

## RESÚMENES DE CONFERENCIAS:

---

### ANDROPAUSIA

*Jesús Alfonso Osuna C.*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela. e-mail: josunac@cantv.net

Al finalizar el siglo XX la esperanza de vida aumentó 25 años, comparada con la del comienzo de siglo, modificando la estructura de la población, con incremento significativo de las personas de mayor edad. La OMS ha estimado que en el año 2050, 16% de las personas de los 9 billones de la población mundial serán mayores de 65 años.

En el adulto mayor ocurren alteraciones progresivas de la función gonadal: disminuye su potencial de fertilidad y aparecen manifestaciones propias de un estado hipogonadal o de hipoandrogenismo. En hombres sanos la testosterona plasmática se mantiene estable hasta aproximadamente los 55 años. Pero entre la 5ª y la 9ª década ocurre una disminución anual entre 1 y 2% de las concentraciones de testosterona total en sangre, con reducción de los niveles de la testosterona libre o biodisponible. Varios factores intervienen en la declinación de la función gonadal en el adulto mayor: ocurren cambios en la liberación de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), alterando la producción y la actividad biológica de la hormona luteinizante adenohipofisiaria (LH) con el consecuente defecto en la respuesta de las células de Leydig a dicho estímulo.

Los cambios endocrinos en el adulto mayor no son exclusivos de la función gonadal. Disminuyen también la hormona de crecimiento, el IGF y la melatonina; se altera el eje córticoadrenal y en menor cuantía la función tiroidea. El envejecimiento se asocia con aumento de la grasa visceral, resistencia insulínica, disminución de la masa ósea y del tejido muscular, con pérdida de la eficiencia en el metabolismo de las lipoproteínas, a todo lo cual se suma la disminución o pérdida de la libido y de la sensación de bienestar. La andropenia del adulto mayor ha recibido varias denominaciones en sustitución de andropausia: ADAM (del inglés androgen deficiency in the aging male); o PADAM (partial androgen deficiency in the aging male) y más recientemente LOH (late onset hipogonadism o hypoandrogenemia) hipogonadismo o hipoandrogenemia de inicio tardío.

La declinación de la función gonadal en el adulto mayor no presenta un marcador biológico específico. Surge entonces la interrogante sobre cuándo y sobre cuáles variables clínicas o bioquímicas actuar para corregir la deficiencia androgénica. La historia clínica y el examen médico integral son esenciales para establecer el diagnóstico; para evaluar los síntomas se han ideado cuestionarios especiales. Trastornos de la esfera cognitiva, pérdida de la memoria, alteraciones del sueño, astenia física sin causa aparente, sarcopenia, osteoporosis y disfunción sexual son síntomas sugestivos de andropenia de inicio tardío. Cobran singular importancia las alteraciones metabólicas, particularmente la dislipidemia, la resistencia insulínica y la disfunción endotelial, factores relacionados con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y con diabetes mellitus en el adulto mayor. Se deben descartar co-morbilidades que pueden ser causa de la alteración bioquímica. En relación con la testosterona total (T), se toma como límite 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de su valor normal para hombres jóvenes: 10,4 - 11 nmol/L o 300 ng/dL y 0,225 nmol/L de testosterona libre (TI).

La andropenia en el adulto mayor afecta su calidad de vida. Muchos de sus síntomas mejoran al restituir la T a sus niveles normales. Nuevas presentaciones de la testosterona: para inyección im., de liberación prolongada o para aplicación percutánea (geles) son las de mayor uso. Algunas Recomendaciones de la Sociedad Internacional para el Estudio del Hombre que Envejece (ISSAM) : 1. clara identificación del síndrome ; 2. tratamiento con testosterona en el hipoandrogenismo comprobado, conociendo las contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento sustitutivo (THS); 3. evaluación urológica y niveles de APE antes de iniciar THS; controles periódicos durante el mismo, para evaluar beneficios del tratamiento. El tratamiento con testosterona no está libre de riesgos. Son muchos los aspectos controversiales de la andropenia en el adulto mayor, los cuales serán discutidos en esta sesión de trabajo.

### Referencias Bibliográficas

The Aging Male 2002;5:74

Rev Int Andrología-Salud sexual y reproductiva 2005;3:38

Endocr Rev 2005;26:203

American Journal of Andrology 2006;27:135

## **CONTROL GENÉTICO DE LA PRODUCCIÓN HORMONAL MECANISMO DE ACCIÓN HORMONAL: HORMONAS QUE ACTÚAN EN LA SUPERFICIE CELULAR. HORMONAS QUE ACTÚAN EN LOS RECEPTORES NUCLEARES. LIGANDOS, SEÑALIZACIÓN, TIPOS DE RECEPTOR. APLICACIÓN PRÁCTICA**

*Gustavo A. Bruges*

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela. gbruges@gmail.com

El espectro de procesos fisiológicos en los que participan los sistemas de señalización celular es muy amplio: La visión, la detección de aromas, el dolor, la contracción cardiaca, el ciclo menstrual, la migración de leucocitos, el crecimiento, etc. Todos ellos están controlados por sistemas de transferencia de información biológica. En general, estos sistemas se basan en la existencia de unas moléculas, denominadas mensajeros, que se liberan al medio extracelular, y llevan "órdenes" a aquellas células que poseen receptores específicos para ese mensajero. Estos mensajeros, según su origen celular, forma de liberación, y función se pueden llamar también hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento o mediadores químicos locales. Los receptores específicos se encuentran divididos esencialmente en:

1) **Receptores de membrana:** los cuales actúan como detectores y "decodificadores" de la señal que porta el mensajero (hormona), transformándola en una señal intracelular, denominada también segundo mensajero. Estos procesos suelen ocurrir de manera inmediata (segundos a minutos). En este grupo se distinguen principalmente: la superfamilia de receptores de membrana, denominados receptores acoplados a proteínas G, de los que se estima que existen del orden de 1500 en los genomas de vertebrados, aunque hasta ahora en humanos sólo se conocen los mensajeros endógenos y la función fisiológica esencial de unos 160. Más del 50 por ciento de los fármacos actualmente en el mercado tienen como diana miembros de esta familia de receptores, lo que da idea de su importancia actual y futura.

2) **Receptores Nucleares:** Estos modifican las funciones celulares en procesos celulares que ocurren a largo plazo (horas a días) y que son dependientes de la transcripción genética. En este grupo receptores se distinguen un grupo de proteínas accesorias que contribuyen a la regulación de la expresión genética, como lo son los cofactores y corepresores que participan en el balance y control de la sensibilidad de la acción de las hormonas de acción nuclear como las hormonas esteroideas y tiroideas. La presencia o ausencia de un determinado cofactor nuclear es determinante en la acción de diversos moduladores de la acción estrogénica (SERM) y androgénica (SARM). Recientemente se han presentado evidencias que apoyan la existencia de receptores esteroideos de membrana plasmática, contribuyendo este hecho a una mayor complejidad en la acción de este tipo de hormonas

El cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los procesos neurodegenerativos o inflamatorios cursan con alteraciones en sistemas de señalización celular, ya sea por cambios en los niveles de mensajeros, en el número o la funcionalidad de los receptores o de los distintos componentes de las cascadas de transducción, o en una mezcla de estos motivos.

El disponer de la secuencia del genoma es sólo el principio de una nueva era de la investigación biológica, en la que se están desarrollando diversas herramientas experimentales.

Un aspecto esencial de la denominada genómica funcional es el estudio del "transcriptoma" y el "proteoma", el conjunto de mRNAs y de proteínas, respectivamente, que se expresan en una célula determinada. A diferencia del genoma, que es independiente de contexto (todas las células de un individuo tienen el mismo DNA), la expresión del transcriptoma y el proteoma (las proteínas son los responsables directos de las funciones celulares) es dependiente de contexto, variando con el tipo celular y las circunstancias fisiológicas o patológicas concretas, y todo ello está controlado por los sistemas de señalización celular.

Toda esta información está siendo almacenada y organizada en bases de datos informáticas, en las cuales se puede obtener información acerca de las características y alteraciones genéticas de los diversos tipos de receptores de hormonas. Es importante conocer como se accede y se manejan estas bases de datos, pues es un recurso del que disponen las distintas áreas de la biomedicina para realizar un abordaje eficiente de los aspectos fisiopatológicos y farmacológicos de las alteraciones asociadas a la función hormonal. Por ejemplo, la descripción de polimorfismos genéticos mostrados en estas base de datos puede contribuir como un complemento en el diagnóstico clínico, por la implementación de técnicas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y de "Real Time PCR". La aplicación de técnicas de biología molecular ha hecho posible responder preguntas acerca

de la producción y acción hormonal y la caracterización del receptor de algunas moléculas que inician la respuesta a hormonas.

Se trata de saber dónde, cuándo, cuánto, y en respuesta a qué señales se expresa cada gen y cada proteína. Para ello va a ser fundamental conocer los mecanismos de señalización celular y de control de la expresión génica, que son los que gobiernan esos programas, y en cuya disfunción tienen su raíz una gran parte de las enfermedades.

## COMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ACROMEGALIA

*Moisés Mercado*

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS, México DF.

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia de aproximadamente 40 a 60 casos por millón de habitantes. En más del 98% de los casos resulta de la excesiva síntesis y secreción de GH por un adenoma de la hipófisis anterior. Cuando esta condición se desarrolla antes del cierre de las epífisis óseas, la condición resultante se denomina gigantismo y su característica clínica principal es la aceleración del crecimiento longitudinal, llegando algunos de estos individuos a alcanzar estaturas descomunales.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia se pueden agrupar en dos categorías: 1) Las resultantes de los efectos compresivos del tumor hipofisario y 2) Las que derivan del exceso de GH. Dentro de las primeras, resaltan las alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico (hemianopsia bitemporal), la cefalea y quizás otros datos de hipertensión intracraneana cuando el tumor es muy grande y obstruye la circulación del líquido cefalorraquídeo. También como resultado de la presencia misma del tumor hipofisario, una elevada proporción de estos pacientes (20-30%) padece de deficiencias de otros ejes hormonales, como el corticotrópico, el tirotrópico y el gonadotrópico. En cuanto a los efectos del exceso de GH, estos son mediados en su mayoría por la generación del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), antes llamado somatomedina C. Las consecuencias de estas alteraciones hormonales son en verdad multisistémicas e incluyen trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y calcio; anomalías cardiovasculares e hipertensión arterial sistémica; alteraciones osteomusculares y articulares; problemas respiratorios en particular, apnea del sueño; y quizás, una mayor susceptibilidad para desarrollar neoplasias malignas. Diversos estudios revelan que aproximadamente la tercera parte de estos pacientes tienen intolerancia a la glucosa y una proporción similar, franca hiperglucemia en ayunas, si bien la presencia de estos trastornos depende en gran medida de que tan frecuente sea la diabetes mellitus en la población en cuestión. Aproximadamente el 30% de los pacientes con acromegalia sufren de hipertensión arterial, la cual contribuye significativamente a la elevada mortalidad cardiovascular de estas personas. La mayoría de los pacientes con acromegalia sufren de dolores articulares de severidad variable, situación que con frecuencia se ve agravada por el desarrollo de síndromes de atrapamiento neural debidos al crecimiento de tejidos blandos. Las deformidades físicas se deben a la expansión de tejidos blandos y óseos. Así, además del usual crecimiento de manos y pies, estos pacientes desarrollan problemas máxilo-faciales que incluyen prognatismo, separación dentaria y macroglosia que contribuyen a toda una serie de trastornos en la masticación, la digestión e incluso la dinámica respiratoria.

Además de ser una enfermedad físicamente deformante, la acromegalia conlleva a una elevada mortalidad, particularmente por causas cardiopulmonares. Los síntomas y signos de esta condición se desarrollan lentamente a través de varios años, lo que resulta en ocasiones en un retraso en el diagnóstico de hasta 10 años o más. Con frecuencia los pacientes con acromegalia se quejan de un estado crónico de fatiga y hasta de depresión causadas por la incapacidad para realizar con eficiencia actividades cotidianas y también por la pobre autoimagen que las deformidades faciales y articulares provocan. Todo lo anterior redundando en una disminución considerable en la calidad de vida del paciente.

### **Efecto anti-tumoral de los análogos de la somatostatina en la acromegalia.**

Como, mínimo cualquier tratamiento de la acromegalia debe pretender lo siguiente: 1) Reducir o eliminar la masa tumoral, con el fin de resolver los efectos compresivos sobre la vía óptica y en general sobre el encéfalo, 2) Mitigar los síntomas de la acromegalia, 3) Resolver los problemas metabólicos que resultan del exceso de GH/IGF-1 y 4) Reducir la tasa de mortalidad que estos pacientes tienen a una comparable con la población en general.

En las mejores manos, la cirugía transesfenoidal hipofisaria logra una curación clínica y bioquímica en cerca del 80% de los casos de pacientes acromegálicos con microadenomas. Sin embargo, más del 70% de los casos de acromegalia están causados por macroadenomas, algunos de ellos con importante extensión para y supraselar y en estos casos, las tasas de curación quirúrgica apenas si alcanzan el 40 o 50%. Por otra parte, en un buen número de pacientes, una porción significativa del tumor se aloja en áreas inaccesibles al cirujano lo que hace fútil cualquier intento quirúrgico de tratamiento. De manera que si bien la cirugía transesfenoidal sigue siendo considerada clásicamente como el tratamiento de elección de la acromegalia, una proporción significativa de pacientes requiere de terapias complementarias o inclusive alternativas como la son los tratamientos farmacológicos y la radioterapia en sus distintas modalidades

Los análogos de la somatostatina (AS) se han usado desde hace más de 15 años en el tratamiento tanto primario como secundario (después de la cirugía y/o radioterapia) de la acromegalia. Los dos compuestos usados en la actualidad son el octreótido y el lanreótido, los cuales se usaron primero en forma de preparaciones de administración subcutánea diaria que a finales de los 90 fueron reemplazados por las preparaciones de depósito, de administración intramuscular y mensual. Estos análogos logran su efecto a través de su interacción con el receptor somatostatinérgico, del cual se conocen 5 subtipos. A diferencia de la somatostatina nativa de 14 o 28 aminoácidos, el octreótido y el lanreótido tienen mayor afinidad por los subtipos 2 y en menor medida el 5, siendo su afinidad por los subtipos 1 y 3 prácticamente nula. Emulando así las acciones de la somatostatina, el octreótido y el lanreótido disminuyen la transcripción del gen de GH, lo cual resulta en una disminución en la síntesis y secreción del somatotropo, pero también fomentan la apoptosis, reducen la angiogénesis e inducen en general una detención en el ciclo celular, que en combinación, conlleva a reducciones significativas en el tamaño tumoral. Los AS logran un control bioquímico efectivo (normalización de los niveles de IGF-1 para edad, reducción de GH a menos de 2.5 ng/mL) en 50 al 70% de los pacientes tratados tanto en forma primaria como secundaria. Otro 15 a 20% de los pacientes así tratados, logran mejorías parciales en cuanto a metas de control bioquímico se refiere. En la mayoría de los casos los AS producen mejorías significativas en la sintomatología de los pacientes, aún en aquellos en los que las metas bioquímicas no se han cumplido en forma completa.

El efecto de estos medicamentos sobre el tamaño de los tumores es quizás aún más espectacular que el que logran sobre el control hormonal. Aunque la estimación de la reducción en los volúmenes del tumor se ha visto dificultada por razones técnicas (los tumores tienen formas irregulares, ausencia de una estandarización apropiada para medirlos en 3 dimensiones), los AS resultan en una reducción significativa del tamaño tumoral (> 20%) en 70 al 80% de los casos. Ciertamente, es más fácil ver este efecto sobre el tamaño tumoral en pacientes que no han sido operados o radiados previamente. Si bien a simple vista parecería lo contrario, la reducción total en el volumen tumoral (en porcentaje) es generalmente más importante en los micros que en los macroadenomas al grado de que muchos de éstos ya no son visibles después de algunos meses de tratamiento. Los efectos sobre el tamaño tumoral se hacen aparentes desde pocas semanas después de la iniciación del tratamiento con AS y continúan más allá de 6 o 12 meses. Con frecuencia, disminuciones marginales en el tamaño de un tumor resultan en mejorías clínicas importantes desde el punto de vista de la cefalea y las alteraciones campimétricas.

### **Tratamiento de la acromegalia con octreótido LAR utilizando estrategias de reducción de costos**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de CMN S.XXI cuenta con una Clínica multidisciplinaria dedicada a la atención integral del paciente con acromegalia. Con base en ésta clínica se ha creado una base de datos de cerca de 600 pacientes. Se reciben aproximadamente entre 2 y 5 nuevos pacientes al mes. Si bien la cirugía transesfenoidal hipofisaria es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con tumores no invasores confinados a la silla turca, una alta proporción de estos enfermos es portadora de macroadenomas que se extienden para o supraselarmente, para los cuales la probabilidad de curación quirúrgica es menor del 40%. De manera que una gran proporción de pacientes requieren de tratamiento farmacológico complementario y en otros tantos intentar un abordaje quirúrgico es totalmente fútil.

El tratamiento de la acromegalia con análogos de la somatostatina es altamente eficaz, sin embargo, su elevado costo constituye una gran desventaja. El único análogo de la somatostatina disponible en México es el octreótido. El octreótido subcutáneo se ha usado en el país desde 1994 y el octreótido LAR fue lanzado en 2003. En la actualidad se aplican entre 75 y 80 ampollitas de octreótido LAR 20 mg cada mes en nuestro Servicio. El

presente es un reporte de nuestros resultados con este tipo de tratamiento, haciendo énfasis en estrategias dirigidas a reducir costos y así, hacer éste tipo de terapias disponibles a un mayor número de pacientes.

78 pacientes fueron analizados (56 mujeres, edad media 46.9 años, rango de 23 a 78), 15 de los cuales recibieron el octreótido como tratamiento primario y 63 después de cirugía y/o radioterapia hipofisaria. La dosis fue de 20 mg cada 4 semanas y no se permitió escalamiento de la misma. La primera evaluación bioquímica (GH media e IGF-1) se realizó 4 semanas después de la tercera dosis, inmediatamente antes de la administración de la cuarta dosis. Posteriormente, las evaluaciones se realizaron a intervalos de cada 3 o 6 meses. En 27 pacientes no preseleccionados, se realizaron estudios bioquímicos a las 4 y 6 semanas para explorar la plausibilidad de incrementar los intervalos de administración.

Una concentración "segura" de GH  $\leq 2.5$  ng/mL fue lograda por el 74%, 77% y el 86% de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Poco más del 50% de los pacientes logró un nivel de IGF-1 normal para edad en los mismos puntos de seguimiento. Las tasas de éxito bioquímico fueron las mismas para los pacientes tratados primariamente que aquellos en los que el análogo se usó en forma secundaria; haber recibido radioterapia previa no tuvo impacto alguno en el desenlace. Una GH pretratamiento mayor de 10 ng/mL se asoció a una pobre respuesta al medicamento. La mayoría de los pacientes reportaron una importante mejoría clínica con el tratamiento y no se registraron efectos adversos significativos. En el subestudio de incremento de intervalo de inyección, 86% y 93 % de los pacientes que alcanzaron metas de control de GH e IGF-1, respectivamente a 4 semanas de la inyección, permanecieron controlados después de 6 semanas-

Este estudio demuestra que es posible aplicar estrategias de reducción de costos en el tratamiento farmacológico de la acromegalia sin sacrificar mayormente su eficacia. Lo anterior es válido siempre y cuando se realice una selección adecuada del paciente y se lleve a cabo un seguimiento clínico y bioquímico cercano, que incluya la apropiada administración del medicamento.

## **HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: UN PROBLEMA EMERGENTE PRIMARIO ALDOSTERONISM: AN EMERGENT PROBLEM**

*Luis R Figueroa V*

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario de Caracas. canete@movistar.net.ve

Desde su descripción por Conn en 1954 el hiperaldosteronismo primario fue considerado una entidad infrecuente. El despistaje se hacía en pacientes hipertensos severos con hipokalemia y miopatía.

La disponibilidad de ensayos de aldosterona y actividad de renina plasmática ha llevado en estos últimos años a un incremento de la utilización de la relación aldosterona plasmática / actividad de renina plasmática como prueba de despistaje y esto a su vez, a un aumento en la detección de hiperaldosteronismo primario en población hipertensa normokálemica llegando hasta un 5 a 10% en diversas series pasando a considerarse actualmente como primera causa endocrina de hipertensión secundaria.

Existe controversia si en todo paciente hipertenso debe realizarse como despistaje la medición de aldosterona / actividad de renina plasmática. La mayor parte de los nuevos casos reportados se encuentran en pacientes hipertensos de la clase I y II según la clasificación del séptimo comité americano de hipertensión, por lo tanto se recomienda hacer la determinación en este grupo.

La medición de aldosterona y la actividad de renina puede ser afectada por una serie de factores, de hecho en la población de raza negra no es infrecuente la hipertensión con renina baja lo que eleva la razón aldosterona renina sin ser hiperaldosteronismo. Por lo anterior y por la modificación que inducen los tratamientos antihipertensivos en general se recomienda suspender este tipo de medicamentos por dos y hasta por cuatro semanas, como en casos de la espirolactona.

Una vez establecida esta razón y si es mayor de 20 o 25 para la mayoría de los autores y con una aldosterona sérica de al menos 32 ng/dl se realiza una prueba confirmatoria ya sea de sobrecarga de sal o con flucortisona midiendo a los días la concentración urinaria o sérica de aldosterona si existe supresión se descarta aldosteronismo, al contrario si la determinación sérica es mayor de 10 ng/dl o la urinaria más 14  $\mu$ g/dl se confirma el hiperaldosteronismo. Luego debe procederse a localizar la lesión, para lo cual el método de elección es la medición de aldosterona cateterizando las venas adrenales ya que por tomografía o resonancia magnética, puede que se observe una lesión tumoral incidental como puede ocurrir hasta en un 5% de la población y esta no ser responsable con la entidad en cuestión. Una vez lateralizado y con una imagen tumoral en tomografía

concordante, el diagnóstico más probable es de un adenoma productor de aldosterona o menos frecuentemente una hiperplasia cortical unilateral, ambos requieren de tratamiento quirúrgico, hoy en día realizada por vía laparoscópica obteniendo en general buena respuesta de la hipertensión ya sea eliminando definitivamente el tratamiento médico o al menos disminuyendo el número de drogas para control de la misma. De no existir diferencia entre ambas venas adrenales estamos en presencia del subtipo de hiperaldosteronismo más común, la hiperplasia adrenal bilateral, que responde con antagonistas de aldosterona como espironolactona o próximamente con eplerenona, logrando disminuir los efectos adversos recientemente descritos de la aldosterona en órganos blancos, que la implican como causante de daño renal, miocárdico y generador de complicaciones cardiovasculares.

Se enfatiza la necesidad de pensar en aldosteronismo primario como primera causa endocrina de hipertensión arterial secundaria en pacientes hipertensos moderados a severos aún sin presentar la clásica clínica de miopata o hipokalemia.

### Referencias Bibliográficas

Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. R Rocha, A E. Rudolph, G E. Frierdich, D. Nachowiak, B. Kekec, E A. G. Blomme, E G. McMahon, J A. Delyani. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1802–H1810, 2002.

Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2005 Apr;16(3):114-9.

Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1045-50.

Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol.* 2004 Mar 31;217(1-2):33-9.

Auchus RJ. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003 Mar;12(2):153-8.

Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2208-13.

Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens.* 2004 May;22(5):863-9.

Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F. Renal Damage in Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2006 Jun 2

## HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO EN UNA PACIENTE CON PSEUDOACONDROPLASIA, A PROPÓSITO DE UN CASO.

María Cristina Blanco; Pizzi, R; Carrasco, A; Lilue, M; Mendoza, A. Carras

Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario de Caracas.

Definimos amenorrea como la ausencia de menstruación, la cual puede ser primaria o secundaria. Estableciéndose como primaria cuando la paciente no ha visto menstruación a la edad de 16 años con caracteres sexuales secundarios o de 14 años sin caracteres sexuales secundarios. La amenorrea secundaria se define como ausencia de menstruación durante 3 a 6 meses o más en mujeres que previamente han menstruado. El hipogonadismo hipogonadotrófico es aquel asociado a niveles séricos bajos o inadecuadamente bajos de gonadotropinas junto con concentraciones bajas de hormonas sexuales (estradiol en las mujeres), y se manifiesta en las mujeres premenopáusicas con disminución de la función ovárica que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de las secreciones vaginales y de la libido y atrofia mamaria. La Pseudoacondroplasia es conocida como una forma de enanismo de miembros cortos. Es una displasia espondilo-epifisaria, caracterizada por una estatura desproporcionadamente corta con un tronco relativamente largo, brazos y piernas cortos y cara y cráneo normal. Se debe a una mutación en el gen que codifica un componente no colágeno del cartílago, denominado Proteína de la Matriz Oligomérica del Cartílago (COMP). Se hereda en forma autosómica dominante. En general el diagnóstico no se establece en el nacimiento, sino aproximadamente a los 2 – 3 años de edad. Aparece lordosis lumbar. La talla final del adulto es 80 – 130 cm aproximadamente. Las piernas tienen una curvatura anormal con múltiples

deformidades de las rodillas, incluyendo genu-valgo, genu-varo. Hay hipermovilidad de las articulaciones. Las manos y los pies son cortos. Ocurre osteoartritis en el adulto joven, aunque la masa ósea es normal. Las complicaciones más importantes son las ortopédicas, no asociándose a trastornos del desarrollo intelectual, ni a endocrinopatías. Se presenta paciente femenino de 24 años de edad, natural y procedente de Caracas, soltera, estudiante, sin hijos, con diagnóstico de Pseudoacndroplasia desde los 16 meses de nacida, y retardo mental, obesidad desde la infancia y ausencia de menarquia, por lo cual consulta. Como antecedentes personales es producto de II gesta, embarazo controlado, parto eutóxico simple a término. Peso al nacer 2180 gr. Refiere diagnóstico de Síndrome de Resistencia a la insulina desde 2003 en tto irregular con Metformina 500 mgr OD. Antecedentes ginecológicos: niega menarquia, telarquia no precisa, pubarquia a los 12 años. Niega sexarquia. Al examen físico **PA:** 90/60 mmHg. **FC:** 84 x'. Peso: 72 Kg. Talla: 1,26 mt. IMC: 45,56. CC: 116 cm. Paciente BsCsGs, rasgos dismórficos, baja estatura Piel: Acantosis nigricans escasa en cuello, axilas y pliegue sub mamario. Cabello bien implantado. Boca: Mucosa oral húmeda, sin lesiones. Ojos: isocoria, normoreactivas a la luz. Cuello: corto, abundante panículo adiposo, Tiroides NV/NP. Tórax simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax, sin agregados. Ápex no visible, no palpable, RsCsRs y Rs Normo sonoros, R1 único, S/S. Mamas: Medianas, blandas, simétricas, sin nódulos. Abdomen blando, deprimible, globoso a expensas de abundante panículo adiposo, no doloroso, no visceromegalias. Extremidades sin edema, ausencia de arco plantar, proporcionalmente cortas en relación al tamaño del tronco. Genitales: Vello púbico de distribución ginecoide normal, genitales externos de aspecto normal. FM 5/5, ROT 2/4 generalizados. En el laboratorio, hematología y química normales. Pruebas hormonales 2003: FSH: 0,7 mUI/ml. LH: 2,7 mUI/ml. TSH: 1,3 uUI/ml. 2006 Estradiol: 9,6 pg/ml. FSH: 5,3 mUI/ml LH: 0,7 mUI/ml. 2006 Test de GnRH 100 µg: FSH: 0' 7,0; 30' 20,0; 60' 22. LH: 0' 3,0; 30' 19; 60' 15. 20004 Insulina basal: 24 µUI/ml. Glicemia: 89mg/dl. HOMA: 5,27. Otros estudios: ECOSONOGRAMA MAMARIO (nov 2003): Degeneración grasa mamaria bilateral no acorde con la edad. EDAD OSEA: (Greulich y Pyle): mayor de 18 años. Citología: Inflamatorio Moderado. RMN PELVIS 15-10-04: UTERO AVF en situación paracentral izquierda sin evidencia de alteraciones. Ovarios no visibles. DMO 24-02-2004: L2-L4: -2,1 Cuello: -0,6. ECOSONOGRAMA ABDOMINAL: 18-01-2006: Dentro de límites Normales.

## **INSUFICIENCIA PITUITARIA AGUDA Y CRÓNICA**

*Orleáns Adrián Garbi*

El hipopituitarismo es un síndrome caracterizado por la deficiencia absoluta o relativa de la secreción de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, esta deficiencia puede abarcar una o varias hormonas, dependiendo de la causa del hipopituitarismo.

Generalmente las hormonas se pierden en el siguiente orden: 1.- hormona de crecimiento, 2.- gonadotropinas, 3.- hormona tireotropa, 4.-hormona adrenocorticotropa y por último la prolactina. Hay excepciones en esta secuencia: en la enfermedad de Sheehan, la primera que desaparece por lo menos clínicamente es la prolactina, en cambio se pierde la secreción de ACTH en primer lugar en la apoplejía hipofisaria, en la hipofisitis linfocitaria y como causa única de pérdida de ACTH el uso prolongado de glucocorticoides. La mayoría de la veces no hay diabetes insípida, a menos que el tumor se extienda a la región hipotalámica, como sucede con los craneofaringiomas.

Las causas de hipopituitarismo agudo son: apoplejía hipofisaria, enfermedad de Sheehan y resección quirúrgica. Las causas de instalación del hipopituitarismo en forma crónica son: 1.- los tumores hipofisarios y tumores paraselares, 2.- craneofaringiomas, 3.- radioterapia, 4.- hipofisitis, 5.- uso prolongado de glucocorticoides, 5 metástasis (pulmón, mamas), 6.- traumatismos craneoencefálicos y hemorragias sub-aracnoideas.

En los tumores hipofisarios por efecto de masa en los macroadrenomas y también en los tumores paraselares, se produce hipopituitarismo. La apoplejía hipofisaria se sucede en macroadenomas en los cuales por compromisos de la circulación hay una hemorragia masiva intraselar, produciendo cefalea intensa, con o sin pérdida de la conciencia, compromiso visual y /o de pares craneales, insuficiencia adrenal con hipotensión severa. Los craneofaringiomas son mas frecuentes en niños, y cursan con cefalea, trastornos visuales, detención del crecimiento, diabetes insípida. La radioterapia produce deficiencia hipofisaria dependiendo de la dosis total y la forma en que esta se fracciona, cuando es para complementar un tratamiento quirúrgico de un tumor hipofisario la deficiencia se va estableciendo en forma progresiva. Si la radioterapia es a dosis mas altas como la que se aplica a los tumores malignos craneofaciales, el hipopituitarismo es mas severo y de instalación mas rápida. Las hipofisitis generalmente están relacionadas con el embarazo y parto.

Una causa de hipopituitarismo y en la cual últimamente se ha llamado mucho la atención son los traumatismos craneoencefálicos, los cuales dependen de la severidad del mismo y que se van instalando lentamente a lo largo del tiempo y que si no se esta pendiente de esta posibilidad pueden pasar desapercibidos y ponerse solo de manifiesto en forma grave como insuficiencia suprarrenal aguda en situaciones de stress.

El diagnóstico se hace con los síntomas clínicos que se presentan en las distintas situaciones expuestas y se confirman mediante determinaciones hormonales básicas y pruebas de estimulación.

### **Referencias Bibliograficas**

- 1.-Diagnosis and treatment of hipopituitarism: An Update. M.O. van Aken and S.W.J. Lamberts Pituitary 8: 183-191,2005
- 2.-Variations of Pituitary function overtime after brain injuries: The lesson from a prospective study. G.Giordano et al Pituitary 8: 227-231, 2005
- 3.- Autoimmune Hypophysis. P. Cateregli et al End Rew.26(5) 599-614 2005
- 4.-Apoplexy in Pituitary Macroadenomas P.N. Elsâsser et. al. Medicine v 84 N 3 188-196 mayo 2005.

## **INSUFICIENCIA SUPRARRENAL**

*Lilia Uzcategui de Saughi*

Profesor Asociado de la Universidad de los Andes-Mérida-Venezuela. uzcateguilr@intercable.net.ve

En 1849 Thomas Addison describió un síndrome clínico endocrino, en una serie de pacientes que presentaban anemia, palidez, debilidad y deterioro del estado de salud que culminaba en muerte, identificando la causa en la autopsia de los tres casos descritos, encontrando afectación de las glándulas suprarrenales (infiltración maligna, atrofia e hipertrofia).

La insuficiencia adrenal es un desorden clínico infrecuente que resulta de la producción inadecuada de cortisol basal o ante el estrés. Existen dos tipos de insuficiencia adrenal primaria y secundaria. La insuficiencia adrenal primaria crónica tiene una prevalencia de 93-140 por millón y una incidencia de 4.7 a 6.2 por millón en la población blanca. La edad del diagnóstico son los cuarenta años y más frecuente en mujeres que en hombre. Han disminuido los casos de insuficiencia suprarrenal debida a tuberculosis, apareciendo otras patologías causantes de insuficiencia suprarrenal como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

La insuficiencia adrenal secundaria tiene una prevalencia estimada de 150-280 por millón y también afecta más a las mujeres que a los hombres. El pico de edad de presentación es la sexta década de la vida.

### **INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA**

Dstrucción de todas las zonas de la corteza

Proceso local o manifestación de una enfermedad sistémica

Síntomas después de la destrucción del 90 % tejido adrenocortical.

Inicio gradual: Aumento inadecuado del cortisol al estrés

Hipoglucemia postabsortiva

Hipotensión postural transitoria

Déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.

Alteraciones hidroelectrolíticas.

Aumento de ACTH: Hiperpigmentación de la piel, membranas y mucosas.

### **INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA**

Déficit en la producción del cortisol por secreción inadecuada:

ACTH

CRH

Inicio gradual

Déficit de glucocorticoides y andrógenos adrenales

### **INICIO GRADUAL**

A.-Insuficiencia Adrenal Primaria:



Adrenalitis Autoinmune: Sola o como componente del Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA)  
Tuberculosis  
Adrenomieloneuropatía  
Infecciones fúngicas sistémicas: Histoplasmosis, Criptococosis y Blastomicosis.  
SIDA: Citomegalovirus, Sarcoma de Kaposi  
Carcinoma Metastásico o Linfoma  
Deficiencia aislada de glucocorticoides.

B.- Insuficiencia Adrenal Secundaria:  
Tumores Hipofisarios o Metastásicos  
Craniofaringiomas  
Radiación o Cirugía Hipofisaria  
Hipofisitis Linfocítica  
Sarcoidosis  
Histiocitosis X  
Síndrome de silla turca vacía  
Tumores Hipotalámicos  
Terapia con glucocorticoides

## **INSUFICIENCIA ADRENAL**

### **INICIO AGUDO**

#### **A.- Primaria**

Hemorragia, necrosis o trombosis secundaria a:  
Sepsis por meningococos  
Desórdenes de la coagulación o terapia con anticoagulantes  
Síndrome antifosfolípidos

#### **B.- Secundaria**

Necrosis hipofisaria post parto  
Hemorragia o necrosis de un macroadenoma  
TEC, lesiones de silla turca  
Cirugía por síndrome de Cushing: adrenal o hipofisario

### **Manifestaciones Clínicas.**

Insuficiencia Adrenal Primaria y Secundaria.  
Cansancio, debilidad y depresión mental  
Anorexia y pérdida de peso  
Mareos e hipotensión ortostática  
Náuseas, vómitos y diarrea  
Hiponatremia, hipoglicemia, anemia leve, linfocitosis y eosinofilia.

Insuficiencia Adrenal Primaria y Desórdenes Asociados.

Hiperpigmentación  
Hiperkalemia  
Vitiligo  
Enfermedad tiroidea autoinmune  
Síntomas del SNC en adrenomieloneuropatía

Insuficiencia Adrenal Secundaria y Desórdenes Asociados.

Palidez de la piel sin marcada anemia  
Amenorrea, disminución de la libido  
Pérdida del vello axilar y pubico

Testículos pequeños  
Hipotiroidismo secundario  
Déficit de crecimiento puberal y pubertad retardada  
Cefaleas, síntomas visuales  
Diabetes insípida

#### AGUDA

Hipotensión resistente a catecolaminas.  
Dolor abdominal y rigidez, vómito y confusión.

#### DIAGNÓSTICO

##### 1.-Generales:

Hiponatremia, Hiperkalemia, Hipoglicemia  
Cloro y bicarbonato bajos, Ph

##### 2.- Hormonas Basales:

Cortisol am 8 a 9 am :           Normal..... > 18 ug/dl  
  Bajo ..... < 3 ug/dl  
  ACTH ..... > 100 pg/ml I.A.P.  
  Aldosterona: normal o baja  
  Actividad de renina.

##### 3.- Test de Autoanticuerpos Adrenales:

Anticuerpos contra la corteza  
Anticuerpos contra 21 Hidroxilasa  
Anticuerpos contra la enzima SCC  
Anticuerpos contra la 17 hidroxilasa

##### 4.- Test Dinámicos:

Insuficiencia adrenal

##### a.- Test de corticotropina convencional:

ACTH: 250 ug/iv o im; antes de 10 am y determinar cortisol basal, 30', 60'  
Respuesta basal y postestímulo > 18 ug/dl

##### b.-Test de Corticotropina a dosis bajas:

ACTH: 0.5 a 1 ug/m<sup>2</sup>sc, IV  
Respuesta: basal o postestímulos > 18 ug/dl

#### En la Insuficiencia Adrenal Secundaria

Test de Hipoglucemia inducida por insulina: Inducir hipoglucemia (40 mg/dl): Insulina regular a 0.1 a 0.15 Uds/Kg IV, medir glicemia y cortisol basal, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos.

Respuesta:cortisol > 20 ug/dl

Poco o ningún aumento en la insuficiencia adrenal secundaria y enfermedad hipotalámica.

#### EVALUACION RADIOLOGICA

Resonancia Magnética  
Tomografía Computarizada

#### Referencias Bibliográficas

1. Wiebke Bruno A. Adrenal insufficiency. The Lancet. 2003;361:1881-1893.
2. Dorin R, Quells CR and Crapo LM. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. American College of Physician.2003;3:184-204
3. Oelkers, W. Adrenal Insufficiency. N. Eng.J Med. 1996; 335: 1206-11.

4. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis; and the low-dose adrenocorticotropin test. *Europ J Endocrinology*. 1996; 135: 27-33.
5. Streeten DHP, Anderson GH Jr, Bonaventura M M. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 285-90.
6. Roberto Salvatori, Adrenal Insufficiency. *JAMA*, 2005;294: 2481-2488
7. Berneis K, Staub JJ, Gessler A, Meier C, Girard J, Muller B. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87:5470-5475.
8. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3713-3719.

## PREVALENCIA DEL SINDROME METABOLICO EN DOCENTES QUE ACUDIERON A LA UNIDAD IPASME CORO.

*Lisette Vilchez, Arnaldo Acosta, Olga López.*

Unidad IPASME. Coro-Falcón.

**Objetivos:** El Síndrome Metabólico es considerado actualmente un problema de Salud Pública debido a la alta prevalencia que presenta y a su estrecha relación con eventos ateroscleróticos, se estima para éste una prevalencia de 30% en adultos mayores de 50 años. En la presente investigación se estudia la prevalencia del síndrome metabólico en los docentes que acuden al servicio de medicina interna en la unidad IPASME Coro. **Métodos:** La población estuvo constituida por todos los docentes que acudieron a la consulta de medicina interna en la unidad IPASME-Coro durante los meses marzo-abril 2006, la muestra quedó constituida por 120 pacientes. Historia clínica examen físico, perfil lipídico, glicemia en ayuna. Para el diagnóstico de Síndrome Metabólico se utilizaron los criterios propuestos por la ATP III y  $\frac{1}{2}$ , octubre 2005: Glicemia > 99 mg/dl, Tensión arterial > 130/85, triglicéridos > 150 mg/dl, Colesterol HDL < 40 en hombres y < 50 en mujeres, obesidad abdominal dada por circunferencia abdominal > 90 hombres y > 80 mujeres. El diagnóstico se realizó en aquellos que tenían 3 ó más criterios. **Resultados:** De la población estudiada 49 (41%) cumplieron con todos los criterios propuestos por la OMS, 32 (65%) eran del sexo femenino y 17 (35%) masculino, los criterios de síndrome metabólico en la población masculina fue circunferencia abdominal promedio 109,8 cms, triglicéridos promedio 276 mg/dl, hdl 37 mg/dl, glicemia ayuna 152 mg/dl, en la población femenina glicemia ayunas fue un promedio de 172 mg/dl, triglicéridos 303 mg/dl, hdl 42 mg/dl y circunferencia abdominal 99,6. La relación entre síndrome metabólico y diabetes fue 17 pacientes (35%) tenían diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, 15 (31%) tenían historia familiar de diabetes, la edad promedio de los sujetos estudiados fue 56 años. **Conclusiones:** En sujetos mayores de 50 años el síndrome metabólico es una patología frecuente, con una mayor predisposición en mujeres, de aquí la importancia en hacer prevención secundaria en estos pacientes a manera de prevenir futuros eventos cardiovasculares.

## SULFONILUREAS... MÁS ALLÁ DEL CONTROL METABÓLICO

*Roberto García Pereira*

robertgar@cantv.net

Las sulfonilureas han sido largamente utilizadas en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2, y ello les hacen ocupar la posición central en muchas guías de tratamientos internacionales.

Recientemente las dudas han aumentado con respecto a posibles efectos adversos asociados con el uso de estos agentes.

*Las sulfonilureas tienden a desarrollar hipoglicemia, aceleran la apoptosis y el agotamiento de las células beta y alteran la función endotelial con un riesgo aumentado para las complicaciones isquémicas. Aunque debido a la heterogenicidad intrínseca de la patogénesis de la diabetes tipo 2 las sulfonilureas permanecen como una opción terapéutica.*

La selección cuidadosa de una sulfonilurea debe realizarse en base a su eficacia, seguridad, conveniencia, especificidad por los tejidos, y neutralidad con respecto a la célula beta.

Jennings et al. Reportaron que por encima del 20% de los pacientes tratados con sulfonilureas tuvieron síntomas sugestivos de hipoglicemia aunque no fueron comprobados por la determinación de glicemia plasmática.

Durante el primer año del UKPDS, la hipoglicemia ocurrió por lo menos en 30% de los pacientes tratados con Glibenclamida, una presentación similar a lo observado en los individuos tratados con insulina.

Durante el período de 10 años de seguimiento, la incidencia anual de pacientes que experimentaron al menos un evento hipoglicémico fue de: Clorpropamida: 11%. Glibenclamida: 17,7%. Insulina: 36,5%

La variación del riesgo de hacer hipoglicemia es una consecuencia de las diferencias en la duración, dosis y potencia de la acción de los agentes hipoglicemiantes.

La mejoría en el control de la glicemia está asociada con algunos grados de ganancia de peso corporal, un efecto colateral que es común en muchos tratamientos antidiabéticos que incluyen insulina, tiazolidenodionas y sulfonilureas. De estas tres opciones las sulfonilureas se asocian con menor aumento de peso.

La pérdida de la masa y función de la célula beta ha aumentado la preocupación respecto al uso de las sulfonilureas para el tratamiento de la Diabetes Mellitas tipo 2 debido a que los estudios han observado que estos agentes pueden inducir apoptosis en líneas de células beta e islotes de roedores.

El factor mas aparente es la hiperglicemia per se, así como su aumento concomitante. El efecto tóxico de la hiperglicemia ha sido bien documentado. En estudios iniciales se han observado que la incubación de islotes humanos, en presencia de 22,2 mmol/L de glucosa está asociado a un significativo stress oxidativo y una falla acentuada de la liberación de insulina estimulada por glucosa. Estas alteraciones pueden ser completamente revertidas con la incubación concomitante con un compuesto antioxidante como el Glutathion.

Estos compuestos pueden exhibir un efecto antioxidante similar que puede tener una acción beneficiosa en prevenir la pérdida de la función de la célula beta, semejantemente ellos pueden apagarse para mantener un control persistente de la glicemia.

La evidencia indica que la hiperglicemia origina Radicales Libres que son mediadores de las complicaciones de la diabetes. Estudios recientes demuestran que la hiperglicemia induce una sobreproducción de aniones superóxidos que es el primero y principal evento en la activación de todas las vías incluidas en la patogénesis de las complicaciones diabéticas.

La sobreproducción de superóxidos se acompaña de un aumento en la generación de ON, y consecuentemente en la formación de Peroxinitritos, y por activación de la polypolimerasas conlleva a la activación de vías que se incluyen en la patogénesis de estas complicaciones diabéticas.

Este proceso origina una disfunción endotelial aguda y activación del proceso inflamatorio en los vasos sanguíneos del diabético que convincentemente contribuye con el desarrollo de complicaciones.

La disponibilidad de un compuesto que simultáneamente disminuya la hiperglicemia, restaure la secreción de insulina e inhiba el stress oxidativo producido por las altas concentraciones de glicemia, se convierte en un prospecto terapéutico interesante para la prevención de las complicaciones vasculares de la diabetes.

### Referencias bibliográficas

Jennings, AM. Diabetes Care 1989;12:203-208

S.del Prato. Metabolism Clinical and Experimental. 55(Suppl 1);2006:S20-S27

UKPDS33. Lancet. 1998;352:837-853

UKPDS24. Ann. Intern. Med. 1998;128:165-175

UKPDS Study Group. Diabetes 1995;44:1249-1258

Efanoba IB, et al. J. Biol. Chem. 1998;273:33501-33507 Poitout V., Robertson RP. Endocrinology. 2002;143:339-342

A. Ceriello. Metabolism Clinical and Experimental. 55(Suppl 1);2006:S10-S15

K.M. Shaw. Metabolism Clinical and Experimental. 55(Suppl 1);2006:S6-S9

R.C. O'Brien et al. Journal of Diabetes and Its Complications. 14(2000)201-206

T. Shimoyama et al. Metabolism Clinical and Experimental. In Press

J.C. Mamputu et al. Metabolism Clinical and Experimental. In Press.