
4. Flatt J. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Ann Rev Nutr* 1991;11:355-373.
  5. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-597.
  6. Kral JG, Näslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:574-583.
  7. Rubino F, R'bib SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:102-109.
  8. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-1737.
  9. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H, Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693.
  10. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004;199:543-551.
  11. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-1576.
  12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-1585.
  13. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finan N, Greve JWM, Horber F, Mathus-Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:569-577.
  14. Patterson EJ, Urbach DR, Swanström LL. A comparison of diet and exercise therapy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity: a decision analysis model. *J Am Coll Surg* 2003;196:379-384.
  15. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4823-4843.
  16. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Bariatric Surgery Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract* 2013;19:337-372.
  17. Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The bariatric surgery patient. Nutrition considerations. *Australian Family Physician* 2013;42:547-552.

# Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

## PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

**Primera página:** *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. **Resumen:** Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

**Revisión bibliográfica:** Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

**Artículo original:** **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados. Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos. **Resultados:** No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. **Discusión y conclusiones:** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos.

### **Referencias Bibliográficas.**

**Caso clínico:** **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imaginología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

**Cartas al editor:** Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

**Elaboración de Tablas:** Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. Se elaboran en blanco y negro y NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

**Ilustraciones (figuras):** Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, si son descargadas de internet deben tener un resolución mayor a 300 dpp o dpi.

**Abreviaturas y símbolos:** La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren.

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

**Referencias bibliográficas:** éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035.

**Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc:** Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

**Libros de autores individuales:** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

**Informes y documentos completos sin autor:** National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: [rvdeme@gmail.com](mailto:rvdeme@gmail.com). El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la planilla en relación con: Conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

## PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusaró recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo.

Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

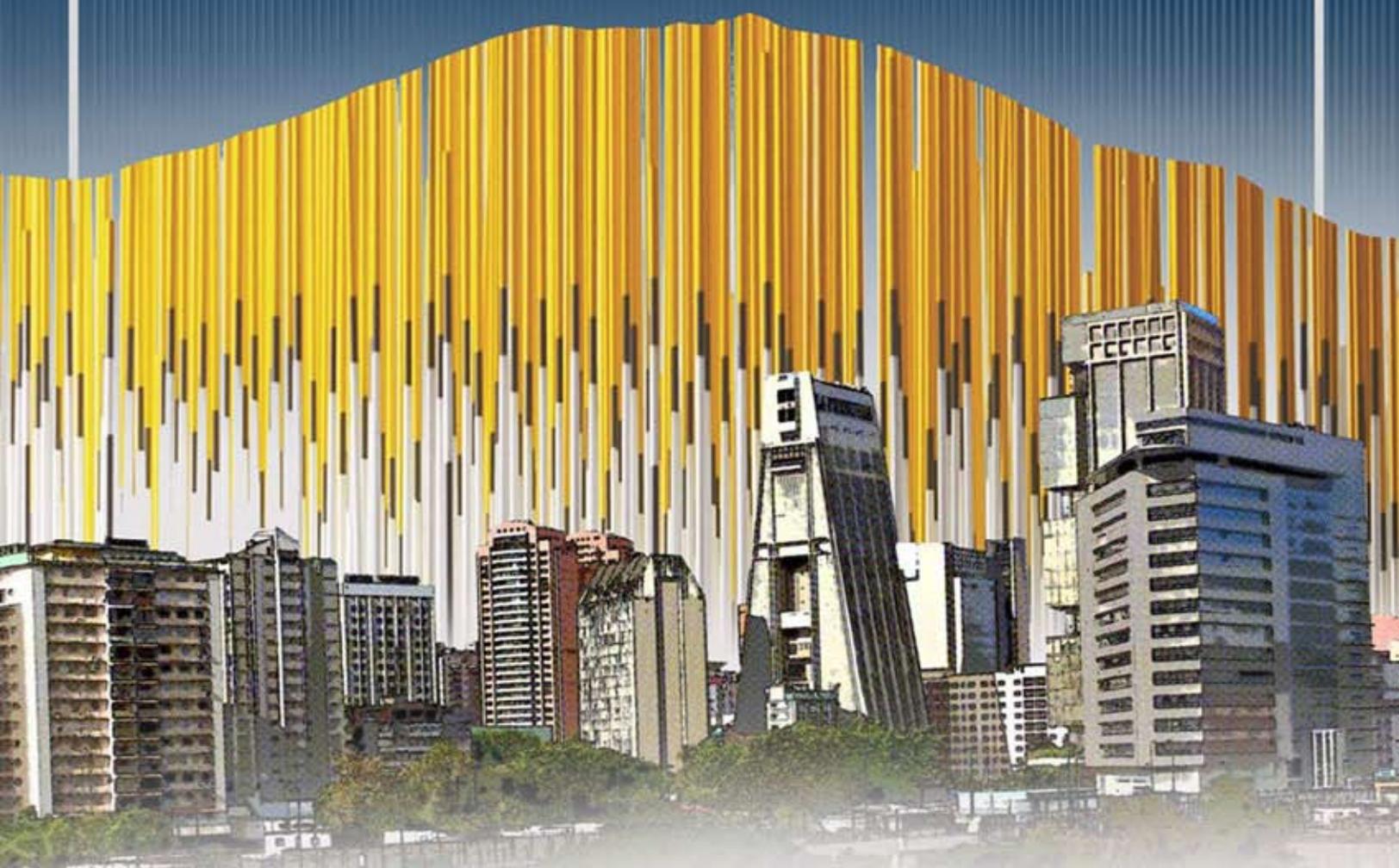
**Conflicto de intereses:** Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para correspondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo. Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

**Derechos de autor:** Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.



# XVI Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo

19 al 22 de Abril de 2015 • Hotel Eurobuilding, Caracas



  
**TANYA LASSES**  
ORGANIZACIÓN DE EVENTOS  
J-31121031-B

[www.tleventos.com](http://www.tleventos.com)  
(0212) 986-4349  
[informacion@tleventos.com](mailto:informacion@tleventos.com)  
[@tleventosVE](https://twitter.com/tleventosVE) [f tleventos](https://facebook.com/tleventos)