

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE)
y a LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (ALEG)

VOLUMEN XXI - NÚMERO 3 - DICIEMBRE DE 2014 - www.saegre.org.ar - saegre@saegre.org.ar



SAEGRE

COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2014

Presidenta

Dra. Nora Moses

Vicepresidente

Dra. Susana Pilnik

Secretario

Dr. Gabriel Fiszbajn

Prosecretaria

Dra. Adriana Monastero

Tesorera

Dra. Sandra Demayo

Profesora

Dra. Cecilia Fenili

Vocales Titulares

Dra. Martina Carro

Dra. Viviana Mesch

Dra. Claudia Peyrallo

Dra. Roxana Reynoso

Vocales Suplentes

Dra. Alejandra Calamari

Dra. Marisa Geller

Dra. Florencia Salort

Dra. Irina Winnykamien

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta

Dra. Susana Kopelman

Secretaria

Dra. Sandra Demayo

Integrantes

Dr. Sebastián Gogorza

Dra. Inés de la Parra

Dra. Marta Cortelezzi

Dr. Héctor Miechi

Dr. Carlos Nagle

Dr. Manuel Nölting

Dr. Claudio Chillik

Dra. Susana Pilnik

Dra. Cecilia Fenili

Dra. Claudia Peyrallo

Dra. Teresa Nofal

COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones

Dra. Alicia Jawerbaum

Subdirectora

Dra. Claudia Peyrallo

Colaboradores

Dra. Rosa Inés Barañao

Dra. Laura Boero

Dra. Martina Carro

Dr. Gabriel Faraj

Dra. Adriana Monastero

Dra. Jimena Soutelo

Dra. Roxana Reynoso

Dr. Germán Van Thillo

Tapa



Figuras. IUB

SUBCOMISIONES 2014

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares
Dra. Lara Miechi
Dra. Irene Dell'Agnoletta
Dra. Constanza Franco
Suplentes
Dra. Marina Gelin
Dra. Constanza Franco
Dra. Karina Tozzi

Consejo Académico

Presidente
Dr. Manuel Nöling
Integrantes
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Antonio Tempone
Dr. Héctor Miechi
Dr. Carlos Allami
Dr. Claudio Chillik
Dra. Inés de la Parra
Dra. Marta Cortelezzi

Informática

Coordinadora
Dra. Sandra Demayo
Colaboradoras
Dra. Laura Mittelberg
Dra. Viviana Mesch
Dra. Susana Pilnik
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Florencia Salort
Dra. Valeria Servetti
Dra. Marina Gelin
Dra. Karina Tozzi

Relaciones Institucionales y Prensa

Coordinadores
Dr. Damián Branca
Dra. Dora Daldevich
Colaboradores
Dr. José Curto
Dra. Irene Dall'Agnoletta
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Lidia D'amato
Dra. Viviana Mesch

Docencia e Investigación

Coordinadores
Dra. Inés de la Parra
Dr. Carlos Nagle
Investigación
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik

Programa Nacional de Formación Superior y Educación Continua

Director
Dr. Carlos Allami
Integrantes

Dra. Nora Moses
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Héctor Miechi
Dr. Gabriel Fiszbajn
Dra. Roxana Reynoso
Dra. Mabel Martino
Dr. Antonio Martínez
Dra. María Teresa Nofal
Dr. Gabriel Faraj
Dr. Sebastián Gogorza
Dra. Silvia Oizerovich
Dra. Claudia Firpo
Dra. Graciela Galiana
Dra. Marisa Geller
Dra. Susana Kopelman

Coordinadores de Cursos y Jornadas

Dr. Domingo Mugnolo
Dra. María Alejandra Belardo
Dra. Jimena Soutelo
Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. Claudia Firpo
Dr. Benjamín Montenegro
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Laura Mittelberg
Dra. Fabiana Sayegh
Dr. Ricardo Cuevas
Dra. Paula Martínez
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Ana Herrera
Dr. Juan Aguilera
Dr. Natalio Kuperman

Directores de Cursos

CURSO SUPERIOR PARAGUAY
Por SAEGRE

Dra. Nora Moses
Dra. Laura Mittelberg

Por SPGO-CEGIP

Dra. Blanca Fretes de Brom
Dra. Fanny Corrales

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN BUENOS AIRES

Dra. Susana Kopelman
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Claudia Firpo

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN CÓRDOBA

Dr. Natalio Kuperman
Dra. Mónica Nañez
Dr. Domingo Mugnolo

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN ROSARIO

Dra. Patricia Perfumo
Dra. Mabel Martino

Comité de Certificación y Recertificación

Dr. Manuel Nöling
Dr. Héctor Miechi
Dr. Claudio Chillik
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Roxana Reynoso

Dr. Gabriel Faraj

Investigación

Coordinadores
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik

Comité de Ética Independiente

Integrantes
Dr. Héctor Miechi
Dr. Enrique Gadow
Dr. Eduardo Gago

Delegado ante la International Society of Gynecological Endocrinology

Dr. Héctor Miechi

Seguimiento y Contacto con el Socio

Coordinadora
Dra. Susana Pilnik

Coordinación de Filiales

Dr. Damián Branca

Filial SUR

Directora: Dra. Alejandra Ederra.
Filial NOA

Director: Dr. Juan José Aguilera
Filial Litoral

Directores: Dra. Irma Re
Dr. Sergio Ghersevich
Filial Cuyo

Directora: Dra. Fabiana Sayegh
Filial Córdoba – Centro
Director: Dr. Natalio Kuperman

Normatización de Conductas Médicas y Bioquímicas

Directoras
Dra. Marta Cortelezzi
Dra. María Alejandra Belardo
Bioquímicos

Dra. Verónica Amaral
Dra. Laura Boero
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Elsa Filgueira
Dra. María Rosa Mongitore

Dr. Guillermo Rossi
Dra. Mónica Saavedra
Dra. Isabel Teres
Dra. Viviana Mesch
Dra. Graciela Galiana
Médicos

Dra. Silvia Ciamartori
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Gladys Fernández
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Laura Mittelberg
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Susana Pilnik
Dra. Doris Rodríguez Vidal
Dra. Silvia Oizerovich
Dr. Domingo Mugnolo

SECRETARÍA: Viamonte 2660 6º "D"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(1056) - Telefax: 4961-0290
saegre@arnetbiz.com.ar-web: www.saegre.org.ar



Diseño, Composición e Impresión: Gráfica Latina S.A.
Av. de los Constituyentes 3423 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: 4522-7888
info@graficalatina.com.ar / www.graficalatina.com.ar

2003 Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

ISSN 5053701. Propietario: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Dirección Nacional del Derecho del Autor: Nº 5182603. SAEGRE no se responsabiliza por las opiniones vertidas por los autores

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio <http://www.bireme.br>

Índice

Trabajo original

- Premio Dr. Eduardo Lombardi: Inmunomodulación por progesterona y VIP de la función trofoblástica 5
Dres. Mariana Agüero, Laura Fraccaroli, Esteban Grasso, Daniel Papparini, Claudia Pérez Leirós, Rossana Ramborst
- Perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella 13
Dres. Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Melina Saban, Gabriel Faraj
- Indicadores de resistencia insulínica y riesgo metabólico en población infantil 19
Dres. Andrés Quezada, Graciela Ponce, Alejandra Rodríguez

Actualización

- Cronobiología y síndrome metabólico 26
Dr. Pablo Antonio Scacchi Bernasconi

Revisión

- Requerimientos nutricionales en las distintas etapas de la vida de la mujer 40
Dra. Nora Slobodianik

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

- El estado metabólico del padre obeso, la adiposidad y la capacidad reproductiva son indicadores de la salud reproductiva del hijo 46
Fertility and Sterility. 2014;101:856-873
Comentarios: *Lic. Juliana Burdet y María Belén Mazzucco; Dra. Pamela Nicotra Perassi*

Novedades bibliográficas

- El IUB, un DIU recién inventado: un breve informe 52
Contraception. 2014; 89:139-141
- Incremento del nivel de los marcadores de estrés oxidativo y carbonilo en la corteza ovárica que rodea los quistes endometriósicos 53
Gynecol Endocrinol. 2014; 30:808-812.
- Acercamiento bioinformático a la genética de la preeclampsia 53
Obstetrics & Gynecology. 2014;123:1155-1161

Calendario de eventos 54

Reglamento de publicaciones 55

Index

Original article

- Dr. Eduardo Lombardi Award: Immunomodulation by progesterone and VIP of the trophoblast cell function* 5
Drs. Mariana Agüero, Laura Fraccaroli, Esteban Grasso, Daniel Papparini, Claudia Pérez Leirós, Rossana Ramborst
- Lipid profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes* 13
Drs. Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Melina Saban, Gabriel Faraj
- Indicators of insulin resistance and metabolic risk in infantile population* 19
Drs. Andrés Quezada, Graciela Ponce, Alejandra Rodríguez

Updates

- Chronobiology and metabolic syndrome* 26
Dr. Pablo Antonio Scacchi Bernasconi

Review

- Nutritional requirements during woman' life* 40
Dr. Nora Slobodianik

Critical analysis of selected articles: experts' opinions

- Obese father's metabolic state, adiposity, and reproductive capacity indicate son's reproductive health* 46
Fertility and Sterility. 2014;101:856-873
Comments: Lic. Juliana Burdet and María Belén Mazzucco; Dr. Pamela Nicotra Perassi

Novel articles

- The IUB, a newly invented IUD: a brief report* 52
Contraception. 2014;89:139-141
- Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surrounding endometriotic cysts* 52
Gynecol Endocrinol. 2014; 30:808-812.
- Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia* 53
Obstetrics & Gynecology. 2014;123:1155-1161

- Upcoming events* 54
Instructions for authors 55

Trabajo Original

Inmunomodulación por progesterona y VIP de la función trofoblástica *Immunomodulation by progesterone and VIP of the trophoblast cell function*

Mariana Agüero, Laura Fraccaroli, Esteban Grasso, Daniel Papparini,
Claudia Pérez Leirós, Rossana Ramborst

Laboratorio de Inmunofarmacología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA, IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires
E-mail: rramborst@qb.fcen.uba.ar

Resumen

Desde el punto de vista inmunológico, el embarazo comprende una respuesta inflamatoria durante el período periimplantacional que posteriormente cambiará hacia una de tipo tolerogénica. Particularmente, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) producido por células trofoblásticas gatilla múltiples mecanismos que llevan a la tolerancia de aloantígenos y otros antígenos inherentes a la gestación. Dado que la progesterona es crucial desde las primeras etapas del embarazo, evaluamos los efectos inmunomoduladores de la progesterona y del VIP en las funciones de las células trofoblásticas. Para ello utilizamos un modelo in vitro de cocultivo entre células trofoblásticas (línea celular Swan71) y células mononucleares totales (MNT) obtenidas de sangre periférica de mujeres fértiles. Observamos que el VIP junto con la progesterona disminuyen significativamente la expresión de mediadores inflamatorios, como la producción de nitritos, la actividad gelatinolítica de la metaloproteína 9 y la expresión de la enzima COX-2. Al mismo tiempo, la progesterona aumentó significativamente la expresión de los receptores VPAC1 y VPAC2. Más aún, la progesterona aumentó la fagocitosis de perlas de látex fluorescentes (esferocitosis) en forma específica, ya que su inhibidor RU486 previno dicho aumento. Finalmente, el VIP suprimió la respuesta T efectora materna en presencia de progesterona, acompañado por una reducción en la expresión del t-bet, un marcador de linfocitos Th1 asociado a respuestas deletéreas en la interfase materno-placentaria. Los presentes resultados sugieren que la progesterona contribuiría a mantener una respuesta tolerogénica durante el período periimplantacional, disminuyendo la expresión de mediadores inflamatorios, facilitando los efectos moduladores de VIP y la remoción fisiológica de cuerpos apoptóticos.

Palabras clave: progesterona, VIP, fagocitosis, tolerancia materna.

Abstract

From the immunological point of view pregnancy implies a proinflammatory response during the im-

plantation that will be shifted toward a tolerogenic one. Particularly, the vasoactive intestinal peptide (VIP) is produced by trophoblast cells, among others, and displays multiple target circuits that allow the tolerance to alloantigens and other pregnancy-related antigens. Since progesterone is essential from the first stages of pregnancy, here we evaluated the immunomodulatory effects of progesterone and VIP on the trophoblast cell function. For that purpose we used an in vitro model based in the Swan71 cell line co-cultured or not with maternal mononuclear cells obtained from fertile women. We observed that VIP, together with progesterone, decreased the expression of inflammatory mediators as the nitrites production, COX-2 expression and the activity of metalloproteinase 9. At the same time, progesterone significantly increased the expression of VPAC1 and VPAC2 receptors. Moreover, progesterone specifically increased the phagocytosis of latex-beads conjugated with FITC (efferocytosis) since the inhibitor RU486 prevented this effect. Finally, VIP decreased the effector T cell maternal response in the presence of progesterone accompanied by a reduction in t-bet expression, a transcription factor associated with Th1 deleterious response at the maternal-placental interfase. The present results suggest that progesterone would contribute to a tolerogenic response during the periimplantation period decreasing the expression of inflammatory mediators, easing VIP modulatory effects and the remotion of apoptotic bodies.
Key words: progesterone, VIP, phagocytosis, maternal tolerance.

Introducción

Una implantación embrionaria satisfactoria es el resultado final de complejas interacciones moleculares entre un útero preparado hormonalmente y un blastocisto maduro. Así, se genera un diálogo entre la madre y el feto en el que participan factores hormonales, de crecimiento y diferenciación placentarios e inmunológicos (1,2).

Desde el punto de vista inmunológico, el embarazo comprende tres fases distintas con procesos bio-

lógicos característicos. En la primera etapa (primer trimestre de embarazo), el embrión requiere una respuesta proinflamatoria intensa para poder implantarse en el endometrio. Este proceso implica la ruptura del epitelio uterino, la invasión de la decidua y el reemplazo de los vasos maternos para soportar la demanda de oxígeno. La segunda fase inmunológica es un período de crecimiento y desarrollo donde la madre y el feto son simbióticos en un microambiente antiinflamatorio (segundo y parte del tercer trimestre de embarazo). En la última fase, se genera nuevamente una respuesta proinflamatoria que llevará a la contracción del útero y, en consecuencia, al parto (3,4).

Estos cambios se encuentran regulados a través de distintos mecanismos clave, ya que las alteraciones en ellos se relacionan con distintas fallas reproductivas como los abortos recurrentes de causa inmunológica, la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia (5).

En este contexto, el VIP es producido por células del sistema inmune, entre otras, con un marcado efecto antiinflamatorio e inmunomodulador promoviendo respuestas tolerogénicas, como se ha demostrado en modelos murinos y procesos autoinmunes (6,7). El VIP pertenece a la familia de péptidos de glucagón-GRF-secretina y fue inicialmente descrito como neurotransmisor del sistema nervioso central y autónomo. Es un péptido pleiotrópico con efectos variados, entre ellos produce un potente efecto vasodilatador por acción sobre receptores VPAC en músculo liso vascular uterino induciendo la producción de óxido nítrico (8).

En la interfase materno-placentaria murina, los niveles de VIP aumentan con un pico entre los días 9 y 12 de la gestación, con mayor expresión en decidua (9,10). El VIP estimula la diferenciación neuronal en embriones de ratón, y el tratamiento de embriones de día E9 in vitro con el péptido promueve un aumento de su crecimiento (9). Las hembras heterocigotas para la expresión de VIP (VIP^{+/+}) producen crías con menor peso al nacer y trastornos de aprendizaje comparadas con crías *wild type* (WT) de madres WT; mientras que no se informaron gestaciones de hembras homocigotas recesivas (VIP^{-/-}) para VIP (10). Junto con la cinética de producción local de VIP, estas evidencias sugieren funciones tróficas o reguladoras de VIP en etapas tempranas de la gestación en ratones (11,12).

Más aún, en sistemas de cocultivos in vitro entre células mononucleares obtenidas de mujeres fértiles y células trofoblásticas humanas (línea celular Swan71) se observó que las células trofoblásticas producen VIP y este disminuiría la respuesta inflamatoria inicial de la implantación embrionaria regulando el balance de factores pro/antiinflamatorios, favoreciendo una respuesta tolerogénica materna. Particularmente, incrementa

la frecuencia de linfocitos T reguladores y citoquinas con efectos inmunosupresores como IL-10 (interleukina 10) y TGF- β (transforming growth factor), las cuales inhibirían la expansión masiva de linfocitos maternos activados y potencialmente deletéreos para la gestación (13,14).

En ese sentido, la progesterona desempeña un papel fundamental durante toda la gestación. En etapas tempranas de la implantación embrionaria, su producción es mantenida por el cuerpo lúteo en respuesta al estímulo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) producida por el trofoblasto y luego, entre la sexta y octava semana de gestación, la placenta se convierte en la principal fuente de dicha hormona (15). Sus efectos son muy diversos, es fundamental para la preparación del endometrio y su diferenciación a decidua para la implantación, y luego para el mantenimiento del embarazo, promoviendo el crecimiento uterino y suprimiendo la contractilidad del miometrio (15). Además controla la capacidad invasiva de las células trofoblásticas regulando la actividad de las metaloproteinasas (MMP), principalmente la MMP2 y la MMP9 con gran capacidad invasiva, y contribuye a la tolerancia de antígenos fetales, entre otros antígenos, actuando como un mediador antiinflamatorio (16).

La progesterona media su acción a través de la activación de sus receptores (PR) A y B (PRA y PRB). Estas isoformas pertenecen a la familia de receptores nucleares y si bien tienen idéntico dominio de pegado, gatillan actividades transcripcionales distintas (17). Es por esto que la progesterona regula diferencialmente la expresión de distintos sets de genes, según la isoforma de PR que expresan las células (16-18).

Si bien se ha descrito la capacidad del VIP para estimular la secreción de hCG y de progesterona en cultivos de células trofoblásticas humanas, particularmente en la línea celular trofoblástica del tercer trimestre JEG-3 (19), hasta el momento no hay evidencias de la modulación de los efectos del VIP por progesterona en células trofoblásticas.

Así, hipotetizamos que en condiciones normales de gestación, la progesterona producida en etapas tempranas del diálogo materno-fetal, a través de sus receptores nucleares, modularía la expresión de los receptores del VIP en células trofoblásticas, y junto con el VIP generarían efectos antiinflamatorios y tolerogénicos. Por lo tanto, nuestro objetivo general fue investigar el efecto modulador de la progesterona y del VIP en procesos clave que desempeñan las células trofoblásticas, como es la producción de mediadores antiinflamatorios, tolerogénicos y la fagocitosis de cuerpos apoptóticos.

Materiales y métodos

- **Células trofoblásticas: línea celular Swan71:** se utilizaron células inmortalizadas humanas a partir de trofoblasto de primer trimestre de gestación, las cuales fueron obtenidas y caracterizadas en el laboratorio del Dr. Gil Mor (*Yale University*) (20).

- **Aislamiento de células mononucleares totales (MNT) de sangre periférica:** las MNT se obtuvieron a partir de sangre periférica anticoagulada proveniente de mujeres fértiles voluntarias, entre 25-42 años, con al menos un embarazo a término sin ningún aborto espontáneo en su historia clínica. Luego de realizar un gradiente de densidad utilizando Ficoll-HyPaque (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia), el halo correspondiente a las MNT se recuperó, se lavó con solución fisiológica y se resuspendió en medio RPMI-1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) suplementado con 10% de suero AB humano, 2 mM glutamina (Life Technologies, UK) y gentamicina 20 µ/ml.

- **Cocultivos de células Swan71 y células mononucleares de mujeres fértiles como modelo del diálogo materno-fetal:** las células trofoblásticas cultivadas en DMEM-F12 y suero fetal bovino 10%, en 70% de confluencia, se cocultivaron en presencia de células MNT de mujeres fértiles como se describió previamente (13,14,21). Las células y/o los sobrenadantes se recuperan según se indica en cada ensayo.

- **Cocultivos de células MNT maternas con células MNT paternas como modelo de la respuesta alógena materna (cultivo mixto linfocitario):** se cuantificó la proliferación celular T materna en respuesta a aloantígenos presentes en células MNT paternas en presencia del VIP y de progesterona. Las MNT paternas fueron tratadas previamente con mitomicina C para lograr una respuesta unidireccional. Luego de 5 días de cocultivo, la proliferación se cuantifica por incorporación de timidina- H^3 como se describió previamente (13,14,21).

- **Zimografía:** la actividad enzimática de MMP9 se evidenció por SDS-PAGE con geles 10% de gelatina en presencia y ausencia de EDTA como control de especificidad. Luego del fraccionamiento por electroforesis, la digestión enzimática se reveló por tinción con Coomassie azul. La actividad gelatinolítica se determinó semicuantitativamente a través de las bandas de degradación (13).

- **RT-PCR:** luego de la obtención del ADN copia se realizó la reacción en cadena de polimerasa en un ciclador térmico PTC-100 MJ Research Inc. Se utilizaron *primers* diseñados para la detección de GAPDH (control de expresión), VPAC1, VPAC2 y COX-2.

- **Ensayos de Western Blot:** se realizó como se describió previamente (13). Brevemente, a partir de las células cultivadas bajo distintas condiciones, se obtuvieron

los correspondientes extractos proteicos y se sembraron en geles de poliacrilamida con SDS. Luego de la electroforesis y transferencia a membranas de nitrocelulosa, las proteínas separadas se incubaron en presencia del 1° Ac específico anti t-bet. Luego de lavar, se incubó con un 2° Ac conjugado con HRP y la detección se realizó por quimioluminiscencia (Amersham-Pharmacia). Las bandas inmunorreactivas se analizaron con el analizador de imágenes Fotodyne (Fotodyne, Inc) (22).

- **Producción de nitritos:** se cuantificó dicha producción por el método de Griess con NEDA y sulfonamida en los sobrenadantes obtenidos de cocultivos entre células Swan71 y MNT maternas (13).

- **Ensayo de fagocitosis y citometría de flujo:** las células trofoblásticas crecidas al 70% de confluencia se trataron con VIP, progesterona, RU486 (1µM) (Sigma) o PMA (acetato-miristato de forbol, control positivo de fagocitosis). Luego de 24 horas se incuban en ausencia/presencia de VIP durante 30 min. Finalmente se adicionan las perlas de látex de 1-2 µm conjugadas con FITC (Sigma) en relación 1:50 durante 2 h. Las células trofoblásticas se recuperaron luego del ensayo de fagocitosis y se analizaron por citometría de flujo (FACS ARIAS-Becton Dickinson, FCEN, UBA). Los resultados obtenidos se analizaron con el programa FlowJo 7.6 y se expresaron como la intensidad de fluorescencia media (MIF).

- **Análisis estadístico:** para la comparación entre medias se utilizó el test de Student para muestras paramétricas empleando el software GraphPad 6.0 (GraphPad, San Diego, CA).

Resultados

Efecto inmunosupresor de la respuesta alógena de VIP en presencia de progesterona

Dados los efectos inmunomoduladores de VIP y de progesterona, investigamos la capacidad de ambos de suprimir la respuesta materna hacia aloantígenos paternos. Para ello se realizaron cocultivos de células MNT maternas con MNT paternas (estos últimos tratados con mitomicina C para lograr una respuesta unidireccional) en ausencia o presencia de VIP ($10^{-7}M$) y de progesterona ($10^{-6}M$) en concentraciones fisiológicas en la interfase materno-fetal. Luego de 72 horas de cultivo, se cuantificó la proliferación por incorporación de timidina tritiada. En la **FIGURA 1A** se observa que el VIP ($10^{-7}M$) fue capaz de suprimir significativamente la proliferación de linfocitos maternos aloactivados en presencia de progesterona.

Teniendo en cuenta que la respuesta alógena se acompaña de una respuesta efectora de tipo Th1 potencialmente deletérea, seguidamente evaluamos la modulación del factor de transcripción t-bet característico

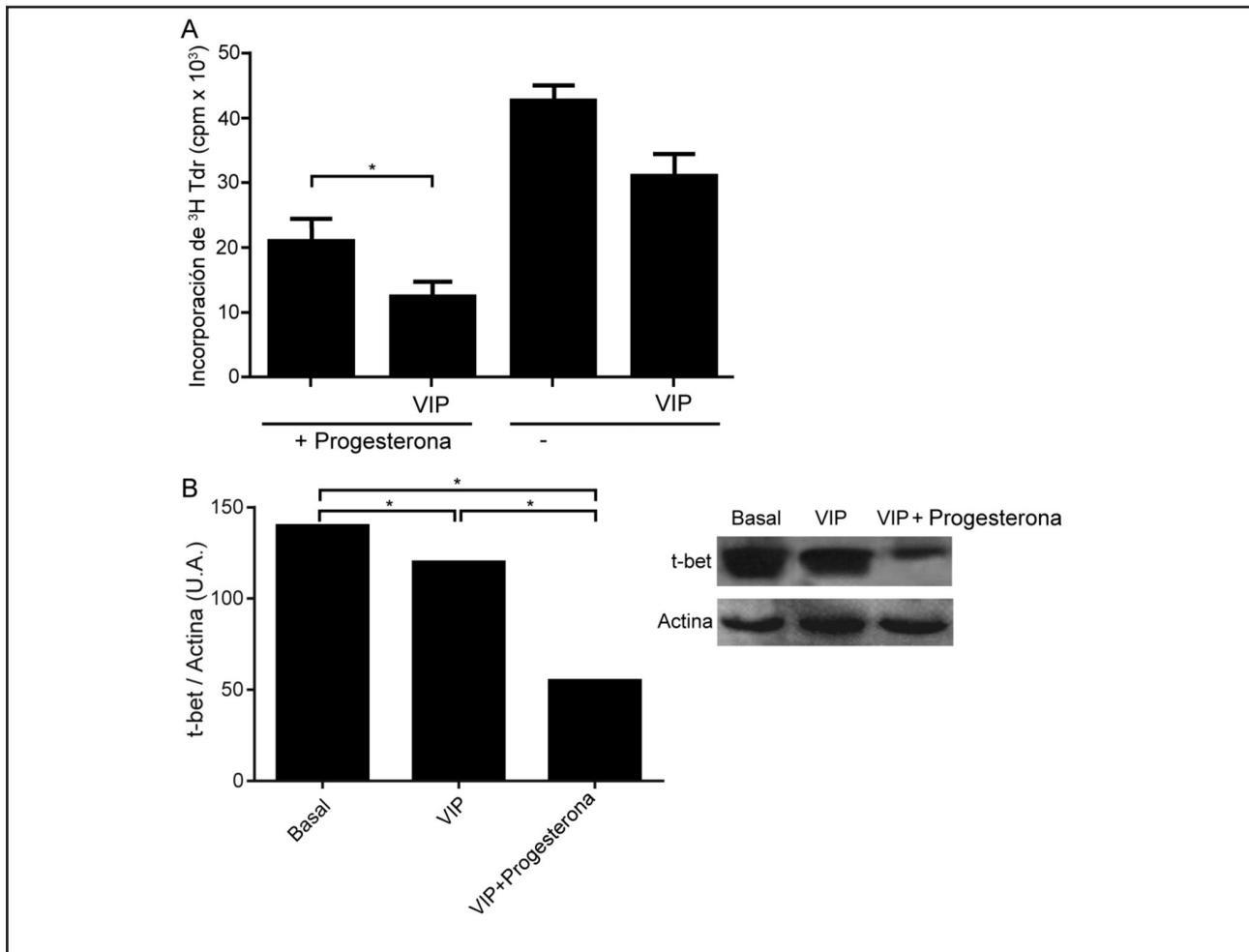


FIGURA 1. Efecto inmunosupresor de la respuesta alógena de VIP en presencia de progesterona. Las células mononucleares totales (MNT) maternas y paternas (tratadas con mitomicina **C**), se cocultivaron en ausencia/presencia de VIP y progesterona. Luego de 72 horas: **A**) se cuantificó la proliferación celular por incorporación de timidina tritiada; y **B**) la expresión del factor de transcripción t-bet, por Western Blot (T-test *p<0,05).

de este tipo de respuesta por Western Blot. Como se observa en la **FIGURA 1B**, luego del cocultivo de las MNT maternas y paternas, la expresión t-bet disminuyó significativamente en presencia de VIP más progesterona.

VIP y progesterona modulan la producción de mediadores implantatorios en el diálogo materno-trofoblástico

El VIP y la progesterona inducen la producción de mediadores tolerogénicos y por ello investigamos sus efectos en la modulación de marcadores inflamatorios en el diálogo entre leucocitos maternos y células trofoblásticas. Con tal motivo, células Swan71 fueron cultivadas en presencia de MNT maternas en ausencia o presencia de VIP y progesterona. Pudimos observar que el VIP junto con la progesterona fueron capaces de disminuir la producción de nitritos cuantificados por el método de Griess, la expresión de COX-2, cuantificado por RT-PCR y la actividad gelatinolítica de la MMP9 evaluada

por zimografía (p<0,05 Test de Student, **FIGURA 2A, B y C**). Estas evidencias sugieren que el VIP y la progesterona modulan la producción de distintos mediadores inflamatorios involucrados en la implantación.

La progesterona induce la expresión de los receptores de VIP en las células Swan71

Con el objeto de investigar el efecto de la progesterona sobre el sistema VIP/VPAC en células trofoblásticas, evaluamos la expresión de los receptores VPAC1 y VPAC2 en la línea celular Swan71. La línea celular fue cultivada en presencia de progesterona (10⁻⁶M) y luego de 24 horas se evaluó la expresión de los receptores por RT-PCR. Como se observa en la **FIGURA 3**, la progesterona aumenta significativamente la expresión de ambos receptores. Estos resultados sugieren que la progesterona estimularía a las células trofoblásticas sensibilizándolas a los efectos del VIP, amplificando así el efecto tolerogénico del péptido.

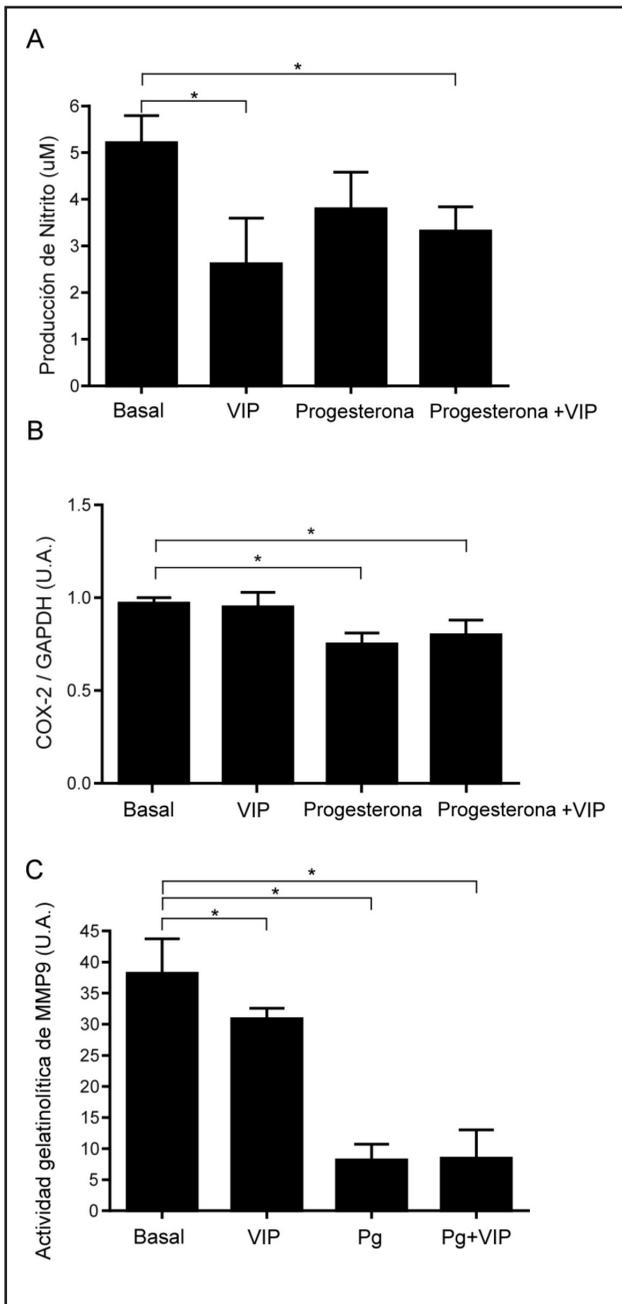


FIGURA 2. VIP y progesterona modulan la producción de mediadores en el diálogo materno-trofoblástico. Las MNT maternas en ausencia/presencia de VIP y progesterona o combinadas se cocultivaron con células Swan-71 durante 48 horas. Seguidamente se analizó: **A)** la producción de nitritos (método de Griess); **B)** la expresión de COX-2 (RT-PCR); y **C)** la actividad gelatinolítica de MMP-9 (zimografía) (T-test * $p < 0,05$).

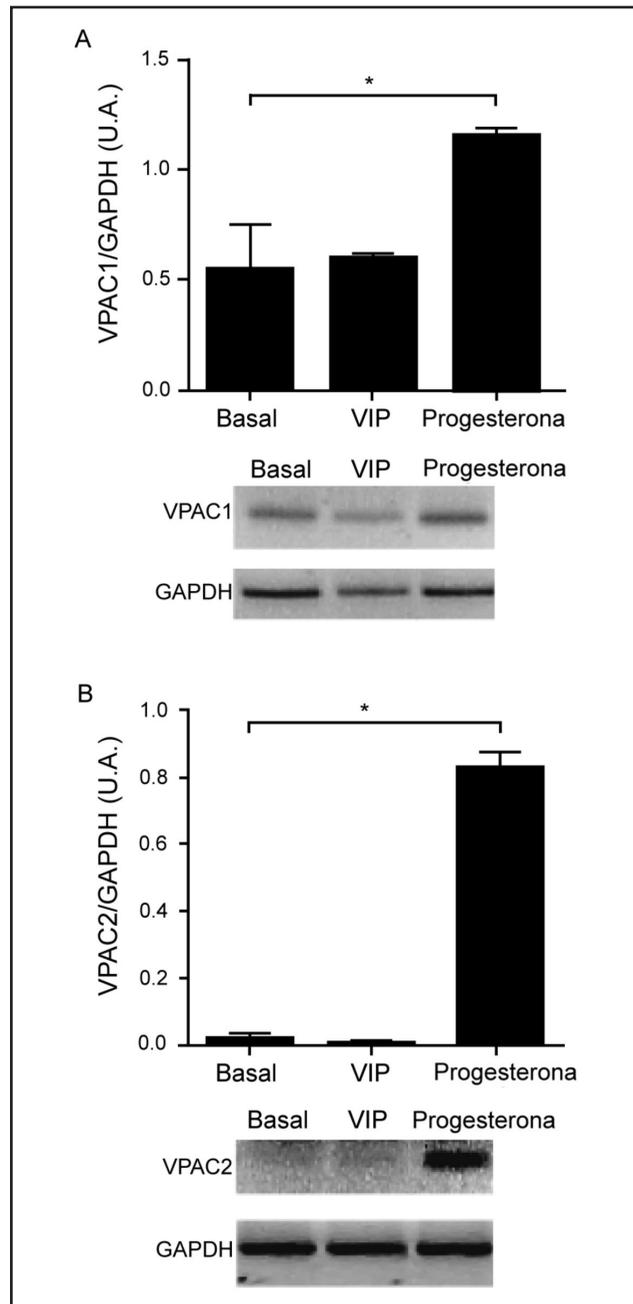


FIGURA 3. La progesterona induce la expresión de los receptores de VIP en las células Swan71. Las células Swan-71 se cultivaron en presencia de progesterona ($10^{-6}M$) durante 24 horas. Seguidamente se analizó la expresión VPAC1 y VPAC2 por RT-PCR (T-test * $p < 0,05$).

La progesterona favorece la capacidad fagocítica de las células trofoblásticas

La generación de la interfase materno-placentaria involucra la remodelación tisular y de la vasculatura del entorno generando un gran número de células apoptóticas endoteliales y epiteliales. Estos cuerpos apoptóticos serán removidos rápidamente por células fagocíticas profesionales como los macrófagos o por células trofoblásticas, que adquieren esta capacidad durante su diferenciación (22,23). Este proceso permitirá, no solamente depurar los cuerpos apoptóticos generados, sino también inducir la producción de citoquinas antiinflamatorias contribuyendo a generar un microambiente tolerogénico. Dada la relevancia de la remoción de cuerpos apoptóticos y los efectos antiinflamatorios de la progesterona, investigamos si esta favorece el proceso de fagocitosis. Para ello, en un primer paso se realizaron ensayos de fagocitosis de perlas de látex (1-2 µm) con las células Swan71, ya que dicho proceso de esferocitosis es similar a la remoción de cuerpos apoptóticos (24). Las células trofoblásticas se cultivaron en presencia de progesterona o de un control positivo de fagocitosis y 24 h después se adicionaron las perlas de látex conjugadas con FITC. Luego de 2 y 4 h de incubación, su fagocitosis se cuantificó por citometría de flujo. Como se observa en la **FIGURA 4A** panel superior, las células Swan71 aumentaron su capacidad fagocítica en presencia de progesterona luego de 2 horas de fagocitosis, lo que refleja su relevancia en eventos tempranos. La **FIGURA 4A** panel derecho muestra células Swan71 luego de la fagocitosis de perlas de látex.

Seguidamente, evaluamos la contribución de VIP y la especificidad del efecto de progesterona en la fagocitosis mediada por células trofoblásticas. Las células Swan71 se pretrataron con progesterona, VIP, con el control positivo o RU486 (antagonista competitivo de PR). Luego de 24 h, se incubaron en ausencia/presencia de VIP durante 30 minutos. Seguidamente se realizó el ensayo de fagocitosis durante 2 h y el análisis por citometría de flujo. Como se observa en la **FIGURA 4B**, VIP no modula la capacidad fagocítica de las células trofoblásticas. En cambio, si las células trofoblásticas estaban pretatadas con progesterona, aumenta su capacidad fagocítica de perlas de látex. Por otra parte, RU486, el antagonista de progesterona previene dicho aumento, lo que sugiere el efecto directo de progesterona en la función fagocítica de las células trofoblásticas. La **FIGURA 4B** muestra un ejemplo representativo de 3 experimentos realizados en las mismas condiciones.

Discusión

Durante el período de implantación es esencial que se genere una respuesta proinflamatoria asociada a

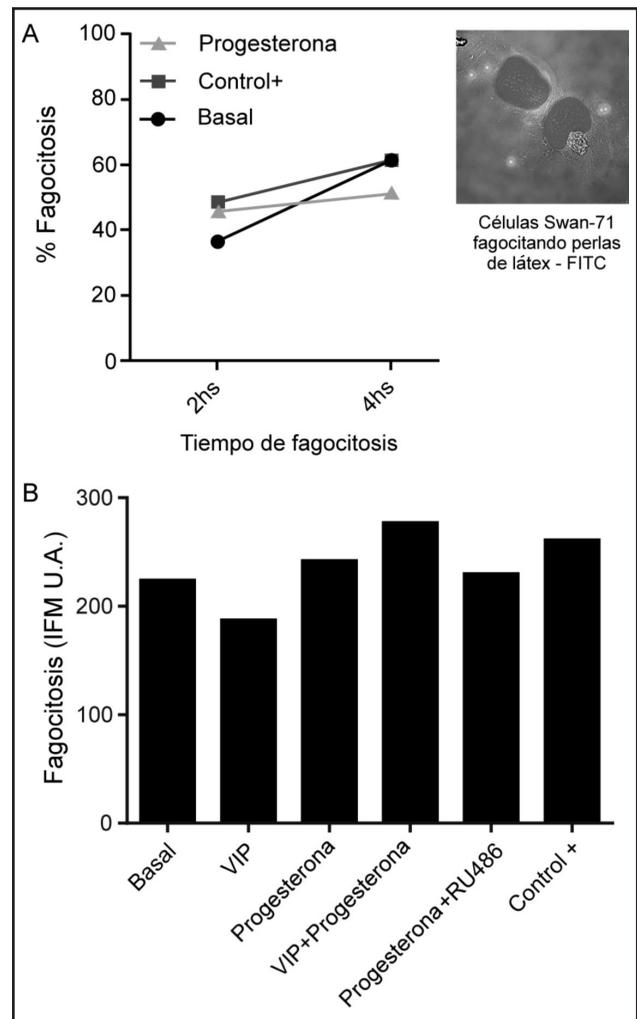


FIGURA 4. La progesterona favorece la capacidad fagocítica de las células trofoblásticas. A) las células Swan71 se cultivaron en presencia de progesterona del control positivo durante 24 horas. Seguidamente se adicionaron perlas de látex conjugadas con FITC durante 2 y 4 horas, y su fagocitosis se cuantificó por citometría de flujo; **B)** las células trofoblásticas se trataron con progesterona, RU486 o con control positivo durante 24 h. Luego se las incubó en ausencia o presencia de VIP durante 30 min., se realizó el ensayo de fagocitosis con perlas de látex y el análisis por citometría de flujo. La figura muestra un ejemplo representativo de 3 experimentos realizados en las mismas condiciones.

remodelación tisular y neoangiogénesis requerida para la formación de la interfase materno-placentaria. Esta respuesta inflamatoria fisiológica inicial debe ser controlada estrictamente a través de la activación de circuitos inmunes redundantes, hacia una respuesta materna tolerogénica. Dado que el VIP es un neuropéptido capaz de afectar múltiples circuitos inmunológicos induciendo efectos antiinflamatorios y tolerogénicos en varios modelos in vivo e in vitro y que la progesterona también presenta efectos tolerogénicos, en este trabajo nos preguntamos cómo ambos mediadores modulan la función de las células trofoblásticas.

Los resultados obtenidos indican que, por un lado, disminuye la producción de mediadores inflamatorios involucrados en la implantación embrionaria como nitritos, COX-2 y MMP9, y por el otro, incrementa la expresión de ambos receptores de VIP (VAPC1 y VPAC2). A su vez, el VIP regula el balance de mediadores pro/antiinflamatorios y de células T efectoras Th1/T reguladoras favoreciendo una respuesta tolerogénica (22). Estos resultados nos sugieren que, por un lado, la progesterona tiene efectos directos y, por el otro, indirectamente amplifica los efectos del VIP, así sus propiedades antiinflamatorias y tolerogénicas.

Uno de los procesos más relevantes durante el período periimplantatorio es la fagocitosis. Así el desarrollo y la función normal de la placenta dependen de la diferenciación e invasión del trofoblasto: sus células proliferan y se diferencian para formar la interfase entre la madre y el embrión; mientras que otras células trofoblásticas invaden la decidua remodelando los vasos de la pared uterina a arterias espiraladas para acomodar la expansión del tejido extraembrionario y aumentar el flujo sanguíneo (23). Un alto y permanente recambio o *turn-over* de células endoteliales y epiteliales que involucran procesos de apoptosis ocurre a medida que avanza la gestación. La remoción de cuerpos apoptóticos es crítica para prevenir el rechazo del feto y las células trofoblásticas como los macrófagos deciduales son las principales células que ejercen esa función fagocítica. Estos últimos adquieren un perfil de activación alternativo que lleva a que el proceso de fagocitosis sea antiinflamatorio (23).

La fagocitosis en sí misma es un proceso complejo que requiere señales específicas y lleva a diversos eventos como la endocitosis de distintas partículas, la muerte de microorganismos y la producción de inmunomoduladores de la respuesta inmune. La consecuencia del proceso de fagocitosis varía dependiendo el propósito: nutricional, remodelación o protección. La fagocitosis no solamente es una función primaria de células fagocíticas profesionales como células dendríticas, macrófagos y granulocitos, sino también otros tipos celulares, como las células trofoblásticas (24,25).

Particularmente el proceso de fagocitosis por células trofoblásticas es de gran relevancia ya que conecta e integra estos tres objetivos en procesos como la implantación embrionaria y la placentación.

La actividad fagocítica de las células trofoblásticas, no solamente contribuye a la invasión, sino que está implicada en la nutrición del embrión (alimentación histiotrófica) previamente a la placentación. Más allá de las limitaciones de la alimentación histiotrófica, la capacidad fagocítica de las células trofoblásticas durante la gestación es fundamental para la remoción de debris en

la interfase materno-fetal en varias especies. En humanos existen claras evidencias de la presencia de células deciduales necróticas en las vacuolas fagosomales en células citotrofoblásticas (25).

En este trabajo pudimos observar que la progesterona modula la esferositosis en células trofoblásticas, lo que sugiere que a nivel local, la progesterona no solamente contribuiría a modular la producción de mediadores inflamatorios y de los receptores del VIP, sino también a la remoción fisiológica de cuerpos apoptóticos y así a la homeostasis tisular.

Agradecimientos

El presente estudio fue realizado con fondos otorgados a RR (UBACyT 2012-2015), a CPL (UBACyT 2011-2014 y PICT 2011-0144 de ANPCyT), y a MA la beca de Maestría de UBA. También agradecemos al Dr. Gil Mor que gentilmente nos cedió la línea celular trofoblástica Swan-71.

Referencias

1. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:425-33.
2. Paria B, Reese J, Das S, Dey S. Deciphering the cross talk of implantation: advances and challenges. *Science.* 2002;296:2185-8.
3. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:17-24.
4. Koga K, Aldo PB, Mor G. Toll-like receptors and pregnancy: trophoblast as modulators of the immune response. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:191-202.
5. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci.* 2009;16:216-29.
6. Couvineau A, Laburthe M. VPAC receptors: structure, molecular pharmacology and interaction with accessory proteins. *Br J Pharmacol.* 2012;166:42-50.
7. Onoue S, Misaka S, Yamada S. Structure-activity relationship of vasoactive intestinal peptide (VIP): potent agonists and potential clinical applications. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2008;377:579-90.
8. Jovanovic S, Grbovic L, Jovanovic A. Pregnancy does not alter the response of uterine arteries to vasoactive intestinal polypeptide. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:361-68.
9. Spong C, Lee S, Mcune S, Gibney G, Abebe D, Alvero R, Brennehan E, Hill G. Maternal regulation of embryonic growth: the role of vasoactive intestinal peptide. *Endocrinology.* 1999;140:917-24.

10. Lim MA, Stack CM, Cuasay K, Stone MM, McFarlane HG, Waschek JA, Hill JM. Regardless of genotype, offspring of VIP-deficient female mice exhibit developmental delays and deficits in social behavior. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26:423-34.
11. Larocca L, Hauk V, Calafat M, Roca V, Fraccaroli L, Franchi A, Ramhorst R, Pérez Leiros C. Modulation of macrophage inflammatory profile in pregnant nonobese diabetic (NOD) mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;333:112-8.
12. Pérez Leirós C, Ramhorst R. Tolerance induction at the early maternal-placental interface through selective cell recruitment and targeting by immune polypeptides. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:359-68.
13. Fraccaroli L, Alfieri J, Larocca L, Calafat M, Roca V, Lombardi E, Ramhorst R, Leirós CP. VIP modulates the pro-inflammatory maternal response, inducing tolerance to trophoblast cells. *Br J Pharmacol.* 2009;156:116-26.
14. Fraccaroli L, Alfieri J, Larocca L, Calafat M, Mor G, Pérez Leirós C, Ramhorst R. A potential tolerogenic immune mechanism in a trophoblast cell line through the activation of chemokine-induced T cell death and regulatory T cell modulation. *Hum Reprod.* 2009;24:166-75.
15. Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone Receptors in the Human Pregnancy Uterus: Do they Hold the Key to Birth Timing? *Reproductive Sciences.* 2005;18:6-19.
16. Bischof P, Irminger-Finger I. The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1-16.
17. Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta.* 2005;26:273-81.
18. Morelli MB, Barberi M, Gambardella A, Borini A, Cecconi S, Coticchio G, Canipari R. Characterization, Expression, and Functional Activity of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Its Receptors in Human Granulosa-Luteal Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4924-32.
19. Marzioni D, Fiore G, Giordano A, Nabissi M, Florio P, Verdenelli F, Petraglia F, Castellucci M. Placental Expression of Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide: Evidence for a Local Effect on Hormone Release. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90:2378-83.
20. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Alvero A, Aldo PB, Ma Y, Mor G. The isolation and characterization of a novel telomerase immortalized first trimester trophoblast cell line, Swan 71. *Placenta.* 2009;30:939-48.
21. Fraccaroli L, Grasso E, Hauk V, Cortelezzi M, Calo G, Pérez Leirós C, Ramhorst R. Defects in the vasoactive intestinal peptide (VIP)/VPAC system during early stages of the placental-maternal leucocyte interaction impair the maternal tolerogenic response. *Clin Exp Immunol.* 2012;170:310-29.
22. Straszewski-Chavez S, Abrahams V, Mor G. The Role of Apoptosis in the Regulation of Trophoblast Survival and Differentiation during Pregnancy. *Endocrine Reviews.* 2005; 26:877-97.
23. Fest S, Aldo PB, Abrahams VM, Visintin I, Alvero A, Mor G. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57:55-66.
24. Bevilacqua E, Hoshida MS, Amarante-Paffaro A, Albieri-Borges A, Gomes SZ. Trophoblast phagocytic program: roles in different placental systems. *Int J Dev Biol.* 2010;54:495-505.
25. Hata T, Ohkawa K, Tomamita M, and Kishino M. Phagocytosis of human cytotrophoblast cell invading into decidual tissue in early stage of gestation. *Acta Obstet Gynaecol Jpn.* 1981;33:537-44.

Perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella

Lipid profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes

Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Melina Saban, Gabriel Faraj

*Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, CABA, Argentina
E-mail: jimesoutelo@arnet.com.ar*

Resumen

Introducción: la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en mujeres posmenopáusicas y es aún mayor en pacientes diabéticas.

Objetivo: estimar los parámetros antropométricos y bioquímicos entre mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella.

Materiales y métodos: ingresaron 253 mujeres posmenopáusicas: Grupo 1: 131 pacientes sin diagnóstico de diabetes y Grupo 2: 122 pacientes con diagnóstico de diabéticas tratadas solo con metformina. Se excluyó toda patología y medicación que pudiera afectar el metabolismo glucémico, lipídico y la presión arterial. Recabamos datos sobre antecedentes personales, hábitos, medidas antropométricas, presión arterial y circunferencia de la cintura (CC). Se realizó extracción de sangre para glucemia, lípidos y HbA1C (hemoglobina glicosilada). Se realizó test t de Student y test de la χ^2 ; p significativa <0,05.

Resultados: el Grupo 2 mostró más sedentarismo y menos tabaquismo. Además presentaron mayor índice de masa corporal, CC e índice cintura/talla. No hubo diferencia significativa en la presión arterial. Las pacientes del Grupo 2 presentaron mayores niveles de triglicéridos, VLDL e índice TG/HDL, mientras que el Grupo 1 presentó mayores niveles de colesterol total, LDL, no HDL-c pero HDL-c mayor.

Conclusiones: si bien la menopausia no es un factor de riesgo para ECV, existe en dicho período un incremento del riesgo de hipertensión, dislipidemia y diabetes. La diabetes es un factor de riesgo mayor de ECV. Las posmenopáusicas sin diabetes presentaron un perfil lipídico alterado, lo que les confiere riesgo cardiovascular; las mujeres diabéticas, aunque medicadas con metformina, mostraron un patrón típico de insulinoresistencia, lo que favorece el riesgo de ECV.

Palabras clave: dislipidemia, diabetes tipo 2, posmenopausia, perfil lipídico.

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in postmenopausal women, being even higher in diabetic patients.

Objective: To estimate anthropometric and biochemical parameters between postmenopausal women with and without type 2 diabetes.

Materials and Methods: 253 postmenopausal women were admitted: Group 1: 131 patients without diabetes and Group 2: 122 diabetic. All pathology and medication that might affect glycemetic, lipid metabolism and blood pressure were excluded. Diabetic patients were taking metformin alone. We collect data on personal history, habits, anthropometric measurements, blood pressure and waist circumference (WC). Extraction for blood glucose, lipids and HbA1c was performed. Was conducted Student t test and Chi square; significant $p < 0.05$.

Results: The G2 was more sedentary and less smoking. They also had a higher body mass index, WC and waist eight index. There was no significant difference in blood pressure. G2 had higher levels of triglycerides, VLDL and index TG/DL while G1 had higher levels of total cholesterol, LDL, non-HDL-c but higher HDL-c.

Conclusions: Menopause is not a risk factor for CVD, but increases the risk of hypertension, dyslipidemia and diabetes. Diabetes is a major risk factor for CVD. Postmenopausal without diabetes had an altered lipid profile, which confers cardiovascular risk; diabetic women, although medicated with metformin showed a typical pattern of insulin resistance, favoring CVD risk.

Key words: dyslipidemia, diabetes type 2, postmenopause, lipid profile.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mujer, con un marcado incremento luego de la menopausia y está asociada a los factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad, que suelen presentarse en este grupo etario (1-4).

Asimismo, las pacientes con falla ovárica temprana tienen mayor riesgo cardiovascular que las que presentan la menopausia en etapas más tardías (5).

La asociación entre menopausia y riesgo cardiovascular se ve modificada por la edad cronológica, la edad de la menopausia y otros factores como el estilo de vida, peso, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol y sedentarismo (1).

Un factor para tener en cuenta es la etiología de la menopausia, ya que las de origen quirúrgico se asocian con cambios metabólicos y lipídicos más severos y más rápidos (dentro del primer año posquirúrgico) que en las pacientes con menopausia natural (6) y además las pacientes premenopáusicas ooforectomizadas presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes y otras enfermedades crónicas que aumentan el riesgo cardiovascular (6-8).

El mayor riesgo de hiperlipidemias (aumento de triglicéridos y descenso de HDL) se observó en las pacientes posmenopáusicas tempranas y con mayor IMC (7).

El aumento del colesterol en las pacientes menopáusicas es considerado secundario a la hipoestrogenemia y a la disminución del número de receptores hepáticos de LDL. El aumento de la actividad de la lipasa hepática, que es inhibida por los estrógenos y estimulada por los andrógenos, se postula como uno de los factores que producen aumento de LDL en las pacientes menopáusicas (8).

Las pacientes posmenopáusicas con síndrome metabólico presentan valores más elevados de triglicéridos y descenso de HDL-c, y existe una correlación positiva entre los valores de triglicéridos y la glucemia (9). Dentro de las variables se observó que el IMC es un factor independiente para el aumento de la presión arterial, la diabetes y el colesterol. La obesidad abdominal es un factor fundamental que explica muchas de las alteraciones metabólicas y lipídicas que llevan al aumento del riesgo cardiovascular.

Las pacientes posmenopáusicas son un grupo etario con mayor riesgo cardiovascular, especialmente por los factores de riesgo que presentan, y la dislipidemia es uno de ellos (10).

El objetivo de este trabajo es establecer la comparación de los parámetros antropométricos y bioquími-

cos entre mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo, comparativo y transversal, donde se evaluaron 253 pacientes de sexo femenino que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Churruca, desde el 3 de enero al 29 de diciembre de 2010. Las pacientes fueron divididas en dos grupos. Grupo 1 (G1): pacientes sin diagnóstico de diabetes (n=131) y Grupo 2 (G2): pacientes con diagnóstico de diabetes (n=122) y fueron interrogadas sobre antecedentes familiares, personales y hábitos.

Para evitar factores de confusión, se excluyó a las pacientes con hipotiroidismo (TSH >5), hipertiroidismo (TSH <0,01), hiperandrogenismo al momento del estudio y aquellas tratadas con glucocorticoides, hipolipemiantes y terapia hormonal.

El diagnóstico de diabetes se realizó por dos glucemias mayores a 126 mg/dl o glucemia mayor de 200 mg/dl a los 120 minutos, posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 g glucosa en 375 cm³ de agua) o por una glucemia al azar mayor de 200 mg/dl, acompañada de síntomas de hiperglucemia.

Todas las pacientes con diagnóstico de diabetes estaban medicadas con metformina, con una dosis de 2000 mg/día.

Se midió presión arterial, circunferencia de cintura (CC), talla y peso. Se calculó el IMC (kg/m²) y el índice cintura/talla de cada paciente. La presión arterial se midió luego de 10 minutos de reposo con un esfigmomanómetro de mercurio estándar.

A todas las pacientes se les extrajo sangre para análisis bioquímicos de laboratorio entre las 8 y las 9 de la mañana, con un ayuno previo de 12 horas. Se midió glucemia, colesterol total, HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), triglicéridos (TG), creatinina plasmática, hepatograma, ácido úrico y TSH. La TSH se midió con quimioluminiscencia Access de 3° generación. El resto de los estudios se realizaron con métodos enzimáticos colorimétricos. Se realizó extracción para medir hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el grupo 2 por HPLC.

Análisis estadístico: los resultados se expresan como media \pm desvío estándar (SD). Se realizó χ^2 para evaluar variables no paramétricas. Se realizó un ANOVA, seguido de la prueba de Bonferroni para variables paramétricas.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución y todas las pacientes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de $61 \pm 8,73$ años.

Dentro de los antecedentes familiares y personales, no se encontraron diferencias significativas en los grupos estudiados. En cuanto a los hábitos, el Grupo 2 mostró más sedentarismo ($p < 0,001$) y menos tabaquismo ($p < 0,001$) (FIGURA 1). Las mujeres con diagnósti-

co de diabetes tipo 2 tenían una duración de la enfermedad de $5,80 \pm 7,88$ años.

Entre los parámetros antropométricos, encontramos que las mujeres del Grupo 2 presentaron mayor peso, IMC, CC e índice cintura/talla ($p < 0,001$) (TABLA 1). No hubo diferencia significativa en los valores de presión arterial.

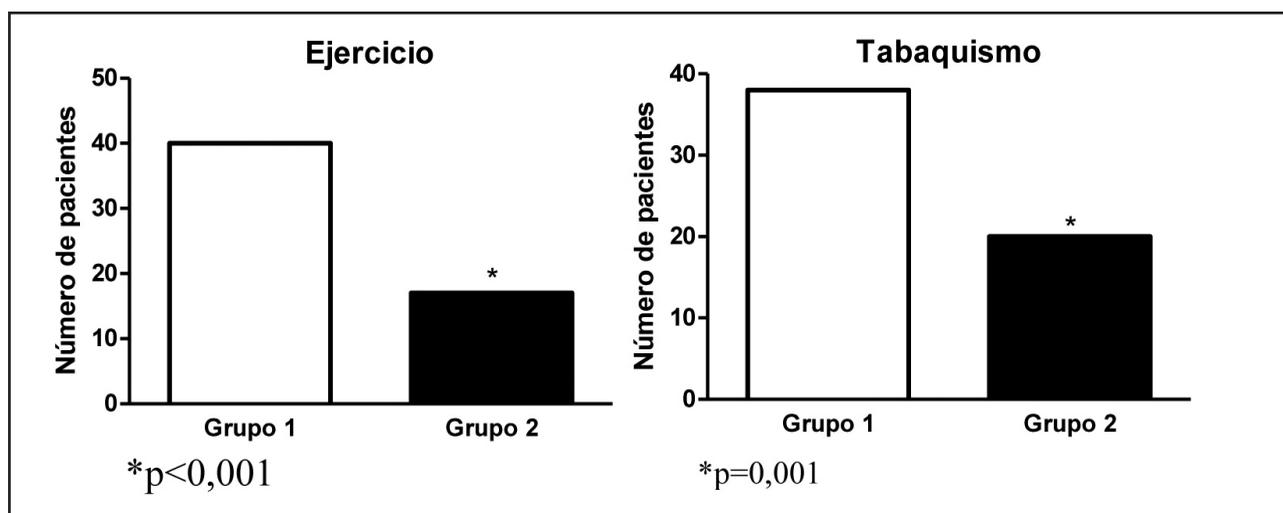


FIGURA 1.

	Grupo 1	Grupo 2
N	131	122
Años de DBT	0	$5,80 \pm 7,88$
Peso	$70,96 \pm 14,53$	$79,51 \pm 16,53^*$
IMC	$28,84 \pm 5,89$	$32,69 \pm 6,30^*$
Cintura	$94,45 \pm 13,17$	$104,74 \pm 13,23^*$
Cintura/talla	$0,60 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,11^*$
TAS	$128,08 \pm 17,41$	$138,92 \pm 94,71$
TAD	$76,42 \pm 11,04$	$78,82 \pm 9,19$

DBT: diabetes; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. * $p = 0,001$.

TABLA 1. Datos antropométricos.

Al analizar los parámetros bioquímicos, hallamos que las pacientes con diabetes presentaron glucemia plasmática en ayunas de $135,59 \pm 41,05$ mg/dl y HbA1c: $7,07 \pm 1,55$ (TABLA 2).

Asimismo, se observó un aumento significativo en las transaminasas y la fosfatasa alcalina en el G2 ($p=0,001$). Con respecto al perfil lipídico, las mujeres del G2 presentaron mayores niveles de triglicéridos (G2: $153,38 \pm 63,6$ vs. G1: $112,92 \pm 65,59$ mg/dl), VLDL (G2: $30,68 \pm 12,72$ vs. G1: $22,58 \pm 13,12$ mg/dl) e índice TG/HDL (G2: $3,45 \pm 1,88$ vs. G1: $2,32 \pm 1,83$) ($p<0,001$), mientras que las mujeres del G1 presentaron mayores niveles de colesterol total (G1: $219,76 \pm 45,86$ y G2: $195,97 \pm 44,27$ mg/dl), LDL (G1: $144,45 \pm 39,85$ y G2: $124,12 \pm 31$ mg/dl), no HDL-c (G1: $165,11 \pm 46,24$ vs. G2: $147,46 \pm 45,44$ mg/dl) y HDL-c (G1: $54,65 \pm 12,88$ vs. G2: $48,51 \pm 12$) ($p<0,001$).

Al analizar los niveles de ácido úrico, hallamos que las pacientes del grupo con diagnóstico de diabetes presentaron mayores niveles que las pacientes del grupo sin diabetes ($p=0,001$) (TABLA 2).

Cuando dividimos a nuestras pacientes con diabetes en buen, regular y mal control metabólico, no hallamos diferencias significativas en ninguna de las va-

riables previamente analizadas.

Discusión

La enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta su riesgo 2 a 4 veces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y su epidemiología, sintomatología y progresión es diferente entre sexos (1-4). La ECV es la primera causa de muerte en mujeres y tras la menopausia, esta diferencia desaparece con respecto a los hombres (2,4, 11-13).

Varios autores han planteado a la menopausia como un factor de riesgo independiente de ECV (14-17). El descenso de estrógenos podría explicar los cambios desfavorables en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono (11,12, 16). Asimismo, el hipoestrogenismo establece un nuevo patrón de distribución de la grasa corporal, caracterizado por un aumento de la masa grasa total con predominio de la abdominal, que sería la responsable de la secreción de las adipocinas implicadas en la insulinorresistencia (IR) y la ECV (18-21). Los adipocitos viscerales son más sensibles al estímulo lipolítico y el flujo excesivo de ácidos grasos libres (AGL) llevaría a la lipotoxicidad con implicancias directas en la IR y la disminución de la función de las

	Grupo 1	Grupo 2
TGO	23,16±8,09	25,80±10,38*
TGP	21,74±10,18	29,23±19,13*
FAL	90,74±46,91	125,51±80,63*
LDL	144,45±39,85	124,12±31,02*
HDL-c	54,65±12,88	48,51±12,00*
COLT	219,76±45,86	195,97±44,27*
TG	112,92±65,59	153,38±63,60*
TG/HDL	2,32±1,83	3,45±1,88*
No HDL-c	165,11±46,24	147,46±45,74*
VLDL	22,58±13,12	30,68±12,72*
Ácido úrico	4,46±1,30	5,33±1,27*
Glucemia	102,50±14,89	135,59±41,05*
HbA1C	NE	7,07±1,55

TG: triglicéridos; NE: no evaluable; * $p=0,001$.

TABLA 2. Datos bioquímicos.

células β -pancreáticas (15,9). Esto podría ser el motivo por el cual el aumento de la CC se asocia con mayor riesgo de DBT2 y de otros componentes del síndrome metabólico como hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (DLP) (21-24).

Con respecto a los cambios lipídicos en la menopausia, existen datos que sugieren un origen multifactorial: la edad, la IR, el hipoestrogenismo y la obesidad (12-14, 20). El déficit de hormonas sexuales aumenta la actividad de enzimas que facilitan el depósito de ácidos grasos en el tejido adiposo (los estrógenos inhiben la transcripción de la lipoproteína lipasa y la disminución de la actividad de la lipasa hepática y de los receptores de LDL) (9,12,13). El exceso de AGL provee el sustrato para la producción hepática de TG y su *clearance* aumentado contribuye al descenso del HDL (por transferencia de colesterol esterificado de las lipoproteínas ricas en TG al HDL) (23,25). Además la lipólisis de las VLDL ricas en TG lleva a un aumento de las LDL pequeñas y densas (25-27). Las pacientes con DBT2 tienen un perfil lipídico más aterogénico, ya que la IR se asocia con HDL y LDL pequeñas y VLDL grandes (más ricas en TG) (25).

Existe una fuerte asociación entre DBT2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), ya que esta última se ve en más del 70% de los pacientes con DBT2. Además una gran proporción de pacientes con EHGNA desarrollan tolerancia alterada a la glucosa o DBT2, DLP o HTA durante su seguimiento. La presencia de DBT2 se asocia con un curso más progresivo de la enfermedad y mayor riesgo de cirrosis. La disfunción del tejido adiposo se caracteriza por inflamación y disregulación de las adipoquinas con el subsiguiente depósito de grasa ectópica a nivel abdominal y hepática, además de IR. Esto contribuye significativamente con el desarrollo de condiciones relacionadas con la obesidad: DBT2 y EHGNA. Las adipoquinas son importantes mediadores de la homeostasis lipídica y glucémica (28).

Está descrita también la asociación de la HbA1c con la DLP aterogénica y con el riesgo de ECV (26,27). Existe correlación directa entre la HbA1c y la severidad de las lesiones coronarias (27). La HbA1c se correlaciona con el aumento del grosor de la íntima media, rigidez arterial y disfunción del músculo liso arterial (29).

Nuestro trabajo presenta fortalezas y limitaciones. Dentro de estas últimas, las pacientes con diabetes estaban bajo tratamiento con metformina, por lo cual puede verse ligeramente alterado el perfil lipídico.

El objetivo del estudio fue establecer las diferencias antropométricas y bioquímicas entre las mujeres con diabetes tipo 2 y sin ella. Las mujeres con diabetes tipo 2 presentaron mayor peso, IMC y CC con mayores

niveles de enzimas hepáticas y perfil lipídico característico de IR, como se encontró en la literatura. Como fortalezas, el número de pacientes menopáusicas tanto diabéticas como sin diabetes es significativo, por lo cual la observación es válida para nuestra población.

Referencias

1. Zivkovic TB, Vuksanovic M, Jelic MA, Stojanovic J, Buric B, Jojic B, et al. Obesity and metabolic syndrome during the menopause transition in Serbian women. *Climacteric*. 2011;14(6):643-648.
2. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause*. 2011;18(8):857-868.
3. Szmulowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(10):553-558.
4. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(3):402-9.
5. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in post menopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):339-345.
6. Schubert CM, Rogers NL, Remsburg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):251-260.
7. Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric*. 2011;14(4):445-452.
8. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-733.
9. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(2):161-169.
10. Chedraui P, San Miguel G, Vintimilla-Sigüenza I, Villacreses D, Romero-Huete L, Domínguez A, et al. The metabolic syndrome and its components in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):563-568.
11. Pandey S, Srinivas M, Agashe S, Joshi J, Galvankar

- P, Prakasam CP, et al. Menopause and metabolic syndrome: A study of 498 urban women from western India. *J Midlife Health*. 2010;1(2):63-69.
12. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5):431-438.
 13. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric*. 2007;10(6):508-526.
 14. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60(1):10-18.
 15. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262-266.
 16. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):409-415.
 17. Middelberg RP, Spector TD, Swaminathan R, Snieder H. Genetic and environmental influences on lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Effects of Menopause. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1142-1147.
 18. Mora S, Otvos JD, Rosenson RS, Pradhan A, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2010;59(5):1153-1160.
 19. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, Vespoli H de L, et al. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(1):16-22.
 20. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):885-893.
 21. Martins RA, Jones JG, Cumming SP, Coelho e Silva MJ, Teixeira AM, Veríssimo MT. Glycated hemoglobin and associated risk factors in older adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:13.
 22. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho Á, Pinto R, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:61.
 23. Santosa S, Jensen MD. Adipocyte fatty acid storage factors enhance subcutaneous fat storage in postmenopausal women. *Diabetes*. 2013;62(3):775-782.
 24. Ahmad Khan H. Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2007;44(4):193-200.
 25. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007;7(1):24-29.
 26. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-871.
 27. Mete M, Wilson C, Lee ET, Silverman A, Russell M, Stylianou M, et al. Relationship of glycemia control to lipid and blood pressure lowering and atherosclerosis: the SANDS Experience. *J Diabetes Complications*. 2011;25(6):362-367.
 28. Hui E, Xu A, Bo Yang H, Lam KS. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Investig*. 2013;4(5):413-425.
 29. Karim MN, Ahmed KR, Bukht MS, Akter J, Chowdhury HA, Hossain S, et al. Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):95-100.

Indicadores de resistencia insulínica y riesgo metabólico en población infantil

Indicators of insulin resistance and metabolic risk in infantile population

Andrés Quezada¹, Graciela Ponce¹, Alejandra Rodríguez¹

¹Centro Regional de Investigación y Desarrollo Científico Tecnológico (CRIDECIT), FCN, UNPSJB, Comodoro Rivadavia, Argentina

Correspondencia: Quezada Andrés, 12 de Octubre 1950, (9000) Comodoro Rivadavia, Pcia. de Chubut
E-mail: andresquezada3@yahoo.com.ar

Resumen

Introducción: la resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la hormona para ejercer sus acciones en tejidos diana: músculo esquelético, hígado o tejido adiposo, lo que aumenta las probabilidades de padecer enfermedades cardiometabólicas. En la práctica clínica, existen distintos métodos para evaluar la sensibilidad insulínica. Entre los más utilizados pueden citarse el *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) como así también el índice triglicéridos/c-HDL (TG/HDL). **Objetivo:** determinar los indicadores de resistencia insulínica HOMA y TG/HDL, y su relación con factores de riesgo metabólico, en una población de niños de 6 a 11 años, de la ciudad de Comodoro Rivadavia. **Métodos:** se estudiaron por muestreo no probabilístico 227 voluntarios (127 mujeres y 100 varones) de edades comprendidas entre 6 y 11 años. Con consentimiento escrito de los padres y asentimiento de los niños se midió: peso, talla, presión arterial y circunferencia de cintura (CC). Se calcularon Z-score de IMC (índice de masa corporal) y percentilo de CC (criterio OMS). En sangre se determinó: insulina, glucemia, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos. Se calcularon los índices HOMA y TG/HDL. **Resultados:** según el indicador HOMA, el 11,5% de los varones y el 15,1% de las mujeres presentaron RI, mientras que el 14,0% de los niños y el 12,6% de las niñas presentaron TG/HDL alterado. Se encontró correlación estadísticamente significativa entre ambos marcadores de RI y la circunferencia de cintura ($r=0,38$; $p<0,01$). Además, el HOMA se correlacionó con TG/HDL ($r=0,34$; $p=0,0001$). Los niños con valores de HOMA incrementado también presentaron aumento de la presión arterial sistólica y diastólica.

Conclusión: los indicadores HOMA y TG/HDL resultan útiles para evaluar RI en población infantil, además de permitir evidenciar riesgo cardiometabólico dadas las asociaciones encontradas.

Palabras clave: resistencia insulínica, riesgo metabólico, niños.

Abstract

Introduction: The insulin resistance is defined as a diminution of the hormone's capability to regulate its actions in specific tissues like skeletal muscle, liver or adipose tissue. This situation increases the probability to have cardio metabolic disease. There are different methods to evaluate insulin sensibility, for example the *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) index and triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL). **Objective:** to determinate insulin resistance in a group of children of Comodoro Rivadavia city through the use of HOMA index and TG/HDL ratio and evaluate its relationship with cardiovascular risk factors. **Method:** 227 volunteers were studied, aged between 6 to 9 years old ± 0.5 . Anthropometry, blood pressure were measured, with written parental consent and the assent of volunteers. Furthermore, Z-score of body mass index (Z-BMI) and waist circumference's percentile (WCPC) were calculated (WHO criteria). Blood was extracted after 12 hours of fasting to determinate insulin, glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. HOMA index and TG/HDL ratio were calculated. **Results:** 11.5% of males and 15.1% of females showed insulin resistance according to HOMA while 14.0% and 12.6% of males and females respectively had TG/HDL altered. There were significant statistic correlation between both markers of insulin resistance and waist circumference ($r=0.38$; $p<0.01$). Moreover, HOMA correlated with TG/HDL ($r=0.34$; $p=0.0001$). Children with HOMA increased also showed high levels of systolic and diastolic pressure. **Conclusion:** HOMA index and TG/HDL ratio are useful to evaluate insulin resistance in children and also show cardio metabolic risk because of the association found.

Key words: insulin resistance, metabolic risk, children.

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la hormona para ejercer sus acciones en tejidos diana: músculo esquelético, hígado o tejido adiposo. Es una condición que repercute en la salud de manera directa y que aumenta las probabilidades de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles tales como diabetes tipo 2 o cardiopatías. A finales de la década de los ochenta, Reaven describió la RI como una asociación de factores de riesgo cardiovascular relacionados por un nexo fisiopatológico común, caracterizado por acción deficiente de la insulina (1). La obesidad, y principalmente la abdominal o visceral, es el principal factor predisponente para el desarrollo de RI en población pediátrica (2,3), que promueve la cascada de disturbios metabólicos, modulados por factores genéticos y ambientales (4). El exceso de adiposidad favorece el depósito de ácidos grasos en el hígado que llegan a través de la vena porta (5) induciendo RI, y disminuye la capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa. En estas condiciones, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. A nivel de las células adiposas, se produce un incremento de la lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. Como consecuencia, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener la homeostasis glucémica (6), promoviendo la acumulación de ácidos grasos y generando una situación que agrava la RI. El hiperinsulinismo compensatorio es una manifestación temprana de la RI para mantener el control glucémico. Cuando ese control no se logra, comienzan a aparecer los primeros trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus tipo 2 (7), hipertensión y dislipidemia (8).

En la práctica clínica, existen distintos métodos para evaluar la sensibilidad insulínica. Entre los más utilizados pueden citarse el indicador HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) que presenta una buena correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico (9,10) y también, el índice TG/HDL (11).

El objetivo del presente estudio fue determinar los indicadores de RI HOMA y TG/HDL, y su relación con factores de riesgo metabólico, en una población de niños de 6 a 11 años, de la ciudad de Comodoro Rivadavia.

Materiales y métodos

Los niños que participaron del presente estudio fueron aquellos que concurrían habitualmente a centros periféricos de salud, como así también alumnos de colegios primarios de la ciudad de Comodoro Rivadavia, Chubut, Patagonia Argentina, durante el ciclo lectivo 2012-2013. La muestra estuvo constituida por 227 me-

nores (100 varones y 127 mujeres) de edades comprendidas entre 6 y 11 años. Ninguna de las niñas había ingresado en período reproductivo.

Los voluntarios fueron seleccionados en forma consecutiva y de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- No presentar antecedentes de enfermedad crónica, renal, hepática o tiroidea, ni enfermedad aguda al momento del estudio.
- No haber recibido medicamentos que pudieran afectar el metabolismo energético y/o lipídico.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas éticas internacionales (Declaración de Helsinki) y con la aprobación del Comité de Docencia del Hospital Regional de la ciudad. Se solicitó el consentimiento informado por escrito de los padres y el asentimiento de los niños participantes.

En ellos, se midió el peso y la talla manteniéndolos de pie, con vestimenta ligera y descalzos en una balanza modelo CAM, con una precisión de $\pm 0,5$ kg y $\pm 0,5$ cm respectivamente. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como una proporción entre el peso en kilogramos (kg) y la altura en metros cuadrados (m^2), $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{Altura}^2 (m^2)$.

Para categorizar este indicador se consideró el *Z-score* de IMC según los criterios de la OMS (12) que define: sobrepeso: $Z \geq 1$ y obesidad: $Z \geq 2$.

Para determinar la circunferencia de cintura (CC), se midió con una cinta métrica no extensible a la mitad de la distancia que separa la última costilla de la cresta ilíaca, utilizando como puntos de corte las tablas de percentilos de la OMS (13). A partir de estos datos se determinó la obesidad abdominal.

Para las determinaciones bioquímicas se extrajo una muestra de sangre venosa previo ayuno de 12 horas. Se separó la muestra en dos tubos: uno con anticoagulante fluoruro de sodio para posterior separación del plasma y determinación de glucemia y un tubo seco, para ulterior separación de suero y determinación de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos (14).

Glucemia (G): se determinó por el método enzimático de glucosa oxidasa-peroxidasa (GOD-POD). El producto final se midió espectrofotométricamente a 540 nm.

Colesterol total (CT): se determinó por método enzimático colesterol esterasa-colesterol oxidasa. El producto se midió espectrofotométricamente a 505 nm.

HDL: se determinó por el método enzimático directo, que emplea enzimas modificadas por polietilenglicol y realizando posteriormente una lectura espectrofotométrica a 605 nm.

Triglicéridos (TG): se determinó por el método enzimático de la glicerolfosfato oxidasa-peroxidasa. El complejo coloreado resultante se midió espectrofotométricamente a 505 nm.

En todos los casos se empleó para la medición de las citadas determinaciones bioquímicas un espectrofotómetro Metrolab 2300 plus Wiener lab, *random clinical analyzer*.

LDL: se calculó mediante el empleo de la fórmula de Friedewald: $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$.

En aquellas muestras cuyos valores de triglicéridos superaron los 250 mg/dl, el LDL se determinó por el método manual enzimático.

Se definieron los siguientes valores de corte: triglicéridos ≥ 110 mg/dl; colesterol-HDL ≤ 40 mg/dl; colesterol total ≥ 200 mg/dl; y colesterol-LDL ≥ 130 mg/dl según los criterios del Programa Norteamericano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (*Adult Treatment Panel III [ATP-III]*)(15) modificados para edad pediátrica, una concentración ≥ 100 mg/dl como valor de riesgo cardiovascular, de acuerdo con el criterio de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (16).

Para descartar enfermedad renal, hepática y tiroidea, se determinó creatinina, hepatograma y TSH, respectivamente.

La insulina se determinó por inmunoensayo de tipo sándwich, con una sensibilidad analítica de 0,5 uUI/ml y una reproducibilidad interanálisis $\leq 1,4\%$ (BeckmanCoulter).

La tensión arterial se obtuvo con tensiómetro semidigitálico OM-ROM HEM-431 validado por la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial para esta finalidad (17).

Antes de la evaluación, el niño permaneció sentado con la espalda apoyada en el respaldo, con las piernas descruzadas, y el brazo derecho descubierto relajado y apoyado a la altura del corazón. El extremo inferior del manguito se colocó a 2 cm por encima del pliegue del brazo. Se le indicó al alumno que no hablara mientras se inflaba y desinflaba el manguito. Se obtuvieron inicialmente tres tomas de presión, separadas por un minuto cada una de ellas. Si el voluntario venía de subir escaleras o de caminar, es decir, que no había estado sentado previamente en la sala de espera, se esperó cinco minutos antes de iniciar la primera toma. De las tres tomas, se promediaron la segunda y la tercera para determinar la TAM (tensión arterial media o promedio) y es la que se tuvo en cuenta para considerar si el niño se encontraba normotenso o hipertenso en la consulta. Cuando se observó una diferencia entre las dos últimas presiones sistólicas de más de 10 mmHg, o de más de 5 mmHg en las dos últimas presiones diastólicas, se realizaron nuevas

tomas, y en este caso, para obtener la TAM se consideraron las dos últimas. Se utilizaron los valores de corte de presión arterial sistólica y diastólica propuestos por el *Adult Treatment Panel III [ATP-III]* modificados para la definición de síndrome metabólico en niños.

Se calcularon los índices HOMA, como la relación de los valores de insulina basal (uUI/ml) x glucemia basal (mg/dl)/405 y TG/HDL. Los valores de corte considerados fueron: para HOMA, $\geq 3,63$, determinado a partir de resultados previos obtenidos por nuestro equipo de trabajo ($P_c > 90$) y $\geq 2,3$ para el índice TG/HDL, de acuerdo con la bibliografía (18).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico dadas las características no paramétricas de su distribución. Para evaluar si existían diferencias entre los grupos (sobrepeso y obesos) y las variables bioquímicas analizadas, se utilizó el método de Wilcoxon-Mann-Whitney. Para valorar correlación, se empleó el test de Spearman (*Rank-Order Correlation*). Se trabajó con una significación estadística de 0,05. Se utilizó el programa Stata 11.0 (StataCorp LP, CollegeStation, Texas) (19).

Resultados

En la **TABLA 1**, se presentan las características físicas y metabólicas de los niños estudiados.

La **TABLA 2** muestra la distribución porcentual de niños con sobrepeso/obesidad vs. normopeso, de acuerdo con el *Z-score* IMC y PcCC clasificados según sexo.

En la **TABLA 3** se observa la distribución de los distintos componentes metabólicos asociados a riesgo cardiovascular según el *Z-score* de índice de masa corporal y el percentilo de circunferencia de cintura.

En la **FIGURA 1** se observan los porcentajes de varones y mujeres que presentan incrementos de la tensión arterial por encima del $P_c 90$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo.

La **FIGURA 2** muestra la distribución porcentual de niños y niñas que presentan los indicadores de RI con cifras superiores al valor de corte considerado en cada caso.

Teniendo en cuenta la clasificación según PcCC, se encontró que: el 21,0% de varones con obesidad abdominal (4/19) y el 27,7% de las niñas (13/47) presentaron RI según el valor de corte de HOMA. Cuando se empleó para la clasificación de obesidad el ZIMC, esta situación se observó en el 16,4% (9/55) y en el 24,2% (16/66), de niños y niñas, respectivamente.

Respecto al indicador TG/HDL, en los niños y niñas obesas ($P_c > 90$ y ZIMC > 1) se encontraron porcentajes más elevados de RI que al emplear el indi-

	Varones (n=123)	Mujeres (n=127)
Edad (años)	8,7 (7,4-10,2)	9,1 (7,6-10,4)
Peso (kg)	33,8 (26,0-40,3)	33,8 (26,6-43,8)
Talla (cm)	133,0 (124,3-139,0)	132,6 (124,0-140,4)
IMC (kg/m ²)	18,7 (17,1-21,5)	18,8 (16,5-22,8)
CC (cm)	65,0 (58,4-74,3)	68,0 (60,0-79,0)
G (mg/dl)	88 (84-93)	86 (81-92)
Col (mg/dl)	166 (153-184)	160 (145-178)
TG (mg/dl)	68 (50-100)	73 (54-95)
HDL (mg/dl)	62 (53-72)	59 (53-68)
LDL (mg/dl)	86 (75-101)	85 (72-99)
Insulina (µU/ml)	7,5 (5,0-11,3)	8,9 (5,6-13,2)
HOMA	1,65 (1,03-2,40)	1,90 (1,15-2,76)
TG/HDL	1,03 (0,75-1,83)	1,21 (0,88-1,75)
PS (mmHg)	100 (92-108)	99 (90-108)
PD (mmHg)	58 (50-65)	58 (50-64)

Resultados expresados como: mediana (Q₂₅-Q₇₅); Q₂₅: cuartilo 25; Q₇₅: cuartilo 75; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; G: glucemia; Col: colesterol; TG: triglicéridos; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; TG/HDL: índice triglicéridos/*high density lipoprotein*; PS: presión arterial sistólica; PD: presión arterial diastólica.

TABLA 1. Características físicas y metabólicas de los niños estudiados según sexo.

	Niños (n=100)		Niñas (n=127)	
	ZIMC	PcCC	ZIMC	PcCC
Sobrepeso/obeso	56,0	19,0	52,0	37,0
Normopeso	44,0	81,0	48,0	63,0

ZIMC: z-score de índice de masa corporal; PcCC: percentilo de circunferencia de cintura.

TABLA 2. Distribución porcentual de Z-score de IMC (ZIMC) y percentilo de circunferencia de cintura (PcCC) (n=227).

		G ≥100 mg/dl		Col ≥200 mg/dl		TG ≥110 mg/dl		HDL ≤40 mg/dl		LDL ≥130 mg/dl		Insulina >15,1 µUI/ml	
		V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
ZIMC	≥1	7,1	7,6	16,1	18,2	32,1	22,7	5,4	4,6	8,9	6,1	20,0	31,8
	<1	2,3	1,6	6,8	4,9	6,8	3,3	2,3	3,3	4,5	0	4,9	5,0
CC	Pc ≥90	15,8	6,7	0	19,1	47,4	23,4	15,8	4,3	0	8,5	21,1	29,8
	Pc <90	2,5	3,8	14,8	7,5	14,8	7,5	1,2	3,8	8,6	0	11,7	8,9

ZIMC: z-score de índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; Pc: percentilo; G: glucemia; Col: colesterol; TG: triglicéridos; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*.

TABLA 3. Distribución porcentual de componentes metabólicos con valores alterados de acuerdo con el ZIMC y PcCC (n varones=100; n mujeres=127).

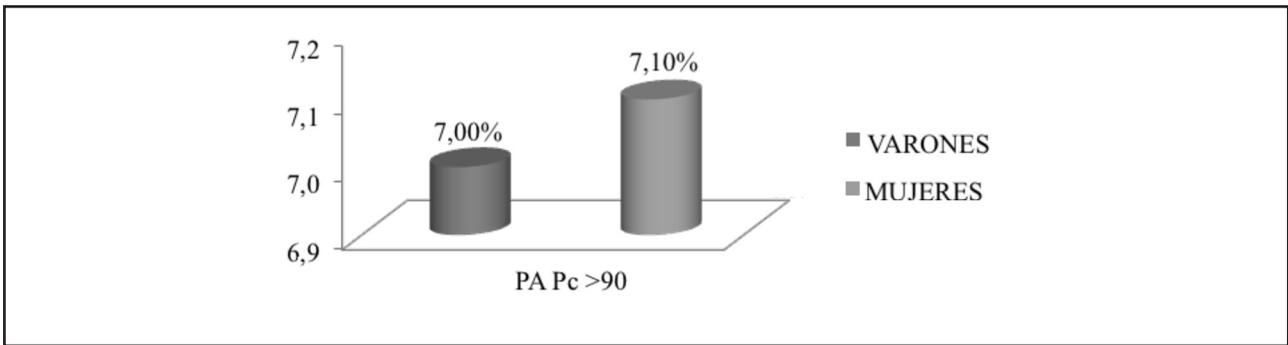


FIGURA 1. Distribución porcentual de la presión arterial según sexo (n=227).

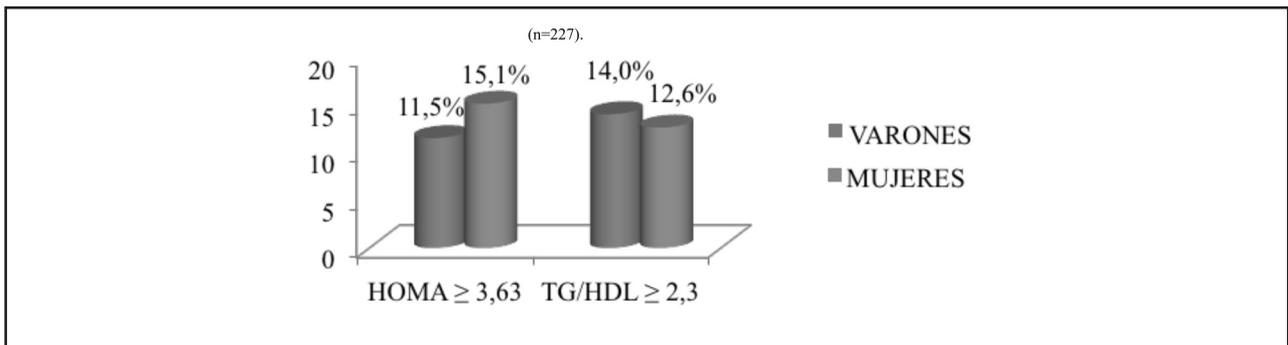


FIGURA 2. Distribución porcentual de los indicadores HOMA y TG/HDL alterados según sexo (n=227).

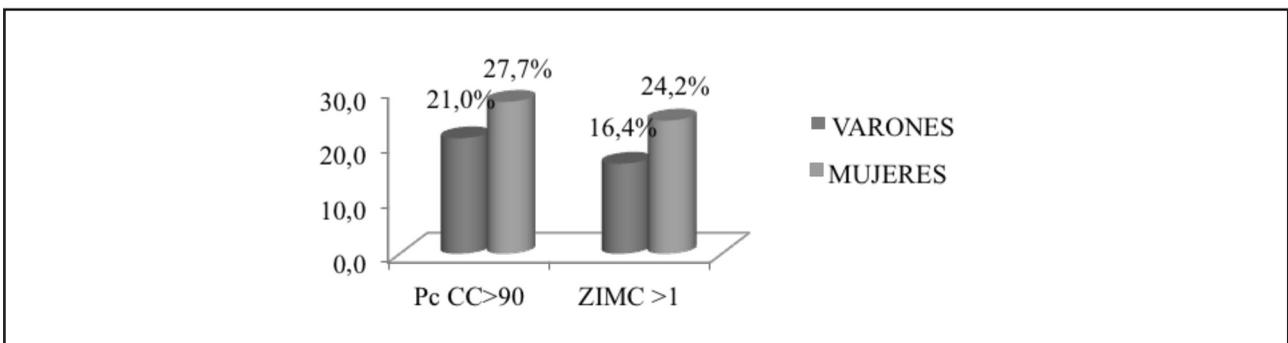


FIGURA 3. Distribución porcentual de niños y niñas con sobrepeso u obesidad (PcCC >90 y ZIMC >1) que presentan RI alterada de acuerdo con los valores de corte del indicador HOMA.

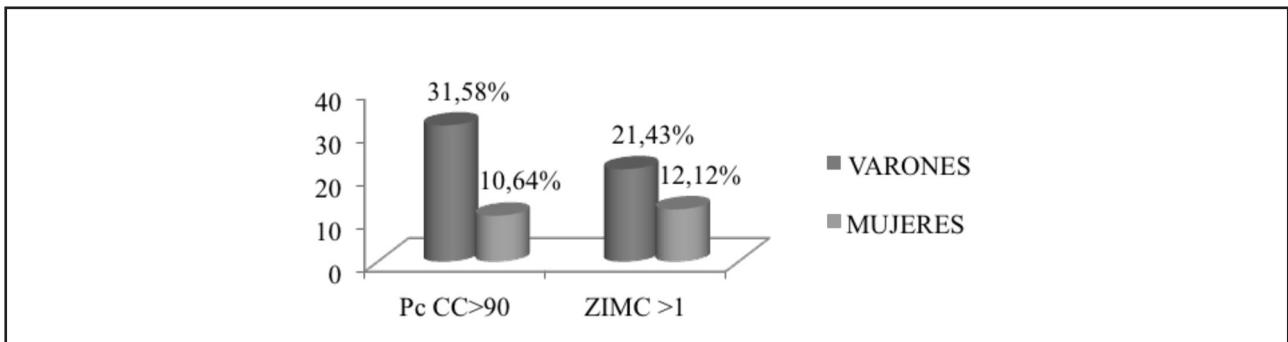


FIGURA 4. Distribución porcentual de niños y niñas con sobrepeso u obesidad que presentan RI según el indicador TG/HDL.

cador HOMA. La **FIGURA 4** muestra la distribución porcentual.

Discusión

La obesidad se asocia a inflamación sistémica crónica de bajo grado, caracterizada básicamente por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva (PCR), valores más altos de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, insulina, tensión arterial y disminución de colesterol-HDL (20), lo que determina un riesgo cardiometabólico adicional (21). El incremento de marcadores de inflamación está relacionado con la RI y la presencia de componentes del SM en niños y adolescentes obesos, en los cuales la acumulación de adiposidad favorece un aumento de la circunferencia de cintura. Por lo tanto, poder caracterizar antropométricamente a un niño constituye el primer paso para predecir y prevenir situaciones de riesgo cardiovascular. En el presente estudio se observó que de acuerdo con el ZIMC, el 56% de los niños y el 52% de las niñas presentaron sobrepeso u obesidad general, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ($p>0,05$). Estos valores son similares a los reportados en otros estudios realizados en poblaciones infantiles de Chile (22) y otras regiones de la Argentina (23), en las que se evaluó obesidad y sobrepeso mediante el empleo de este mismo indicador. Cuando se caracterizó a la población con sobrepeso u obesidad a partir del empleo del PcCC se observó que el 19% de los varones y el 37% de las mujeres presentaron obesidad abdominal, encontrándose además una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ($p=0,001$).

En el total de la población estudiada, el 11,5% de los varones y el 15,1% de las mujeres presentaron RI a partir del uso del HOMA. Este hecho concuerda con resultados reportados en población infantil de Perú (24) y Paraguay (7). Sin embargo, otro estudio realizado en niños de Bolivia, mostró en los varones mayor RI (25). Cuando se analizó el indicador TG/HDL, el 14,0% de los varones y el 12,6% de las mujeres presentaron cifras superiores a los valores de corte considerados (**FIGURA 2**).

Dado que, como ya se ha descripto, el incremento de adiposidad aumenta también el riesgo de RI (26), se analizó en la población el porcentaje de niños con exceso de peso y se observó en los varones con ZIMC >1 niveles significativamente superiores de HOMA y TG/HDL respecto a los eutróficos ($p=0,0006$ y $p<0,05$, respectivamente). Estos datos concuerdan con los encontrados en otros trabajos (25,27,28).

Cuando se analizó la correlación entre la circunferencia de cintura y los marcadores de RI se evidenciaron asociaciones positivas estadísticamente significativas ($r=0,38$; $p<0,01$). Además, ambos indicadores de

RI se correlacionaron entre sí ($r=0,34$; $p=0,0001$).

Esta situación de sensibilidad insulínica está comúnmente relacionada con **desórdenes del metabolismo lipídico** que incluyen la acumulación tisular ectópica de lípidos, entre ellos en el músculo esquelético (29,30). Los aumentos en los niveles de insulina se asocian con un incremento de triglicéridos y una disminución del colesterol-HDL (31) principalmente en niños y adolescentes obesos (32). Esto también pudo constatarse en la población pediátrica de Comodoro Rivadavia ($r=0,35$; $p<0,01$ y $r=-0,14$; $p=0,04$).

Además, se observó correlación entre HOMA y presión arterial sistólica ($r=0,33$; $p<0,01$) y diastólica ($r=0,27$; $p=0,0001$) y entre TG/HDL y presión sistólica y diastólica ($r=0,19$; $p=0,0039$).

Conclusión: los indicadores HOMA y TG/HDL resultan útiles para evaluar la RI en población infantil. Dadas las asociaciones encontradas, estos marcadores permiten evidenciar alteraciones metabólicas. La intervención oportuna en esta etapa de la vida permitirá reducir el riesgo cardiometabólico futuro.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflicto de interés con relación a los resultados publicados.

Referencias

1. Cordero A, Alegría E, Montserrat L. Síndrome Metabólico: retos y esperanzas. Prevalencia de síndrome metabólico, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España. Revista Española Cardiología Suplemento. 2005;5:11D-5D.
2. Valdés Rodríguez R, Moncada González B, Rivera Rodríguez S, Aradillas García C, Hernández-Rodríguez H, Torres Álvarez B. Acrocordones y Acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos. Piel y resistencia a la insulina en niños. Gaceta Médica de México. 2011;147:297-302.
3. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población Pediátrica. Bol Med Hosp Infant Méx. 2011;68(5):397-404.
4. Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E. Síndrome metabólico. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11 Supl 16:s259-s277.
5. Braginsky J. Síndrome Metabólico... ¿enfermedad metabólica? Una mirada abierta desde la clínica. Asociación Civil de Investigación y Desarrollo en Salud (ACINDES). Buenos Aires: Editorial Médica AWWE. 2006.
6. Galgani JE, Ravussin E. Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant and insulin-sensitive non-diabetic humans. Diabetolo-

- gía. 2012;55:737-742.
7. Venzano Vera M, Ramírez L. Resistencia a la insulina en niños y adolescentes con obesidad de Asunción, Paraguay. *Salud Pública Parag.* 2013;3(1):125-131.
 8. Steinberger J. Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2001;12:169-75.
 9. Perseghin G, Caumo H, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improve its association with Insulin sensitivity in non obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4776-4781.
 10. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología.* 1985;28:412-419.
 11. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify an individual with increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005;96:399-404.
 12. World Health Organization Tables who BMI-for-age 2007 [homepage on the internet]. Disponible en: <http://www.who.int/es>. Tables who BMI-for-age 2007. [Consultado 15 mayo de 2014]
 13. World Health Organization [homepage on the internet]. Disponible en: <http://www.who.int/es/> [Consultado 15 mayo de 2014]
 14. Henry JB. Lípidos y dislipoproteinemia. En: Henry JB, eds. *El laboratorio en el diagnóstico clínico.* Madrid: Marban; 2005; pp. 229-239.
 15. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.
 16. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [homepage on the Internet]. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf [Consultado 15 mayo de 2014]
 17. O'Brien E, Waeber B, Parati B, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BJM.* 2001;322:531-536.
 18. Soutelo J, Graffigna M, Honfi M, et al. Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *Arch Latinoam Nutr.* 2012;62(2):167-171.
 19. Pagano M y Gauvreau K. *Fundamentos de Bioestadística, 2a ed.* Madrid: International Thomson Editores SA; 2001.
 20. Bel Comós J, Murillo Valles M. Obesidad y Síndrome Metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:228-235.
 21. Steinberg J, Moorehead C, Katch V, Rochini A. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatrics.* 1995;126:690-695.
 22. Ratner GR, Durán AS, Garrido LMJ, Balmaceda HS, Jadue HL, Atalah SE. Impacto de una intervención en alimentación y actividad física sobre la prevalencia de obesidad en escolares. *Revista Nutrición Hospitalaria.* 2013;28(5):1508-1514.
 23. Zeberio N, Malpeli A, Apezteguia M, Carballo MA, González HF. El estado nutricional de niños escolares y su relación con la tensión arterial. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(2):92-97.
 24. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K, Infantes R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med Lima.* 2006;67(1):23-29.
 25. Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr.* 2008;8:31.
 26. Bonet B, Viana M, Sánchez-Vera I, Quintanar A, Martínez J, Espino M. Adipose tissue and liver lipid metabolism in obese children: role of the body mass index and the presence of acanthosis nigricans. *Diabet Med.* 2007;24:1192-1198.
 27. Cabrinety N, Pisonero M, Armenteras A, Ajram J. Obesidad infantil: riesgo de futuro. *An Pediatr.* 2003;58 (Supl 2):175 (abstract).
 28. Musso C, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, Triglyceride/HDL cholesterol ratio and C reactive protein in adolescents with and without obesity: cross sectional study in middle class suburban children. *Pediatric Diabetes.* 2011;12:229-234.
 29. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:7-18.
 30. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. *Lancet.* 2010;375:2267-2277.
 31. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:2444-2450.
 32. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1011-1016.

Actualizaciones

Cronobiología y síndrome metabólico

Chronobiology and metabolic syndrome

Dr. Med. Pablo Antonio Scacchi Bernasconi

Lab. Neuroendocrinología, Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina UBA

E-mail: scacchiba@yahoo.com.ar

Resumen

El síndrome metabólico está conformado por un conjunto de factores de riesgo no independientes entre sí, como son la hipertensión arterial, la obesidad y la insulinoresistencia, con el consiguiente aumento de la glucemia o diabetes tipo II. Todos estos trastornos son de alta prevalencia en la Argentina.

Las células del organismo tienen un reloj biológico que funciona autónomamente mediante la expresión de genes, los marcapasos periféricos. A su vez, hay células especializadas del sistema nervioso central, los núcleos supraquiasmáticos, que son los encargados de armonizar los ritmos periféricos a las exigencias externas. Para esto, existen los sistemas endocrino (melatonina y cortisol) y autónomo. Durante la vigilia, hay un proceso principalmente catabólico en el cual el compartimiento toraco-muscular consume nutrientes producidos por el compartimiento visceral, donde se encuentra el hígado y el tejido adiposo. Durante el sueño, el sistema nervioso cambia hacia un proceso anabólico. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también conduce a un aumento del riesgo de enfermedades metabólicas.

La melatonina es una hormona liposoluble liberada por la glándula pineal durante la noche con importantes funciones cronobióticas, metabólicas, citoprotectoras, antioxidantes e inmunomoduladoras. Se observó que la melatonina mejoró la secreción de la insulina y los niveles de glucemia plasmática, como así también la insulinoresistencia en animales propensos al envejecimiento acelerado y de sobrevida corta caracterizados por su marcada insulinoresistencia mostrada como un HOMA aumentado.

Abstract

The metabolic syndrome consists of a number of risk factors are not mutually independent, such as hypertension, obesity and insulin resistance leading to increased blood glucose or type II diabetes. These disorders are highly prevalent in Argentina.

In the body, cells have a biological clock running autonomously through gene expression, peripheral

pacemakers and in turn, there are specialized cells of the central nervous system, the suprachiasmatic nuclei, which are responsible for harmonize peripheral rhythms with the external requirements. For this, there are endocrine system (melatonin and cortisol) and autonomic nervous systems. During wakefulness, there are mainly catabolic process in which the chest-muscle compartment consume nutrients derived from the visceral compartment, including the liver and adipose tissue. During the sleep, the nervous system shifts to an anabolic process. A permanent desynchronization like that imposed by shift work also leads increased risk of metabolic disease.

Melatonin is a fat-soluble hormone released by the pineal gland during the night with important chronobiotic, metabolic, cytoprotective, antioxidant and immunomodulatory functions. Melatonin was found to improve insulin secretion and plasma glucose levels, as well as insulin resistance in aging animals prone to accelerate senescence and short survival, and characterized for their marked insulin resistance as indicated by an increased HOMA.

Introducción

La hipertensión, la diabetes y la obesidad son patologías comunes pero no independientes, y en los seres humanos su combinación se conoce como síndrome metabólico (SM) o síndrome X o de resistencia a la insulina (1). El SM afecta al 25-30% de la población mundial. Los criterios diagnósticos para calificar al SM han evolucionado desde la definición original efectuada en 1998 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ello se traduce en el número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis realizados en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales.

El SM comprende un grupo de anormalidades metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus. La opinión preponderante es que el SM es una consecuencia del desequilibrio dietético y de hábitos de vida más que una enfermedad genéticamente programada. El SM incluye obesidad central, resistencia a la insulina, presión ar-

April[®] 28

Levonorgestrel 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

21+7 21 COMPRIMIDOS ACTIVOS
CON LEVONORGESTREL 0,1 MG
+ 0,02 MG DE ETINILESTRADIOL
+ 7 COMPRIMIDOS INACTIVOS



Para mujeres que prefieren
la toma ininterrumpida
de sus comprimidos.

NATURALMENTE ANTICONCEPTIVA

Ahora con 28 comprimidos

MICRODOSIS BALANCEADA
0.1/0.02

April[®] 28

Levonorgestrel 0,100 mg
Etinilestradiol 0,020 mg



Envase con 28
comprimidos recubiertos.



Envase con
21 comprimidos recubiertos.

April[®]

Levonorgestrel
Etinilestradiol



Al Cuidado de la Vida

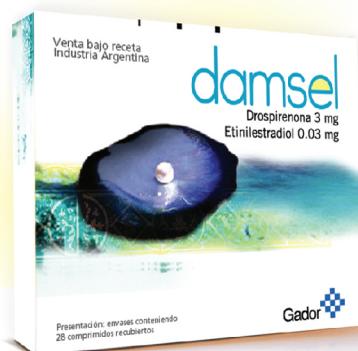
<http://www.gador.com.ar>

damssel

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.03 mg



El hallazgo anticonceptivo



Presentación:

Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

IOMA
Instituto de Obra Médica Asistencial

- Confiabilidad y seguridad anticonceptiva¹
- Adecuado control del ciclo¹
- Disminuye o no modifica el peso corporal²
- Menor tensión mamaria²
- Menor retención de líquidos²
- Protege el hueso³
- Significativa mejora de todos los parámetros evaluados como indicadores de satisfacción sexual⁴

Referencias: 1. Huber J et al; Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone; Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5: 25-34. 2. Foidart JM; Added benefits of drospirenone for compliance; Climateric 2005; 8: 28-34. 3. Paoletti AM et al; Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg drospirenone plus 30 µg of ethinylestradiol: observational study in young postadolescent women; Contraception 2004; 70: 293-298. 4. Caruso S y col.; Prospective study on sexual behavior of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive; Contraception 2005; 72: 19-23.

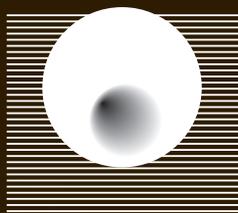


Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

¡Felices Fiestas!

Gracias por acompañarnos un año más



SAEGRE



terial elevada, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (1,2). Todos estos componentes son aceptados factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la diabetes de tipo 2 (3,4).

La incidencia de SM en la región se calcula en el 32-34% y la prevalencia es consistente entre países. En términos generales puede afirmarse que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años cumple en América Latina criterios para el diagnóstico de SM. Esta prevalencia aumenta con la edad, es un poco más frecuente en mujeres y se ha incrementado en la última década. Tal comportamiento epidémico puede explicarse por la participación de diversos factores como son la reducción de las horas de sueño, los cambios en el estilo de vida incluyendo el proceso de urbanización, el envejecimiento de la población y la malnutrición materno-infantil.

En la Argentina, la población total según censo de 2010 es de 40.091.359 habitantes. Con estos datos, existirían en nuestro país unos 13.300.000 afectados por el SM. Según el censo de 2010, el total de habitantes mayores de 60 años es de 5.813.247 (el 14,5% de la población). Puede estimarse que para el 2050 uno de cada tres argentinos tendrá más de 60 años y, por lo tanto, aumentará más aún la incidencia de SM. Organismos como la OMS ya han alertado sobre las posibles consecuencias de este hecho y urgen a los gobiernos a tomar medidas que reduzcan el impacto socio-sanitario de esta situación.

Uno de los factores que epidemiológicamente se han vinculado con la prevalencia del SM es la reducción de horas de sueño en la sociedad actual. Existe un vínculo demostrable entre la privación de sueño y un mayor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular (5).

Fisiopatología del SM

La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina, causada por un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona (**FIGURA 1**) (1). El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia posprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por último, hiperglucemia. Un elemento temprano e importante que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina es el aumento de triglicéridos y la abundancia de ácidos grasos libres (FFA) circulantes (**FIGURA 1**). Los FFA unidos a la albúmina plasmática provienen predominantemente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormono-sensible. Los FFA también son producidos por lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos en tejidos, por acción de la lipasa lipoproteica (LPL). La insulina media la acción antilipolítica y la estimulación de

LPL en tejido adiposo (1).

Como aspecto destacable, la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo constituye la vía más sensible de la acción de la insulina. De este modo, al surgir resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis genera más FFA y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de FFA incrementa la disponibilidad del sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar las señales ulteriores. Los FFA disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina y se acumulan en la forma de triglicéridos en músculos de fibra estriada y miocardio, en tanto que en el hígado aumenta la producción de glucosa y la acumulación de triglicéridos (3).

Los FFA son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de dichos ácidos hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad. Las anomalías concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol-HDL y un incremento en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por la hormona (3).

Otros defectos coexistentes comprenden disminución en la síntesis de glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos. Los incrementos en la glucosa circulante hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última puede hacer que se intensifique la reabsorción de sodio y también aumente la actividad del sistema nervioso simpático y contribuya a la hipertensión y que aumenten los niveles de FFA circulantes (**FIGURA 1**).

Experimentalmente se ha descrito un desbalance autonómico de los territorios abdominal y toracolumbar en el SM con predominio parasimpático abdominal y simpático en tórax y musculatura esquelética (6). (**FIGURA 2**). El resultado es la hipertensión, aumento de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal.

El estado proinflamatorio se sobreañade y contribuye a la resistencia a la insulina (7). La mayor secreción de interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) generado por adipocitos y macrófagos derivados de monocitos intensifican la resistencia a la insulina y la lipólisis de los depósitos de triglicéridos en tejido adiposo, que se transforman en FFA circulantes. La IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias también intensifican la producción de glucosa por el hígado, la producción de LDL y la resistencia a la insulina en los músculos. Las citoquinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) por adipocitos, todo lo cual origina un estado

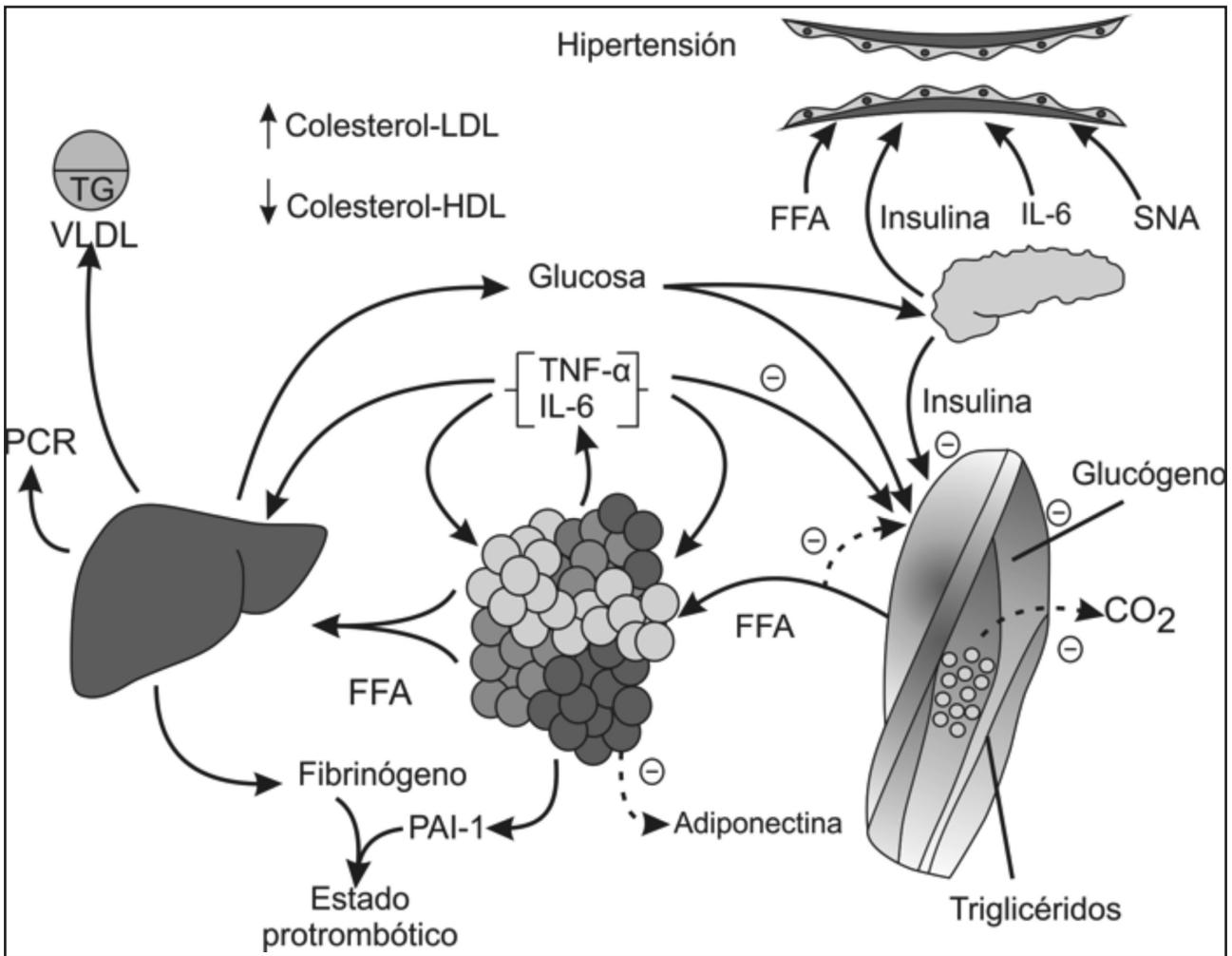


FIGURA 1. Fisiopatología del SM. Los FFA son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de FFA hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten VLDL. Las anomalías concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol-HDL y aumento de colesterol-LDL. Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa. Otros defectos coexistentes comprenden una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos (TG). Los incrementos en la glucosa circulante hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última estimula la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) con hipertensión arterial. Existe un estado proinflamatorio que contribuye a la resistencia a la insulina. Las citoquinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del PAI-1 por adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico. También se estimula la producción de PCR.

protrombótico (**FIGURA 1**). Los niveles mayores de citoquinas circulantes también estimulan la producción de proteína C reactiva (PCR) por el hígado. La menor producción de la adiponectina, un producto del tejido adiposo de acción antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, también es parte del SM (7).

La hipótesis de la agresión oxidativa (estrés) permite contar con una teoría unificadora del envejecimiento y la predisposición al SM. En investigaciones hechas en sujetos insulinoresistentes obesos o con diabetes de tipo 2, en los hijos de pacientes de diabetes de tipo 2 y en los ancianos, se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa (FOSOX) de mitocondrias que permi-

tió la acumulación de triglicéridos y moléculas lipídicas similares en el músculo. La acumulación de lípidos en el músculo se vinculó con la resistencia a la insulina (3,7).

Con el aumento del tejido adiposo en vísceras, los FFA provenientes de tal tejido se canalizan al hígado. Por otra parte, el incremento en la grasa subcutánea abdominal hace que se liberen productos de lipólisis a la circulación general y se eviten efectos más directos en el metabolismo del hígado.

Otra perturbación de lipoproteínas importantes en el SM es la disminución del nivel de colesterol-HDL; tal disminución es consecuencia de cambios en la composición y el metabolismo de HDL (**FIGURA 1**). En

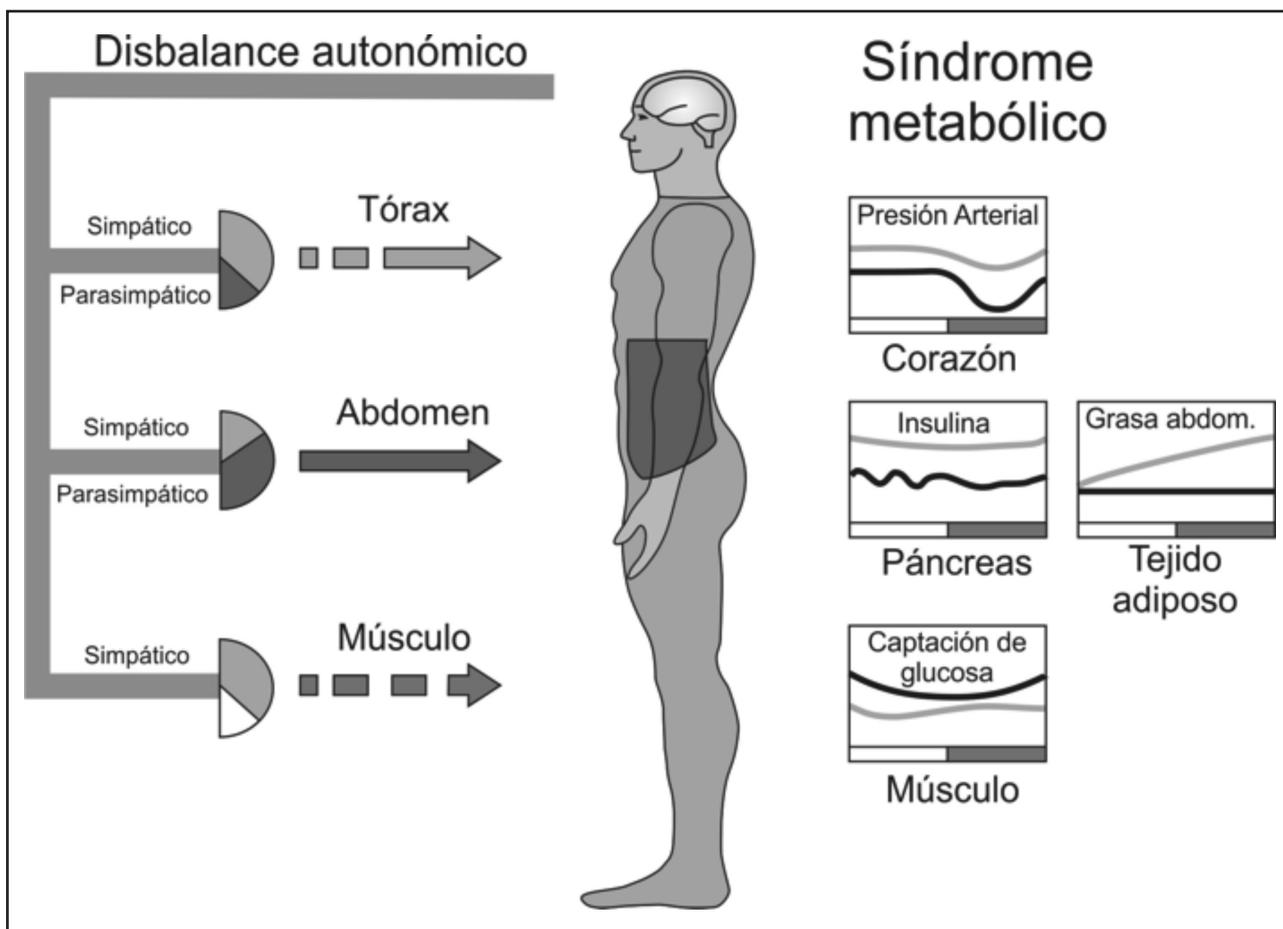


FIGURA 2. Organización circadiana de la respuesta autonómica. Cambios en el SM.

presencia de hipertrigliceridemia, la disminución del contenido de colesterol-HDL es consecuencia de un menor contenido de éster de colesterol del centro lipoproteico, en combinación con alteraciones mediadas por la proteína de transferencia de dicho éster en triglicéridos, de tal manera que las partículas se tornan pequeñas y densas.

Dicho cambio en la composición de lipoproteínas también origina una mayor eliminación de HDL de la circulación. Las relaciones de tales cambios de HDL con la resistencia a la insulina posiblemente sean indirectas, y surjan asociadamente con las modificaciones en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (3,8).

Además de HDL, se modifica la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando el nivel de triglicéridos séricos en el ayuno es alto casi siempre predominan las lipoproteínas de baja densidad densas pequeñas. Dichas lipoproteínas de baja densidad pequeñas son más aterógenas. Pueden ser tóxicas para el endotelio y transitar a través de la membrana basal de dicha capa y adherirse a los glucosaminoglucanos. También muestran una mayor susceptibilidad a la oxidación y a ligarse selectivamente a receptores scavenger que están en los macrófagos derivados de monocitos. Los pacientes con un incremento en el nivel de las partículas

de LDL densas pequeñas e hipertrigliceridemia también tienen un mayor contenido de colesterol-LDL; estas partículas también pueden contribuir al riesgo aterógeno en individuos con SM.

Los defectos en la acción de la insulina hacen que disminuya la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado y el riñón y haya una menor captación y metabolismo de dicho carbohidrato en tejidos sensibles a la insulina como el músculo y la grasa corporal (3,8). La relación entre el trastorno de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a dicho carbohidrato y la resistencia a la insulina ha sido un hecho perfectamente corroborado en estudios en seres humanos, primates y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, es necesario modificar la secreción, la eliminación (o ambos fenómenos) de la hormona, para lograr la euglucemia sostenida. Por último, si es ineficaz dicho mecanismo compensador, por defectos en la secreción de insulina, el resultado sería una "progresión" hasta llegar a la diabetes mellitus (FIGURA 1).

Es un hecho confirmado la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión (4,9). Como aspecto paradójico, en situaciones normales fisiológicas la insulina es un vasodilatador que ejerce efectos

secundarios en la reabsorción de sodio por el riñón. En el marco de la resistencia a la insulina se pierde su efecto vasodilatador, pero se conserva el efecto renal en la reabsorción de sodio.

Por último, la resistencia a la insulina se caracteriza por los trastornos y disminución específicos de vías en las señales de 3-quinasa de fosfatidilinositol. En el endotelio ello puede originar un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, de tal forma que disminuya la corriente sanguínea.

Los incrementos en las citoquinas proinflamatorias, que incluyen IL-1, IL-6, IL-18, resistina, TNF- α y PCR, reflejan su producción excesiva con la mayor masa de tejido adiposo. Los macrófagos provenientes de tejido adiposo parecen ser las fuentes primarias de citoquinas proinflamatorias a nivel local y en la circulación general. Sin embargo, para tales citoquinas no se conoce con certeza la fracción de la resistencia insulínica causada por los efectos paracrinos en comparación con los endocrinos (**FIGURA 1**).

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por adipocitos, que intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchas etapas del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el índice de producción de glucosa. En los músculos, la adiponectina intensifica el transporte de glucosa y también la oxidación de ácidos grasos en parte por activación de la proteína quinasa AMPc (adenosín monofosfato cíclico)-dependiente. El nivel de adiponectina disminuye en el SM. No se ha dilucidado la contribución relativa que hace la deficiencia de adiponectina (en comparación con la abundancia excesiva de citoquinas proinflamatorias) en el SM (7,10,11).

SM como desbalance de los ritmos circadianos

Los trastornos circadianos se correlacionan con el desarrollo de enfermedades metabólicas. La alteración en los ritmos circadianos promueve la intolerancia a la glucosa (12). Por ejemplo, la obesidad y la diabetes tipo 2 son más frecuentes en los trabajadores por turnos con alteraciones del ritmo circadiano y falta de sueño (13).

En investigaciones recientes se observó que los relojes periféricos circadianos se encuentran ubicuamente distribuidos en todas las células del organismo, que funcionan de forma autónoma mediante la expresión de sus genes (14). Por otro lado, para generar una respuesta fisiológica y un comportamiento coherente, la sincronización de la multitud de los relojes celulares está bajo la coordinación de un marcapasos circadiano maestro, central que reside en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo (15). Los NSQ son reguladores clave de muchas funciones corporales que siguen un rit-

mo circadiano, como el sueño y la vigilia, la termorregulación, la homeostasis de la glucosa o el metabolismo de las grasas. El aparato circadiano incluye: a) el NSQ; b) vías de salida endocrinas (melatonina, cortisol) y autonómicas moduladas por el NSQ; y c) relojes moleculares en las células de los tejidos periféricos.

Desde el punto de vista circadiano, existe evidencia sobre la división corporal en dos compartimientos autonómicos funcionales: a) un compartimiento torácico-muscular; b) un compartimiento visceral (6) (**FIGURA 2**). En el período de vigilia, el aparato locomotor utiliza la glucosa y FFA. Como reacción homeostática, el sistema nervioso central facilita la liberación de la energía desde los órganos de almacenaje, tales como el hígado y el tejido adiposo. Si esta actividad se repite diariamente con regularidad, el sistema nervioso autónomo será programado para facilitar el funcionamiento en forma de ritmo diario anticipativo de los requerimientos energéticos. Durante el período del sueño lento el sistema nervioso autónomo cambia hacia un estado de control anabólico, de recuperación, con acumulación de energía en los órganos de depósito y menor utilización periférica de glucosa. En el SM, se produce un desbalance de los ritmos circadianos de los territorios abdominal y toraco-muscular, con predominio parasimpático abdominal y simpático en tórax y musculatura esquelética, lo que lleva a hipertensión, aumento de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal (6) (**FIGURA 2**).

Se demostró en seres humanos la expresión de genes del reloj (Per, Bmal1, Cry) en tejidos tales como el adiposo, visceral y subcutáneo. Y además, se observó la asociación del contenido de la grasa abdominal y ciertos factores de riesgo cardiovasculares, lo que puede indicar un rol de los genes del reloj en el SM (16).

Nuestro laboratorio ha estado interesado en estudiar el impacto de la obesidad sobre distintos aspectos de la organización circadiana. En un estudio previo se ha determinado que una dieta alta en contenido de grasas produce alteración del ritmo de 24 h en las concentraciones plasmáticas de tirotrófina (TSH), hormona luteinizante (LH), testosterona y prolactina, conjuntamente con una disminución de la amplitud del ritmo de melatonina (el más preciso marcador del reloj circadiano) (17). Los niveles plasmáticos de corticosterona aumentaron en ratas obesas con desaparición de su variación de 24 h. Esto condujo a una hiperglucemia significativa, correlacionándose los valores individuales de glucemia con los de corticosterona circulante en ratas alimentadas con dieta hipergrasa. En conjunto estos resultados subrayan los efectos significativos que la obesidad tiene sobre la organización circadiana de la secreción hormonal (17). En un grupo similar de animales obesos se observó que una dieta alta en contenido de grasas interfiere con la ex-

presión de los genes circadianos en hipófisis anterior de rata (18). La expresión normal (en antifase) de los genes *Clock* y *Bmal1* vs. *Per1* y *Per2* se interrumpe en los animales obesos. En particular, la ritmicidad de *Per1*, *Per2*, *Cry1* y *Cry2* en los animales alimentados con una dieta alta en grasas, lo que sugiere que la transcripción intrínseca, la traducción y las modificaciones postraduccionales que dan al reloj de su ritmicidad propia pueden verse seriamente alteradas en la obesidad (18). El tejido adiposo participa en la regulación de la homeostasis del peso corporal, glucosa y metabolismo de los lípidos, inmunidad e inflamación a través de las adipocitoquinas. En estudios previos de nuestro laboratorio, se examinó si la alteración significativa en los ritmos hormonales de 24 h coexiste en ratas alimentadas con dieta hipergrasa con los cambios en el patrón diario de adipocitoquinas circulantes (19). Se detectaron en estos animales aumento de los niveles circulantes de leptina y disminución de la grelina, junto con signos de resistencia a la insulina (hiperglucemia, hiperinsulinemia). Los mayores niveles medios de IL-1, IL-6, TNF- α y proteína quimiotáctica de monocitos indican la naturaleza inflamatoria del proceso de obesidad examinado (19).

El prevalente sedentarismo de la sociedad actual es una causa posible del desbalance autonómico, ya que el sistema nervioso autónomo pierde estímulos de importancia como para mantener un ritmo circadiano de amplitud suficiente que oscile entre los estados anabólico y catabólico. Las alteraciones inmunohistoquímicas reportadas en los NSQ de pacientes con SM (6) pueden explicar cambios tales como ausencia de la caída fisiológica en la presión arterial en la noche. Asimismo, la disminución en la amplitud de los cambios fisiológicos día-noche que ocurre en los adultos mayores se correlaciona con la alta incidencia de SM en esta franja etaria. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también produce alteraciones metabólicas.

SM y melatonina

Melatonina

El metoxindol melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) fue descubierto en la década de 1950 como la hormona de la glándula pineal (20). Su nombre es indicativo de la primera función identificada, es decir, su propiedad para aclarar la piel de anfibios. Sin embargo, estas propiedades fueron solo de interés para algunos especialistas ya que no resultaron ser aplicables a los mamíferos, cuyos melanocitos no contienen melanosomas móviles fisiológicamente controlados.

La melatonina recibió considerablemente más atención cuando se caracterizó su efecto como regulador y sincronizador de los ritmos biológicos (21) y como me-

diador de las respuestas ante cambios en el fotoperíodo. La propiedad de la melatonina de ser el “código químico” de la noche es crítica para que ocurra la sincronización estacional de la reproducción, del metabolismo y del comportamiento. La presencia de una alta concentración de receptores de melatonina en regiones reconocidas como marcapasos circadianos, tales como los NSQ o la *pars tuberalis* de la hipófisis anterior, sitio de particular relevancia para la reproducción controlada periódicamente (22), respalda firmemente la principal relevancia de este rol fisiológico de la melatonina.

En la percepción de muchos investigadores, el control circadiano y de la ritmicidad estacional representan la principal función fisiológica de la melatonina. Aunque esta visión generalmente no se discute, las acciones del metoxindol no están de ninguna manera limitadas a estos efectos. Durante las últimas décadas, la melatonina demostró poseer numerosas funciones aun en tejidos y células que expresan receptores melatonérgicos en muy bajas concentraciones (23).

En los mamíferos la melatonina está implicada en el control de funciones fisiológicas, tales como la reproducción estacional, regulación del sueño y de la función inmune, inhibición del crecimiento tumoral, regulación de la PA, fisiología de la retina, control de los ritmos circadianos, modulación del estado de ánimo y el comportamiento humano y la captación y remoción de radicales libres.

Síntesis de melatonina

La melatonina se sintetiza a partir de la serotonina a través de dos pasos enzimáticos. Un primer paso es la N-acetilación por arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) para producir N-acetilserotonina. La regulación fisiológica de la AANAT, con su fuerte aumento de la actividad en la noche y un descenso muy rápido con el inicio de luz, ha recibido considerable atención como fenómeno regulador fundamental para controlar el comienzo y terminación de la síntesis de la melatonina.

El segundo paso en la síntesis de la melatonina es la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina al grupo 5-hidroxi de la N-acetilserotonina para producir melatonina. Esta reacción es catalizada por la enzima hidroxindol-O-metil transferasa (HIOMT), más recientemente llamada acetilserotonina O-metiltransferasa en bases de datos genéticos humanos. Aunque los cambios de día/noche de HIOMT son menos prominentes (24), ahora se sabe que son responsables de la amplitud de los picos de melatonina durante la oscuridad.

Regulación de la síntesis de melatonina

La luz ambiental, a través del ojo de los mamíferos adultos, y en parte directamente en la glándula

pineal en los vertebrados inferiores y aves, tiene profundos efectos sobre el ritmo de biosíntesis de la melatonina pineal. La exposición de los animales a la luz en la noche rápidamente deprime la síntesis de melatonina pineal. Sobre la base de estudios de estimulación o deservación se propuso un modelo simple de regulación pineal basado en dos premisas:

1. La vía neural para el control por la iluminación ambiental de la secreción de melatonina es el circuito neuronal “retina - tracto retinohipotalámico - NSQ - hipotálamo periventricular - columna intermediolateral torácica de la médula espinal - ganglio cervical superior - nervios carotídeos internos - glándula pineal”.
2. La norepinefrina liberada de las terminales simpáticas en la noche activa receptores β -adrenérgicos postsinápticos acoplados al sistema adenilato ciclasa-AMPC, que con una aportación de receptores α_{1B} -adrenérgicos activan la fosfolipasa C β , lo que conduce a aumentos en Ca²⁺, proteína quinasa C y calmodulina (CaM) quinasa. Estos procesos conjuntamente estimulan la síntesis de melatonina y la liberación.

Papel de la melatonina en la protección durante el síndrome metabólico

Distintas evidencias experimentales, a las cuales ha contribuido nuestro grupo de investigación, indican que la melatonina combina dos propiedades de aplicación en medicina humana: cronobiótica y citoprotectora. La melatonina es el prototipo de los cronobióticos (drogas que actúan sobre el reloj circadiano modificando su fase o amplitud de oscilación, y por lo tanto la fase y oscilación del ritmo sueño/vigilia) (25). En 2007 la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso de la melatonina como monoterapia para el tratamiento del insomnio en el geronte.

En nuestro país, además de la existencia de melatonina como fármaco aprobado por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 1995, se introdujo en 2009 un análogo de la melatonina, la agomelatina, para los trastornos cronobiológicos de la depresión. La melatonina tiene además una importante actividad citoprotectora *per se* y a través de la cascada de metabolitos a los que da origen (26). Esta citoprotección deriva en parte de las demostradas propiedades de antioxidante y también de efectos evidenciables en condiciones de isquemia sin reperfusión, donde los radicales libres no juegan un papel relevante.

Como se ha analizado más arriba, los datos acumulados en los últimos diez años indican claramente que la melatonina desempeña un papel importante en las defensas antioxidantes. La regulación de las enzimas im-

plicadas en la vía redox es una de las vías por las que la melatonina ejerce sus efectos antioxidantes. Esta acción es complementaria a la no enzimática, eliminadora de radicales que la melatonina y algunos de sus metabolitos (especialmente AFMK [N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine] y AMK [N¹-acetyl-5-methoxy-kynuramine]) como “*scavengers*” de especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) y radicales orgánicos (26).

La inflamación es un fenómeno complejo que involucra numerosos mediadores (7). La mayoría de los estímulos proinflamatorios en los tejidos inflamados y células migratorias activan tanto la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Esta sobreproducción de prostaglandinas (PG) y de óxido nítrico (NO) desempeña un papel importante en la inflamación aguda; es responsable de la vasodilatación local, así como de los síntomas locales y sistémicos (fiebre, dolor, edema). Por lo tanto, ya que tanto la COX-2 y iNOS son formas inducibles reguladas en respuesta ante la inflamación, han sido foco de interés para la comprensión de la función de la melatonina en la fisiopatología de la inflamación (27).

Uno de los primeros estudios sobre el papel de la melatonina en la inflamación fue el de Costantino y cols. (28), que utilizaron zymosan activado por plasma para inducir la inflamación en patas de rata. El zymosan activado desencadena la producción de ROS y RNS. La inyección de zymosan activado en las patas de las ratas evoca una reacción inflamatoria evidenciada por la presencia de edema dentro de 30 min (28). La administración local de melatonina redujo significativamente el edema producido por zymosan. El tratamiento con melatonina también redujo los niveles de nitrito/nitrato, la mieloperoxidasa (MPO) y el malonaldehído.

En este laboratorio se obtuvo la primera indicación de un efecto inhibitorio de la melatonina sobre la COX (29). En efecto melatonina inhibe a muy bajas concentraciones la COX-2 (30). Otros posibles mecanismos antiinflamatorios de la melatonina incluyen la activación de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) (31) y la inhibición de la infiltración por neutrófilos (32). La melatonina y sus metabolitos AFMK o AMK pueden funcionar como agentes moduladores durante el proceso inflamatorio y tienen el potencial de ser una nueva clase de agentes antiinflamatorios (33). La melatonina suprime la expresión de los genes de las enzimas proinflamatorias COX-2 y iNOS por un mecanismo común que implica la inhibición de la actividad histona acetiltransferasa p300 y la acetilación de p52 suprimiendo de este modo su unión y transactivación (34).

La formación de potentes oxidantes catalizada

por MPO ha sido implicada en la patogénesis de varias enfermedades, incluyendo la obesidad y aterosclerosis y hasta el momento no existen eficaces inhibidores para la MPO. Galijasevic y colaboradores demostraron que la melatonina actúa como un potente inhibidor de la MPO (35). En presencia de cloruro, la MPO es inactivada por melatonina en dos puntos en el ciclo de peroxidasa mediante la unión a MPO para formar un complejo inactivo, la melatonina-MPO-Cl y acelerar la formación de MPO compuesto II, una forma inactiva de MPO. Esta doble regulación por melatonina es única y puede representar un nuevo medio a través de los que la melatonina puede controlar MPO y sus vías inflamatorias (35).

El tratamiento con melatonina en ratas tiene la capacidad de reducir la obesidad, la diabetes tipo 2 y la esteatosis hepática (36). Además, el tratamiento con melatonina induce la regeneración y proliferación de células β pancreáticas, lo que lleva a una disminución de la glucosa en sangre en ratas diabéticas tipo 1 por estreptozotocina (37). La pinealectomía produce hiperinsulinemia marcada y acumulación de triglicéridos en el hígado (37) mientras que la administración crónica de melatonina mejora el metabolismo de lípidos en ratas diabéticas tipo 2, reduciéndose la resistencia a la insulina (38).

La melatonina aumenta el contenido de glucógeno del hígado en ratas (39). En ratones diabéticos por dieta hipergrasa la inyección intraperitoneal de melatonina mejora la utilización de glucosa y la sensibilidad a la insulina con un aumento de glucógeno hepático y reducción de la esteatosis en hígado (40). En nuestro Laboratorio hemos analizado diversos aspectos de la acción de la melatonina en modelos experimentales de diabetes mellitus. En un estudio en ratas inyectadas con estreptozotocina y con grave depresión de insulina (modelo de diabetes tipo 1) reportamos que el deterioro de la reactividad vascular es función de la severidad de la hiperglucemia, en particular la relajación por efecto endotelial, y es revertido por la melatonina (41). También la melatonina previno el deterioro de contractilidad arterial producido en un medio con alta concentración de glucosa, un fenómeno dependiente de la generación anormal de ROS y RNS. Asimismo, examinamos estos indicadores en un modelo de diabetes tipo 2 avanzada (ratas con pancreatectomía subtotal), con los mismos resultados, mejorando la melatonina la relajación mediada por endotelio en anillos aórticos de animales diabéticos (42). En una preparación mitocondrial de hígado la melatonina (a partir de 0,1 μ M) redujo el estado 3 del proceso de respiración mitocondrial sin afectar el estado 4 (43). Los mismos resultados se observaron in vivo luego del tratamiento con melatonina (44), lo que indica que la inhibición de la sobreestimulación por sustratos del ciclo de Krebs dada por la melatonina protege a la mito-

condria del daño oxidativo.

Se presentan niveles más bajos de melatonina circulante en pacientes con diabetes tipo 2 (45) concomitantemente con la disregulación de la expresión del ARNm de receptores melatoninérgicos (46). Mutaciones en el gen del receptor de melatonina se asociaron con el aumento del riesgo de diabetes tipo 2 (47). Estos resultados clínicos indican que la melatonina puede participar en la homeostasis de la glucosa en sangre y que los niveles bajos de melatonina podrían estar relacionados con el desarrollo de diabetes de tipo 2. La secreción nocturna de melatonina fue menor en pacientes con enfermedad coronaria (48). La administración de melatonina durante la noche redujo la presión arterial nocturna en pacientes hipertensos (49) y en adolescentes con diabetes tipo 1 (50). En un estudio abierto en pacientes con SM se ha verificado la eficacia del tratamiento con melatonina para normalizar en parte su sintomatología (51).

Papel de la melatonina como regulador de parámetros clínicos del SM

En ratas normales, la pinealectomización induce insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa (52). En ratas con insulinoresistencia, la administración parenteral de melatonina disminuyó el peso corporal, la glucemia (53) y los niveles de insulina (54) pero no se conoce el mecanismo; la melatonina redujo los niveles de colesterol plasmático en varias especies de mamíferos (55) y previno el estrés oxidativo en sujetos diabéticos (55). También redujo la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperleptinemia y restauró la actividad de la Δ -5 desaturasa hepática (una enzima insulino permisiva) en las ratas con diabetes tipo II. Estos animales también exhibieron una restauración en sus niveles de ácidos grasos libres poliinsaturados a valores casi normales (38). De este modo la melatonina previene los cambios en el flujo de membrana durante la peroxidación lipídica inducida por oxidantes (56) y diabetes (38).

Recientemente, Cuesta y colaboradores estudiaron ratones con envejecimiento acelerado en dos modelos de animales endogámicos relacionados, SAMP Y SAMR (57).

Se compone en realidad por un grupo de ratones endogámicos relacionados, incluyendo nueve cepas propensas a desarrollar envejecimiento acelerado y de corta sobrevida (SAMP) y tres resistentes al envejecimiento acelerado de sobrevida prolongada (SAMR) (58). Los ratones SAMP muestran patologías fenotípicas relativamente específicas relacionadas con la edad, como una esperanza de vida acortada y una marcada insulinoresistencia evidenciable en el aumento del índice HOMA (*homeostatic model assessment*).

En este estudio se observó que en los animales

SAMP, la melatonina redujo la resistencia a la insulina, aumentó los niveles de insulina pancreática, disminuyó la resistencia periférica a la insulina, disminuyó la insulinoemia, disminuyó los niveles de glucosa y de esta manera, el índice HOMA mostró una marcada reducción. En cambio en los animales SAMR, la melatonina solo redujo los niveles de insulina plasmática, los niveles de insulina pancreática y el índice HOMA (57). Este estudio concuerda con los resultados hallados en nuestro laboratorio (59).

En conclusión, debido a sus efectos sobre el sistema circadiano y a sus potentes propiedades citoprotectoras la melatonina puede ser de utilidad terapéutica en el SM. En dosis adecuadas puede proteger contra varias comorbilidades del SM, incluyendo la diabetes y el daño concomitante mediado por ROS, inflamación, enfermedad microvascular y riesgo aterotrombótico. Como la melatonina actúa específicamente a nivel mitocondrial para proteger la fuga de electrones y el fallo de la cadena de oxidación respiratoria, puede ser útil como terapia coadyuvante en el SM para reducir la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el sobrepeso en personas obesas.

Referencias

1. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010 Apr;53(4):600-5.
2. Bauduceau B, Vachey E, Mayaudon H, Burnat P, Dupuy O, Garcia C, et al. Should we have more definitions of metabolic syndrome or simply take waist measurement? *Diabetes Metab*. 2007 Nov;33(5):333-9.
3. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Mar;8(3):407-12.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
5. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):657-61.
6. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al. Chapter 20: Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res*. 2006;153:341-60.
7. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011 Jun 1;121(6):2111-7.
8. Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007 Dec;5(4):291-6.
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):683-9.
10. Pattison DI, Davies MJ. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2006;13(27):3271-90.
11. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1259-64.
12. Ruger M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 Sep 26.
13. Sharma S, Kavuru M. Sleep and metabolism: an overview. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:270832.
14. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002 Aug 29;418(6901):935-41.
15. Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006 Jun;51(1):1-60.
16. Gomez-Abellan P, Hernandez-Morante JJ, Lujan JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jan;32(1):121-8.
17. Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A, Reyes Toso CF, Cardinali DP, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine*. 2008;33 (2):118-25.
18. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome. Physio-pathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93(3):133-42.
19. Cano P, Cardinali DP, Rios-Lugo MJ, Fernandez-Mateos MP, Reyes Toso CF, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Oct;17(10):1866-71.
20. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80:2587.
21. Armstrong SM, Cassone VM, Chesworth MJ, Redman JR, Short RV. Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *J Neural Transm. Suppl* 1986;21:375-94.
22. Pevet P, Bothorel B, Sloten H, Saboureaux M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue*

- Res. 2002 Jul;309(1):183-91.
23. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 2006;273 (13):2813-38.
 24. Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic gabaergic system. *Neurochem Res*. 1998;23:607-14.
 25. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP, Brusco LI. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control*. 2006 May;17(4):601-9.
 26. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*. 2011;93:350-84.
 27. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Kato H, Cardinali DP. Melatonin in septic shock: Some recent concepts. *Journal of Critical Care*. 2010;25:656.e1-656.e6.
 28. Costantino G, Cuzzocrea S, Mazzon E, Caputi AP. Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation. *Eur J Pharmacol*. 1998 Dec 11;363(1):57-63.
 29. Cardinali DP, Ritta MN, Fuentes AM, Gimeno MF, Gimeno AL. Prostaglandin E release by rat medial basal hypothalamus in vitro. Inhibition by melatonin at submicromolar concentrations. *European Journal of Pharmacology*. 1980;67:151-3.
 30. Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP. Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *J Pineal Res*. 1999 Aug;27(1):9-14.
 31. Mohan N, Sadeghi K, Reiter RJ, Meltz ML. The neurohormone melatonin inhibits cytokine, mitogen and ionizing radiation induced NF-kappa B. *Biochem Mol Biol Int*. 1995 Dec;37(6):1063-70.
 32. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabo C. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res*. 1997 Sep;23(2):106-16.
 33. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005 Aug;165(1-2):139-49.
 34. Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):518-24.
 35. Galijasevic S, Abdulhamid I, Abu-Soud HM. Melatonin is a potent inhibitor for myeloperoxidase. *Biochemistry*. 2008 Feb 26;47(8):2668-77.
 36. Stumpf I, Bazwinsky I, Peschke E. Modulation of the cGMP signaling pathway by melatonin in pancreatic beta-cells. *J Pineal Res*. 2009 Mar;46(2):140-7.
 37. Kanter M, Uysal H, Karaca T, Sagmanligil HO. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol*. 2006 Jun;80(6):362-9.
 38. Nishida S, Segawa T, Murai I, Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *J Pineal Res*. 2002 Jan;32(1):26-33.
 39. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci*. 2000;66(2):153-60.
 40. Shieh JM, Wu HT, Cheng KC, Cheng JT. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-GSK3beta pathway in hepatic cells. *J Pineal Res*. 2009 Nov;47(4):339-44.
 41. Reyes Toso C, Rosón MI, Albornoz LE, Damiano PF, Linares LM, Cardinali DP. Vascular reactivity in diabetic rats: effect of melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2002;33:81-6.
 42. Reyes-Toso CF, Linares LM, Ricci CR, Aran M, Pinto JE, Rodriguez RR, et al. Effect of melatonin on vascular reactivity in pancreatectomized rats. *Life Sci*. 2004 May 7;74(25):3085-92.
 43. Reyes Toso C, Ricci C, de Mignone IR, Reyes P, Linares LM, Albornoz LE, et al. In vitro effect of melatonin on oxygen consumption in liver mitochondria of rats. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24:341-4.
 44. Reyes-Toso CF, Rebagliati IR, Ricci CR, Linares LM, Albornoz LE, Cardinali DP, et al. Effect of melatonin treatment on oxygen consumption by rat liver mitochondria. *Amino Acids*. 2006 Mar 24.
 45. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res*. 2005 Aug;39(1):43-9.
 46. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, Litvak L, Dralle H, Muhlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? *J Pineal Res*. 2007 Apr;42(4):350-8.
 47. Kim JY, Cheong HS, Park BL, Baik SH, Park S, Lee SW, et al. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes me-

- ilitus. *BMC Med Genet*. 2011;12:82.
48. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Carbajales J, Elizari MV, Brusco LI, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res*. 2000 Oct;29(3):138-42.
 49. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):898-902.
 50. Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Bean JA, Khoury JC. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J Pineal Res*. 2004 May;36(4):262-6.
 51. Kozirog M, Poliwczyak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2011 Apr;50(3):261-6.
 52. Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SM, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol*. 1998 Dec;275(6 Pt 1):E934-E941.
 53. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangre P, Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5347-52.
 54. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol*. 2007 Feb;88(1):19-29.
 55. Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Munoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res*. 1998 Sep;25(2):94-100.
 56. Garcia JJ, Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Yu BP, Oh CS, et al. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett*. 1997 May 26;408(3):297-300.
 57. Cuesta S, Kireev R, Garcia C, Rancan L, Vara E, Tresguerres JA. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8). *Age (Dordr)*. 2013 Jun;35(3):659-71.
 58. Takeda T, Matsushita T, Kurozumi M, Takemura K, Higuchi K, Hosokawa M. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM). *Exp Gerontol*. 1997 Jan;32(1-2):117-27.
 59. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2502-14.

Revisión

Requerimientos nutricionales en las distintas etapas de la vida de la mujer

Nutritional requirements during woman' life

Nora Slobodianik

Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

E-mail: nslobo@ffyb.uba.ar

Resumen

Durante el período de embarazo y lactancia, las necesidades de macro y micronutrientes están aumentadas. Los requerimientos de proteínas en el embarazo aumentan para permitir el crecimiento fetal y la producción de leche. En ambas etapas también están aumentadas las necesidades de vitaminas A, C, E y algunas vitaminas del complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, cobalamina, y ácido fólico). La ingesta de ácido fólico es fundamental para la prevención de alteraciones en el tubo neural; el aporte adecuado de esta vitamina es tan importante durante la edad fértil como desde el momento en que se planifica el embarazo. La mujer embarazada también necesita cantidades aumentadas de minerales, entre ellos calcio, fósforo, hierro, zinc, selenio, cobre. Los requerimientos de macro y micronutrientes son mayores por kg de peso durante la infancia y la edad escolar. Estas necesidades están influenciadas por la rápida división celular que ocurre durante el crecimiento que requiere proteína, energía y otros nutrientes involucrados en la síntesis del ADN y en el metabolismo proteico, lipídico y energético. En la adolescencia se recomiendan ingestas mayores de proteína y energía para el crecimiento. Las recomendaciones para la mayoría de los micronutrientes son las mismas que para la población adulta. Hay excepciones, principalmente para ciertos minerales necesarios para el crecimiento óseo (por ejemplo, calcio y fósforo); estas recomendaciones son controvertidas. Teniendo en cuenta que la ganancia de peso y la aterosclerosis a menudo comienzan durante esta etapa de la vida, los adolescentes y los adultos jóvenes deben habituarse a llevar una dieta y estilo de vida saludable para reducir, en el futuro, el riesgo de enfermedades crónicas.

Palabras clave: nutrición, ingestas recomendadas, macro y micronutrientes, etapas de la vida.

Abstract

Pregnant and lactating women have increased requirements for both macronutrients and micronutrients. Protein requirements in pregnancy increase to

allow fetal growth and milk production. Pregnant and/or lactating women also require increased amounts of vitamins A, C, E, and certain B vitamins (thiamine, riboflavin, niacin, pyridoxine, choline, cobalamin, and folate). Folate intake is especially important for the prevention of neural tube defects and should be consumed in adequate amounts prior to conception. Pregnant women also require increased amounts of minerals, among them calcium, phosphorus, iron, zinc, selenium, copper. Requirements for macronutrients and micronutrients are higher on a per-kilogram basis during infancy and childhood than at any other developmental stage. These needs are influenced by the rapid cell division occurring during growth, which requires protein, energy, and nutrients involved in DNA synthesis and metabolism of protein, calories, and fat. Energy requirements decline thereafter and are based on weight, height, and physical activity.

It is recommended higher intakes of protein and energy for growth in the adolescent population. For most micronutrients, recommendations are the same as for adults. Exceptions are made for certain minerals needed for bone growth (e.g., calcium and phosphorus). However, these recommendations are controversial, given the lack of evidence that higher intakes are an absolute requirement for bone growth. Since weight gain and atherosclerosis often begin during these years, adolescents and young adults must establish healthy eating and lifestyle habits that reduce the risk for chronic disease later in life.

Key words: nutrition, recommended intakes, macro and micronutrients, stages of life.

Conceptos generales

Alimentación

Es la forma y manera de proporcionar al organismo los alimentos o sustancias nutritivas (nutrientes) que necesita. Es un proceso consciente y voluntario que se puede modificar. La calidad de la alimentación depende principalmente de factores económicos, socioculturales, biológicos y psicológicos. La alimentación es educable.

Comemos lo que queremos, cuando queremos.

Nutrición

Es el conjunto de actividades que el organismo realiza para transformar y asimilar los nutrientes contenidos en los alimentos: digestión, absorción, utilización, eliminación. Al ingerir los alimentos empieza un proceso nuevo que no depende de nosotros, de nuestra voluntad, que no podemos educar. En la nutrición solo podemos intervenir a través de la alimentación. Necesitamos educar la alimentación para influir en la nutrición.

Alimento

Según el Código Alimentario Argentino (capítulo 1, artículo 6), alimento es “toda sustancia o mezcla de sustancias naturales o elaboradas que, ingeridas por el hombre, aporten a su organismo los materiales y la energía necesarios para el desarrollo de sus procesos biológicos. La designación ‘alimento’ incluye además las sustancias o mezclas de sustancias que se ingieren por hábito, costumbres, o como coadyuvantes, tengan o no valor nutritivo”.

Nutrientes: clasificación. Necesidades

Los nutrientes se clasifican en macro (hidratos de carbono, proteínas, grasas y agua) y micronutrientes (minerales, vitaminas).

¿Cuánto necesitamos consumir de energía y de nutrientes? Para poder responder esto, debemos recordar los siguientes conceptos.

Ingesta recomendada (IR): es la cantidad de energía y distintos nutrientes –proteínas, minerales, vitaminas– que debe ingerirse para cubrir las necesidades del 97-98% de la población; ha sido establecida para distintos grupos de edad y diferentes situaciones fisiológicas: lactantes, niños, adolescentes, adultos (*hombre y mujer*), ancianos, mujeres en período de embarazo o período de lactancia.

Ingesta adecuada (IA): se utilizan cuando las IR no pueden determinarse debido a la falta de suficiente evidencia científica; representa la ingesta diaria recomendada, derivada de estudios experimentales u observacionales.

Ingesta máxima tolerable (IMT): representa la ingesta diaria más elevada que probablemente no implica riesgos o efectos adversos sobre la salud en casi todos los individuos de una determinada población. La ingesta superior a la IMT incrementa el riesgo de efectos adversos (1,2).

Embarazo

En 2009, la UNICEF recomendó abordar las necesidades nutricionales especiales de las madres y los recién nacidos (3).

El embarazo es una situación fisiológica especial y al aumentar los requerimientos nutricionales, necesita recomendaciones dietéticas específicas. Este incremento en las necesidades se debe a las exigencias requeridas para el crecimiento y desarrollo del feto, ya que solo se puede nutrir a través de los nutrientes que llegan desde la placenta.

Por lo tanto, una alimentación sana, variada y equilibrada es fundamental para la salud de la futura madre y del recién nacido. Una alimentación balanceada previene de malformaciones congénitas, partos prematuros, baja talla o peso al nacer y posibles infecciones (1,2,4).

La mujer gestante, para cubrir sus necesidades y las del feto, debe aumentar la cantidad y variedad de alimentos que consume diariamente, pero esto no significa comer por dos.

Este falso mito pierde fuerza y, actualmente, el control en el aumento de peso es esencial para la prevención de posibles complicaciones (4). El aumento fisiológico normal es de 10-14 kg (12 kg como promedio). En un inicio, este se debe al crecimiento del útero, glándulas mamarias y volumen sanguíneo de la madre. Durante el segundo trimestre se incrementan los depósitos de grasas para garantizar la producción de leche durante el período de lactancia y la acumulación de líquidos por los altos niveles de hormonas. En el tercer trimestre la mayor parte del crecimiento se debe a la placenta, feto y líquido amniótico (2).

El organismo de la mujer gestante desarrolla un mecanismo compensador orientado al incremento del peso para que pueda utilizar la energía de reserva cuando las demandas energéticas del feto aumenten. Por este motivo, si la alimentación de la mujer embarazada no es suficiente y adecuada, cuando las necesidades del feto aumenten, utilizará las reservas de la madre, lo que compromete su salud (2,4).

Se considera como costo extra de energía durante la gestación el valor promedio de 77.000 Kcal, distribuido de manera no uniforme durante todo el período (1° trimestre: 85; 2° trimestre: 285; y 3° trimestre: 475 Kcal/día). Este incremento no significa aumentar el tamaño del plato, sino seleccionar adecuadamente los alimentos por consumir (2,4).

Si se sigue una alimentación equilibrada y variada se pueden cubrir estas demandas, aunque en ciertos casos es necesaria la suplementación con vitaminas y minerales que ayude a evitar carencias (4).

Entre las vitaminas y minerales a los que se debe prestar mayor y especial atención durante el embarazo se encuentran (4-6):

- **Ácido fólico.** La carencia de esta vitamina en la mujer embarazada se asocia al aumento del riesgo

de malformaciones en el feto. El aporte adecuado de esta vitamina es tan importante durante la edad fértil como desde el momento en que se planifica el embarazo.

- **Hierro.** Durante el embarazo sus necesidades aumentan entre el 20-30%. El aporte necesario dependerá del estado de las reservas en el momento de la concepción. La deficiencia en la mujer embarazada produce anemia, que se relaciona con neonatos de bajo peso. Para evitar esta situación, se recomienda consumir alimentos ricos en hierro de alta indisponibilidad (carne roja, huevos, pescado) y alimentos ricos en vitamina C para favorecer su absorción (cítricos, melón, kiwi, tomates, hortalizas y pimientos verdes).
- **Calcio.** Sus necesidades aumentan durante el embarazo por la formación de tejido óseo; durante esta etapa se transfieren de la madre al feto entre 25 y 30 g del mineral, la mayor parte durante el tercer trimestre, por lo cual si el aporte es inadecuado, la gestante puede sufrir desmineralización para compensar las demandas del feto. La vitamina D favorece la absorción, por esto durante esta etapa es fundamental el aporte diario de lácteos ya que son buenos aportadores de calcio y vitamina D.

Se debe cuidar también el aporte de **yodo, zinc, magnesio y potasio.**

Existen también mayores necesidades de **vitaminas**, especialmente las del grupo B. Estas se encuentran sobre todo en la leche (vitamina B2), cereales integrales, pescados, carnes y en algunas verduras.

Lactancia

Una dieta adecuada durante el embarazo es la mejor preparación para la lactancia (4).

Durante la lactancia la mujer necesita mayores cantidades de energía y prácticamente de todos los nutrientes (proteína, todas las vitaminas, calcio, fósforo, magnesio, zinc, cobre y selenio) para la producción de leche. Esta debe aportar la energía, los nutrientes y el líquido que el bebé necesita (4).

El costo energético de la lactancia está determinado por la cantidad de leche que es producida y secretada, su contenido de energía y la eficacia con la cual la energía de la dieta es convertida en energía de la leche (1,2).

Las madres bien nutridas deberán incrementar su ingesta de energía en 505 Kcal/día durante los 6 primeros meses de lactancia; las madres desnutridas y aquellas con una ganancia de peso insuficiente durante la gestación deberán agregar a sus necesidades energéticas 675 Kcal (2).

Los datos existentes parecen indicar que las pérdidas de calcio del esqueleto materno no se evitan aumentando la ingesta de calcio, que se repone al finalizar la lactancia. Por lo tanto, la ingesta adecuada se ha fijado en las mismas cifras que para la mujer no embarazada de igual edad: 14-18 años: 1300 mg/día; 19-50 años: 1000 mg/día. Se debe cuidar el aporte de vitamina D y el aporte de líquidos (6).

Lactantes

Durante los primeros meses de vida, el recién nacido se alimenta exclusivamente de la leche materna. Los nutrientes que recibe dependen de la alimentación de la madre, por ello se debe seguir una dieta equilibrada, tanto en calidad como en cantidad de nutrientes, para satisfacer las necesidades del bebé. Para lograr una producción satisfactoria de leche se deben aportar unas calorías extras a la alimentación diaria. La calidad de la leche también dependerá de las reservas de grasas acumuladas durante el embarazo. Por ello, si la madre llega a la lactancia con reservas de nutrientes insuficientes puede comprometer la salud del bebé.

La leche materna contiene (4):

- Un alto contenido en azúcares (lactosa y oligosacáridos) que garantizan el aporte energético necesario para un aumento de peso adecuado en el bebé. La lactosa es transformada por la flora intestinal en ácido láctico, lo que favorece la absorción de minerales.
- Un aporte equilibrado en proteínas que facilitan la digestión. También contiene menor proporción de caseína en comparación con la leche de vaca. Este tipo de proteínas son las que producen mayor alergia alimentaria.
- Ácidos grasos esenciales para la maduración del sistema nervioso (DHA).
- Una adecuada concentración de minerales y vitaminas.
- Es importante remarcar que no se deben escatimar esfuerzos para estimular la práctica de la lactancia materna, cuyo insuperable valor nutricional, inmunológico y psicológico en la crianza del niño debe ser remarcado constantemente.
- Un bebé nacido en un país menos adelantado tiene 14 veces más probabilidades de morir durante los primeros 28 días de vida que uno nacido en un país industrializado (3).

Infancia - adolescencia

La infancia es la mejor etapa de la vida para la formación de correctos hábitos alimentarios. La familia, la escuela, el comedor escolar, los amigos y los medios de comunicación pueden jugar un importante papel (5).

Las necesidades de energía y nutrientes en estas etapas de la vida aumentan y están condicionadas al ritmo de crecimiento y a la actividad física (2,5).

Durante el primer año de vida y la adolescencia se produce un período de crecimiento rápido. A partir del primer año se estabiliza, por lo cual el gasto energético es menor. La actividad física en esta edad es fundamental para prevenir el sobrepeso o la obesidad infantil (2,5). Desde el nacimiento hasta los 10 años no se establecen diferencias entre sexos pero, a partir de esta edad, las ingestas recomendadas varían entre chicos y chicas por las diferencias asociadas a la pubertad, cambios de composición corporal y actividad física (2,5).

En cambio, en la adolescencia aumentan las necesidades energéticas por el crecimiento rápido y, si no se cubren, pueden aparecer retrasos en el crecimiento (altura inferior a la establecida genéticamente) y en la maduración. Esta etapa coincide con la maduración sexual donde se produce un aumento de talla y peso, así como modificaciones en el porcentaje de grasa corporal y distribución. Por todo ello, en el adolescente las necesidades energéticas se calculan de forma individual dependiendo de la edad, sexo y actividad física (5).

Proteínas

Las ingestas recomendadas de proteínas se establecen según las necesidades de mantenimiento del estado de salud más una cantidad adicional para permitir el crecimiento. Durante el primer año, debido a un crecimiento rápido, se recomiendan 2 g (proteína)/kg (peso). A partir del primer año se reduce la cantidad necesaria por ser el crecimiento más estable a 1 g (proteína)/kg (peso). Con una ingesta adecuada de energía se cubren estos requerimientos de proteínas (2,5).

Grasas

Tanto en la infancia como en la adolescencia se recomienda que el 30% de la energía diaria proceda de las grasas. Aun así, las grasas saturadas no deben exceder el 10% de la energía total. Tampoco se debe sobrepasar de 300 mg de colesterol por día como prevención de posibles patologías en la edad adulta (2,5).

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono deben representar el 55-60% de las calorías totales diarias. Son el aporte energético que se necesita en mayor cantidad para mantener una alimentación equilibrada. Se recomienda aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos (cereales, pan, arroz, pasta, papas, legumbres) y no sobrepasar del 10% en azúcares simples (azúcar, zumo de frutas envasados, pastelería, chocolate) (5).

Vitaminas

En la infancia, con una dieta variada y equilibrada quedan cubiertos los requerimientos de vitaminas. Las demandas de vitamina D están incrementadas debido al crecimiento. Esta vitamina ayuda a la fijación del calcio en los huesos. Se encuentra en la grasa de ciertos alimentos (huevo, queso, leche). Su carencia es rara, ya que puede sintetizarse en piel por acción de los rayos solares a partir del 7-dehidrocolesterol, pero en lugares sin exposición solar hay alto porcentaje de deficiencia (6).

En el adolescente están aumentadas las necesidades de vitamina A (esencial para favorecer el crecimiento), vitamina D (favorece la fijación del calcio para conseguir una masa ósea adecuada), folatos y vitamina B12. La deficiencia de folatos puede darse en adolescentes que no incluyan vegetales de hoja verde en su alimentación habitual y la carencia de vitamina B12 en los que siguen dietas vegetarianas estrictas (5).

Minerales

Un aporte adecuado de calcio es fundamental para conseguir una óptima mineralización ósea. Durante períodos de crecimiento rápido se necesita de 2 a 4 veces más calcio que los adultos (5,6).

El niño tiene mayor riesgo de sufrir deficiencia de hierro, debido al rápido crecimiento. Por lo tanto, aumentan sus necesidades y, si no se cubren, la deficiencia de hierro afecta la atención y las aptitudes intelectuales (5).

En el adolescente merecen especial atención el calcio, el hierro y el zinc, ya que son esenciales para un crecimiento adecuado y sus necesidades están aumentadas.

El calcio se necesita en mayor cantidad para obtener un correcto pico de masa ósea, ya que el 99% del calcio se encuentra en el hueso (5,6).

Las demandas de hierro también aumentan porque coincide con la maduración sexual y en el caso de las chicas, se producen mayores pérdidas por la menstruación (5).

El zinc está relacionado con la síntesis de proteínas y en esta etapa se produce mayor formación de tejidos, por el pico de crecimiento (5).

Debemos recordar que la adolescencia marca un período muy crítico de transición entre la infancia y la edad adulta. Aunque es difícil establecer exactamente su comienzo y final, en general se inicia cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando cesa el crecimiento somático, aproximadamente a los 18 años, aunque la masa ósea siga formándose hasta los 25-30 años. Es una época de la vida caracterizada por profundas modificaciones físicas, psíquicas, emocionales y sociales que condicionan las necesidades nutricionales e influyen en los hábitos alimentarios. El

comportamiento alimentario del adolescente se caracteriza por una cierta desorganización en la elección de los alimentos y en el ritmo y manera de alimentarse; este período de la vida es el de mayores necesidades nutricionales (5). Es la etapa en la que resulta más difícil marcar reglas precisas e iguales para todos, pues las diferencias individuales son extraordinarias. El comportamiento alimentario del adolescente va a estar determinado por numerosos factores externos (características familiares, amigos, valores sociales y culturales, medios de comunicación, conocimientos nutricionales, experiencias y creencias personales, etc.) e internos (características y necesidades fisiológicas, imagen corporal, preferencias y aversiones en materia de alimentación, desarrollo psicosocial, salud, etc.). Todo ello regido por la necesidad de reafirmar la propia identidad, aunque sea a costa de rechazar la alimentación familiar y elegir otros tipos de dieta, y esto puede dar lugar a numerosos y frecuentes errores, alarmantes especialmente si duran mucho tiempo porque aumentan el riesgo de malnutrición, obesidad y/o trastornos del comportamiento alimentario (anorexia nerviosa y bulimia) (5).

Edad adulta

En esta época de la vida, como en todas las anteriores, la alimentación debe ser variada, moderada y apetecible. Deberá incluir los alimentos que la mujer esté acostumbrada a comer, pues incluso por motivos de salud, es muy difícil cambiar los hábitos alimentarios y adecuarse a las recomendaciones actuales para ayudar a prevenir enfermedades como obesidad, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes (5).

Menopausia y posmenopausia

La menopausia es una situación fisiológica que se produce en la mujer a una edad media de unos 50 años. Con ella se inicia una etapa, muy variable de una mujer a otra, con múltiples cambios biológicos, sociales y emocionales que marcan física y psíquicamente su vida (5). En esta etapa de la vida se producen, entre otros: modificaciones en la conducta alimentaria, cambios en el metabolismo óseo, lipídico y de los hidratos

de carbono y cambios en la composición corporal con pérdida de masa magra (muscular) e incremento de peso y de los depósitos de grasa y cambios en su distribución con un incremento del depósito central de grasa. Algunos estudios indican que la disminución de la masa muscular y de la masa ósea podría ser consecuencia de una menor actividad física (5).

Algunos de estos cambios pueden producir alteraciones en la salud, disminuir la calidad de vida y aumentar el riesgo de enfermedades como obesidad, diabetes, osteoporosis o enfermedad cardiovascular. Diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de numerosos factores que pueden prevenir y retrasar estas alteraciones. Entre ellos, cabe destacar el mantenimiento de un estilo de vida saludable, incluyendo adecuados hábitos alimentarios, la práctica habitual de ejercicio físico y una actitud positiva hacia esta nueva etapa de la vida (5).

El ejercicio físico moderado y realizado diariamente se ha asociado con descensos significativos del colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y de presión arterial. Durante la menopausia y la posmenopausia, el mantenimiento de un buen estado nutricional es fundamental para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades asociadas.

Referencias

1. López LB, Suárez MM. Fundamentos de Nutrición Normal. Buenos Aires: Editorial El Ateneo. 2003.
2. Portela ML PM de. Energía y macronutrientes en la nutrición del siglo XXI. Buenos Aires: La Prensa Médica Argentina Editores. 2006.
3. Estado mundial de la infancia. Salud materna y neonatal. UNICEF. 2009.
4. http://www.who.int/elena/life_course/es/ (OMS) Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA)
5. Carvajal Azcona Á. Manual de Nutrición y Dietética. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2013.
6. Portela ML PM de. Vitaminas y Minerales en Nutrición. Buenos Aires: La Prensa Médica Argentina. 2003.



SAEGRE

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

CURSOS 2015

BUENOS AIRES

DIRECTORA DE CURSO:
DRA. NORA MOSES

SAEGRE@SAEGRE.ORG.AR,
SECRETARIA@SAEGRE.ORG.AR,
SAEGRE@ARNETBIZ.COM.AR

BAHÍA BLANCA

DRA. ALEJANDRA EDERRA
ALEJANDRAEDERRA@FIBERTEL.COM.AR

CÓRDOBA

PARA MÉDICOS

INFORMES E INSCRIPCIÓN:
MESALINASR@YAHOO.COM.AR
DRKUPERMAN@HOTMAIL.COM
MONICALUCINO@GMAIL.COM

PARA BIOQUÍMICOS

DRA. CECILIA FENILI
CECIFENILI@HOTMAIL.COM

DRA. VIVIANA MESCH
VMESCH@FFYB.UBA.AR

NOA

DRA. FABIANA REINA
FABIREINA@GMAIL.COM

BARILOCHE

DR. FABIAN DARIO GOMEZ GIGLIO
GOMEZGIGLIO.FABIAN@GMAIL.COM

DRA. TERESA NOFAL
MTNOFAL@GMAIL.COM



Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

El estado metabólico del padre obeso, la adiposidad y la capacidad reproductiva son indicadores de la salud reproductiva del hijo

Obese father's metabolic state, adiposity, and reproductive capacity indicate son's reproductive health

McPherson NO¹, Fullston T², Bakos HW³, Setchell BP⁴, Lane M⁵

¹Discipline of Obstetrics and Gynaecology, School of Paediatrics and Reproductive Health, Robinson Institute, ²Freemasons Foundation Centre for Men's Health, ³Discipline of Medicine, School of Medicine, and ⁴Discipline of Anatomy, School of Medical Sciences, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; and ⁵Repromed, Dulwich, South Australia, Australia

Fertility and Sterility. 2014;101:856-873

Resumen

Objetivo: determinar si un régimen de dieta y ejercicio en machos obesos abriría una nueva ventana de intervenciones para mejorar la salud reproductiva de la próxima generación.

Diseño: estudio experimental en animales.

Animales: ratones C57BL6 machos y hembras.

Intervención: los ratones fueron alimentados con dieta control (6% de tenor graso) o dieta de alto contenido graso (21% de tenor graso), por 9 semanas. Luego de este período, los ratones alimentados con dieta grasa se sometieron a intervenciones dietarias y/o ejercicio por otras 9 semanas más. Al finalizar la intervención, los machos fueron apareados con hembras alimentadas con dieta estándar (4% tenor graso), previo y durante la gestación.

Principales parámetros medidos: se evaluó en las crías la movilidad, número y morfología espermática, la capacitación, la función mitocondrial, la unión espermática a zona pelúcida y el peso de los órganos reproductivos.

Resultados: nuestro resultado principal fue que la intervención dietaria paterna mejoró en la cría la cali-

dad y motilidad espermática y los parámetros mitocondriales de salud espermática (disminución de especies reactivas de oxígeno y potencial de membrana mitocondrial), mejorando la capacidad de unión a zona pelúcida. La capacidad de unión espermática y la capacitación también mejoró en la cría de machos que recibieron intervención dietaria y ejercicio. Los parámetros espermáticos y dosajes metabólicos en respuesta a la dieta y al ejercicio (homeostasis de lípidos y glucosa, cuenta espermática y morfología) en los padres mostraron correlación con la función espermática de la cría en forma independiente del tipo de intervención de los padres. Esto implica que el estado metabólico y reproductivo paterno puede predecir la salud reproductiva de la cría.

Conclusión: este es el primer estudio que demuestra mejoras tanto metabólicas (lípidos, glucosa y sensibilidad a la insulina) como en la función reproductiva (motilidad espermática y morfología) en padres obesos sometidos a intervención dietaria y ejercicio, que evidencia que estas pueden, en forma subsiguiente, mejorar la salud reproductiva de la cría.

Comentario

Lic. Juliana Burdet y Lic. María Belén Mazzucco

Comentarios

Numerosos son los trabajos y grupos de investigación que estudian el efecto del ambiente intrauterino sobre la programación de alteraciones metabólicas en la descendencia. Muchos han abordado este tema utilizando modelos murinos de obesidad y/o diabetes y han demostrado que la descendencia de estos animales desarrolla alteraciones metabólicas a lo largo de su vida (1-4).

Al igual que el estado metabólico materno, el paterno ha demostrado influir sobre la programación de la salud de la descendencia (5-7). Dentro de esta problemática se enmarca el trabajo bajo análisis, que estudia la influencia de la obesidad paterna sobre la salud reproductiva de su descendencia. Para ello, los autores utilizaron como modelo experimental ratones macho obesos que presentaban alteraciones en su espermograma y pusieron a prueba la hipótesis de que la reducción de su adiposidad (general y gonadal) y la mejora de su salud metabólica se traducían en una mejora en la salud reproductiva de sus crías macho.

Con el objetivo de restablecer la salud metabólica de los progenitores machos obesos realizaron dos intervenciones: un cambio desde una dieta con exceso de grasas (la cual originó el fenotipo obeso) a una de dieta balanceada y/o la incorporación de ejercicio físico. Luego del período de intervención, los machos fueron puestos en apareo y se estudió la salud reproductiva de su descendencia macho. Por un lado, evaluaron los parámetros seminales estándar como movilidad, recuento, morfología y viabilidad espermática y, por otro lado, realizaron un análisis de funcionalidad espermática como ensayos de unión de espermatozoides a la zona pelúcida de ovocitos en metafase II, capacitación y reacción acrosomal. También estudiaron parámetros de estrés oxidativo como la producción de radicales libres del oxígeno (ROS) y el potencial de membrana mitocondrial. Estos son métodos muy utilizados en la evaluación de la calidad espermática ya que dan información tanto de las características básicas del espermatozoide como de su función y capacidad fertilizante, y de la tendencia a producirse efectos patológicos en la gameta masculina debido al aumento de la producción de ROS.

Los autores determinaron que el fenotipo reproductivo paterno alterado debido a la obesidad (elevada adiposidad gonadal, alteradas concentraciones de lípidos séricos, intolerancia a la glucosa y baja sensibilidad a la insulina) se correlacionaba con la salud reproductiva de su descendencia macho. Observaron que el cambio en la dieta paterna produjo en sus crías una disminución del

estrés mitocondrial y además, un aumento de espermatozoides con movilidad progresiva y del porcentaje de espermatozoides unidos a zona pelúcida comparado con los machos nacidos de padres obesos sin intervención dietaria.

Numerosos trabajos han demostrado tanto en humanos como en roedores los efectos benéficos de la pérdida de peso corporal sobre el perfil de hormonas sexuales y parámetros reproductivos como la funcionalidad espermática (8,9). Sin embargo, los autores evaluaron el efecto de la pérdida de peso paterna no solo sobre su propia salud reproductiva, sino también sobre la de su descendencia. Observaron que la simple restricción calórica en los ratones obesos debida al cambio de dieta regulaba su adiposidad y el metabolismo de lípidos y de la glucosa, y aumentaba la funcionalidad espermática de su descendencia. Al igual que lo observado en humanos, en este modelo encontraron que el ejercicio físico por sí solo (continuando con la dieta con alto contenido graso) no alcanzaba para reducir los altos niveles de adiposidad gonadal (10) y colesterol plasmáticos, produciendo solo leves mejorías en los parámetros reproductivos de la descendencia. Mejorías más marcadas en las características espermáticas se observaron en las crías machos de padres sometidos al cambio de dieta junto con la incorporación de ejercicio. Estos resultados demuestran que las mejoras en las alteraciones metabólicas en el fenotipo obeso paterno, logradas a través de la combinación de una dieta balanceada y ejercicio físico, conllevan a una mejor calidad espermática de su descendencia.

Los autores proponen que la intervención dietaria y el ejercicio mejorarían el microambiente de los órganos reproductivos paternos y consecuentemente los determinantes moleculares responsables de la programación de la salud reproductiva de la descendencia macho.

Al momento de intentar explicar los aún desconocidos mecanismos responsables de la programación de anomalías reproductivas desde el padre obeso hacia su descendencia, los autores proponen que el estado metabólico paterno durante la preconcepción alteraría la epigenética espermática, contribuyendo con este mecanismo de programación. Los autores citan evidencias acerca del impacto de los altos niveles de adiposidad característicos de la obesidad sobre el estado epigenético del espermatozoide y la conocida alteración de patrones de metilación del ADN en otros tejidos debida a la obesidad (11).

Cambios epigenéticos como la metilación del ADN y la acetilación de histonas se asocian con una amplia gama de enfermedades incluyendo trastornos en la

fertilidad. Recientemente, se ha observado que los espermatozoides de ratones obesos poseen cambios en la acetilación de las histonas que generan alteraciones en el proceso de protaminación (12). Esto se asocia con una mayor susceptibilidad al daño en el ADN espermático e involucra fallas en la función espermática, lo cual podría ser transmitido a generaciones posteriores. Otros grupos han demostrado que la obesidad y la diabetes pregestacional materna producen alteraciones en la metilación del ADN de los espermatozoides de su descendencia (13).

Este trabajo demuestra que existe un componente paterno involucrado en la programación de la salud reproductiva de la descendencia macho y que este componente puede ser intervenido y alterado mediante la regulación del estado metabólico paterno en la etapa preconcepcional.

Hoy en día, la epidemia de obesidad se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Este estudio es un hallazgo muy interesante ya que daría indicio de que hombres obesos sometidos a cambios en los hábitos dietarios e incorporación de actividad física, no solo mejorarían su estado de salud en distintos aspectos, sino que contribuirían a la prevención de posibles alteraciones metabólicas y de fertilidad de las generaciones futuras.

Referencias

1. Stupin JH, Arabin B. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014 Jul;74(7):639-45. PubMed PMID: 25100878.
2. Arabin B, Stupin JH. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 2: Evidence-based Risk Factors and Interventions. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014 Jul;74(7):646-55. PubMed PMID: 25100879.
3. Westermeier F, Saez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Farias-Jofre M. Programming of Fetal Insulin Resistance in Pregnancies with Maternal Obesity by ER Stress and Inflammation. *BioMed research international*. 2014;2014:917672. PubMed PMID: 25093191. Pubmed Central PMCID: 4100392.
4. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;20(18):2338-50. PubMed PMID: 23521676.
5. Danielzik S, Langnase K, Mast M, Spethmann C, Muller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *European Journal of Nutrition*. 2002 Jun;41(3):132-8. PubMed PMID: 12111051.
6. Li L, Law C, Lo Conte R, Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 Feb;89(2):551-7. PubMed PMID: 19106237.
7. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Human Reproduction*. 2012 May;27(5):1391-400. PubMed PMID: 22357767.
8. Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 2011;8:24. PubMed PMID: 21849026. Pubmed Central PMCID: 3177768.
9. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2012 Apr 1;302(7):E768-80. PubMed PMID: 22252945.
10. Dwyer-Lindgren L, Freedman G, Engell RE, Fleming TD, Lim SS, Murray CJ, et al. Prevalence of physical activity and obesity in US counties, 2001-2011: a road map for action. *Population Health Metrics*. 2013;11:7. PubMed PMID: 23842197. Pubmed Central PMCID: 3718620.
11. Barres R, Zierath JR. DNA methylation in metabolic disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Apr;93(4):897S-900. PubMed PMID: 21289222.
12. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. *Reproduction, Fertility, and Development*. 2011;23(7):929-39. PubMed PMID: 21871212.
13. Ge ZJ, Liang QX, Hou Y, Han ZM, Schatten H, Sun QY, et al. Maternal obesity and diabetes may cause DNA methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2014;12:29. PubMed PMID: 24721882. Pubmed Central PMCID: 3984639.

Comentario

Dra. Pamela Nicotra Perassi

Sabemos que la obesidad se ha convertido en un problema mundial de salud; en las últimas décadas el número de pacientes obesos se ha incrementado considerablemente; hoy se la considera una epidemia. El incremento más pronunciado y alarmante se ha visto en niños, sobre todo en países desarrollados (1). Desafortunadamente el metabolismo basal disminuye con la edad. Después de los 18 años la tasa metabólica en reposo disminuye el 2% con cada década. En personas que continúan realizando ejercicio físico de resistencia con regularidad no se observa esta disminución, pero luego de los 30 años, si no se modifica la ingesta calórica o el nivel de ejercicio, inevitablemente se aumentará de peso.

La obesidad consiste en el almacenamiento de cantidades excesivas de triglicéridos (TG) en las células adiposas. Aumenta tanto el tamaño como el número de adipocitos. El parámetro utilizado para evaluar obesidad que correlaciona directamente con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, y que forma parte de los criterios internacionales para su diagnóstico, es la medición de la cintura. La obesidad central se define como circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos.

El cambio endocrino más importante en la obesidad es el aumento de la concentración sérica de insulina y su resistencia en las células. En estado de insulinoresistencia (IR) hay un incremento compensatorio en la concentración de insulina, reducción en la secreción de hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG) con la consecuente hiperandrogenemia, y perturbación en la funcionalidad del sistema factor de crecimiento insulino-símil (IGF). A su vez hay aumento de ácidos grasos libres, leptina, factor de necrosis tumoral (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6), todos factores secretados por el tejido adiposo, que relacionan la obesidad con un estado inflamatorio (2).

Con relación a la IR, existe en los obesos una disminución de adiponectina y una resistencia marcada a la leptina (3). La adiponectina es la citoquina que se produce con mayor proporción en el adipocito, su función consiste en incrementar la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa, promover la oxidación de ácidos grasos libres (AGL) y la actividad de la lipoprotein-quinasa (LPL) (4). La leptina, hormona sintetizada también en el hepatocito (5), tiene como función disminuir el apetito, aumentar la utilización de ácidos grasos como fuente de energía, y bloquear la secreción de insulina, disminuyendo al parecer la resistencia

periférica a esta. En obesos, si bien existe un aumento de leptina plasmática, hay una situación de resistencia a esta, que lleva a la acumulación intracelular de TG y a la disminución en la captación de glucosa en músculo e hígado dependiente de insulina. Existen otros marcadores inflamatorios (fosfolipasa A2, e-selectina, molécula de adhesión intercelular-1) relacionados con IR cuya síntesis hepática es inducida por IL y FNT- α . Si bien han generado mucho interés, se requieren más estudios para establecer su acción en la cascada inflamatoria de pacientes obesos (6).

Como consecuencia de la obesidad, estos pacientes presentan alteraciones en el perfil lipídico, siendo esto uno de los mayores factores de riesgo cardiovascular. La dislipidemia característica de la obesidad consiste en hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL y aumento de AGL. Además se asocia con altos niveles de partículas que contienen apoproteína B-100, como LDL, y partículas ricas en TG como son las VLDL. La IR y la hiperinsulinemia resultantes serían responsables de este perfil, ya que se asocian a un aumento del flujo de AGL al hígado, a una hiperproducción de TG y de apoB, y a una disminución en la concentración de HDL (7).

En reproducción la obesidad juega un rol preponderante. Los obesos son subfértiles o tienen mayor incidencia de infertilidad, son casi tres veces más propensos que la población no obesa; incluso hay evidencia de que el tiempo para lograr embarazo suele ser más prolongado, aun en mujeres con ciclos regulares (8). Se ha demostrado que el tejido adiposo es un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica (2). Este tejido modifica la secreción y biodisponibilidad de las hormonas sexuales, es un sitio de producción y metabolismo de esteroides, y conversión de andrógenos a estrógenos.

Existe en la literatura abundante información sobre el impacto negativo de la obesidad en el éxito reproductivo en humanos, sin embargo, no existe mucho consenso sobre los mecanismos responsables. Recientes hallazgos sugieren que las mitocondrias pueden ser un factor contribuyente. Sin embargo, hasta la fecha no hay muchos estudios que hayan abordado directamente las consecuencias de la obesidad paterna-materna sobre las mitocondrias en la embriogénesis temprana. Se ha descrito que las alteraciones metabólicas paternas que involucra la obesidad están relacionadas directamente con el daño oxidativo en el testículo, teóricamente a través de la función mitocondrial. Esto genera una serie de alteraciones durante la espermatogénesis que conllevan a una disminución de la calidad seminal. Se vio que

principalmente podría afectarse la movilidad de los espermatozoides y su morfología. Sin embargo, recientemente se ha podido establecer que el ADN espermático puede sufrir daños en su estructura, promoviendo una disfunción molecular que va más allá de la forma y el movimiento del espermatozoide (9). Estos mismos fenómenos de oxidación mitocondrial y daño celular se han observado en ovocitos (10).

Los hidratos de carbono y los ácidos grasos son los principales sustratos para la oxidación mitocondrial, un aumento en su disponibilidad contribuye al mecanismo que permite la regulación de la respiración mitocondrial. La presencia de este “combustible” en exceso dentro del entorno reproductivo de pacientes obesos puede aumentar la afluencia de estos sustratos a través de la vía metabólica mitocondrial, conduciendo a la activación exagerada de la vía respiratoria; esto se ve reflejado en un estado de hiperpolarización de la membrana mitocondrial (11). Este estado puede provocar la generación de especies reactivas del oxígeno (EROS), lo que causa una serie de daños moleculares y celulares (12).

Lo mencionado anteriormente sugiere que la obesidad está relacionada con una disminuida calidad seminal, asociada a un estado redox alterado. Sin embargo, no queda muy claro cómo esto puede afectar la calidad espermática en la descendencia. Los efectos perjudiciales de la obesidad paterna sobre espermatozoides humanos se han reproducido en modelos de ratón, lo que indicaría resultados paralelos entre ratones y seres humanos. Podrían estar implicados mecanismos genéticos no clásicos (por ejemplo, epigenéticos) como un modelo potencial de herencia. La transmisión paterna no genética que afecta el fenotipo de la descendencia se ha descrito en una serie de trabajos (13-15). Se sabe que una dieta de alto contenido graso en mujeres da lugar a hijos varones con sobrepeso y diabetes, y esto a su vez se transmite a la segunda generación (16). Recientemente, se demostró que la obesidad paterna inducida por diabetes crónica y dieta rica en grasa dio lugar al deterioro de la homeostasis glucídica restringido a la descendencia femenina. Este fenotipo se manifestó a partir de una función pancreática deteriorada debido a la disminución del número y cambios en la morfología de las células β , lo cual fue asociado a marcas epigenéticas alteradas en el tejido pancreático (14). Como mencionamos anteriormente, estos investigadores australianos establecieron que en ratones obesos, se altera el estrés oxidativo del espermatozoide, lo que promueve el daño del ADN, y detectaron cambios en su epigenoma mediante el aumento de la acetilación. Esto promueve la activación de ciertos genes que por naturaleza deberían estar silenciados hasta un determinado momento del desarrollo embrionario (17). Podríamos afirmar entonces que los cambios que afectan la calidad seminal

de la descendencia de machos obesos estarían íntimamente relacionados con una caída en la calidad espermática asociada a cambios epigenéticos.

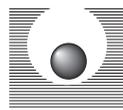
La dietoterapia, por su parte, tiene como objetivo inicial lograr un balance negativo que contribuya a la pérdida de peso. Existe evidencia de que la disminución de peso reduce marcadamente la concentración de TG; esto se debe al aumento de la actividad de la LPL y de su receptor y a una disminución de los niveles de la apoproteína CIII (inhibidor de la LPL) (18). El incremento de HDL es controvertido, sobre todo en individuos con dislipidemias marcadas (19). Una pérdida de peso del 10% en obesos, con una dieta baja en hidratos de carbono y en ácidos grasos saturados y rica en monosaturados, reduce entre el 27-46% el nivel TAG (20).

El ejercicio, por su parte, ha demostrado que aumenta la actividad de la LPL y la lipasa hepática, las cuales intervienen en la lipólisis; incrementa además el gasto calórico, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la lipogénesis y mantiene la pérdida de peso (21). Lamentablemente, pese a ser dos pilares fundamentales en el tratamiento de la obesidad, la dieta y el ejercicio, muchas veces no son suficientes para lograr una disminución de peso y mejora de la dislipidemia.

Referencias

1. Knight JA. Diseases and disorders associated with excess body weight. *Ann Clin Lab Sci*. 2011;41:107-121.
2. Singh GK. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Treat Op Cardio Med*. 2006;8:403-13.
3. Enriori P, et al. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14:4-25.
4. Kirilmaz B, et al. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(2):136-144.
5. Pérez Mayorga M. El adipocito como órgano endocrino, implicancias fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med*. 2007;15(2):225-242.
6. Rivzi A. Medical progress inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction as atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Chin Med J*. 2007;120(21):1918-24.
7. Boudewijn K, et al. Dyslipemia in Obesity: Mechanisms and potential targets. *Review. Nutrients*. 2013;5:1218-40.
8. Gesink Law DC, et al. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22:414-20.
9. Fullston T, Palmer N, Owens J, Mitchell M, Bakos H, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum Reprod*. 2012;27:1391-2000.
10. Igosheva N, Abramov A, Poston L, Eckert J, Fle-

- ming T, Duchon M, McConell D. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS One*. 2010;5:e1074.
11. Iossa S, Mollica MP, Lionetti L, Crescenzo R, Botta M, et al. Skeletal muscle oxidative capacity in rats fed high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:65-72.
 12. Lee HC, Wei YH. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:822-834.
 13. Chong S, Vickaryous N, Ashe A, Zamudio N, Youngson N, Hemley S, Stopka T, Skoultchi A, Matthews J, Scott HS, et al. Modifiers of epigenetic reprogramming show paternal effects in the mouse. *Nat Genet*. 2007;39:614-622.
 14. Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*. 2010;467:963-966.
 15. Youngson NA, Whitelaw E. The effects of acquired paternal obesity on the next generation. *Asian J Androl*. 2011;13:195-196.
 16. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology*. 2009;150:4999-5009.
 17. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Satchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet induced obesity. *Reprod Fertil Dev*. 2011;23:929-939.
 18. Patalay M, Lofgren IE, Freake HC, Koo SI, Fernandez ML. The lowering of plasma lipids following a weight reduction program is related to increased expression of the LDL receptor and lipoprotein lipase. *J Nutr*. 2005;135:735-39.
 19. Thompson PD, Rader DJ. Does exercise increase HDL cholesterol in those who need it the most? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1097-1098.
 20. Maraki MI, Aggelopoulou N, Christodoulou N, Anastasiou CA, Toutouza M, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Magkos F, Sidossis LS. Lifestyle intervention leading to moderate weight loss normalizes postprandial triacylglycerolemia despite persisting obesity. *Obesity*. 2011;19:968-976.
 21. Harrison M, Moyna NM, Zderic TW, O'Gorman DJ, McCaffrey N, Carson BP, Hamilton MT. Lipoprotein particle distribution and skeletal muscle lipoprotein lipase activity after acute exercise. *Lipids Health Dis*. 2012;11:1476-511.



SAEGRE

La renovación de una revista perteneciente a una sociedad científica médica trae siempre curiosidad y valoración.

SÉ QUE TRABAJARON INTENSAMENTE TOMADOS DE LA INFORMACIÓN GRÁFICA QUE PERDURA MÁS ALLÁ DE LOS TIEMPOS... Y DADA LA PROXIMIDAD DE FINALIZACIÓN DEL 2014 DESEO AGRADECERLES A TODOS POR LOS ESFUERZOS PARA ESTE LOGRO, FELICITARLOS POR LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN QUE BRINDA DE MANERA ACTUALIZADA...

¡GRACIAS! POR EL TRABAJO EN EQUIPO Y MI AGRADECIMIENTO INDIVIDUAL PARA CADA UNO DE LOS INTEGRANTES.

GRACIAS, DRA. NORA MOSES

Novedades bibliográficas

El IUB, un DIU recién inventado: un breve informe

The IUB, a newly invented IUD: a brief report

Ilan Baram^a, Ariel Weinstein^a, James Trussell^{b, c}

^aOCON Medical, Modiin 7171801, Israel

^bOffice of Population Research, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA

^cThe Hull York Medical School, HU6 7RX Hull, England, UK

Contraception. 2014;89:139-141

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia inicial del balón intrauterino (IUB), un dispositivo intrauterino de cobre, que tras la inserción en el útero toma una forma esférica tridimensional.

Diseño del estudio: quince mujeres fueron seguidas durante 1 año, con visitas de seguimiento a 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

Resultados: el médico informó que todos los dispositivos eran muy fáciles de insertar. Una paciente suspendió antes de la visita de los 6 meses (a 119 días después de de inserción) por una razón no relacionada

con el dispositivo. No hubo perforaciones, expulsiones, malposiciones, complicaciones o embarazos.

Conclusión: no se presentaron problemas de seguridad o eficacia.

Implicancias: debido a su forma y proceso de despliegue, y a la facilidad de inserción, se espera que el IUB reduzca las tasas de perforación, malposición, expulsión y también la dismenorrea y la menorragia.

Palabras clave: seguridad, eficacia, interrupción, expulsión, facilidad de inserción, satisfacción.

Incremento del nivel de los marcadores de estrés oxidativo y carbonilo en la corteza ovárica que rodea los quistes endometriósicos

Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surrounding endometriotic cysts

Giovanna Di Emidio¹, Angela D'Alfonso¹, Pietro Leocata¹, Valentina Parisse¹, Adina Di Fonso¹, Paolo Giovanni Artini², Felice Patacchiola¹, Carla Tatone¹, and Gaspare Carta¹

¹Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, Via Vetoio, L'Aquila, Italy; and

²Department of Reproductive Medicine and Child Development, Division of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

Gynecol Endocrinol. 2014;30(11):808-812

Existe mucha evidencia que apoya la opinión de que los quistes endometriósicos pueden ejercer un efecto perjudicial sobre el microambiente ovárico circundante, por lo que representan un riesgo para la funcionalidad de los folículos adyacentes. Las pacientes con quiste ovárico benigno (endometriosis, quistes foliculares y dermoides) sometidas a quistectomía laparoscópica se inscribieron en el presente estudio retrospectivo para analizar si el tejido endometrial podría afectar negativamente la corteza ovárica normal que rodea en forma más severa que otros quistes ováricos. Para ello se llevó a cabo el análisis de inmunohistoquímica y la determinación comparativa del factor de transcripción FOXO3A, 8-OHdG (8-hidroxi-20-deoxiguanosina) y proteínas dañadas conocidas como AGE (*Advanced Glycation End products*)

como marcadores de la respuesta de estrés ovárico y daño molecular. Nuestros resultados muestran que todos los marcadores analizados estuvieron presentes en el tejido ovárico normal circundante de los quistes benignos. Hemos observado niveles más altos de FOXO3A (15,90 ± 0,28), 8-OHdG (13,33 ± 2,07) y AGE (12,58 ± 4,34) en la tinción en la corteza ovárica normal circundante a los quistes de endometriosis en comparación con los quistes foliculares (9,04 ± 0,29; 2,67 ± 2,67; 11,31 ± 2,95, respectivamente) y quistes dermoides (2,02 ± 0,18; 4,33 ± 2,58 y 10,56 ± 4,03, respectivamente). Estos resultados proporcionan evidencia de que los endometriomas ováricos son responsables de alteraciones en las biomoléculas celulares más graves que las de los quistes foliculares y dermoides.

Acercamiento bioinformático a la genética de la preeclampsia

Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia

Triche EW, Alper U, DeWa AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, Shen B, Parker J, Padbury JF.

Department of Epidemiology, Brown University School of Public Health, Women and Infants Hospital of Rhode Island, Department of Pediatrics, Brown Alpert Medical School, and the Center for Computational Molecular Biology, Providence, Rhode Island; and the Department of Chronic Disease Epidemiology, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut
Obstetrics & Gynecology. 2014;123:1155-1161

Objetivo: identificar genes candidatos y variantes genéticas en la preeclampsia, utilizando un acercamiento bioinformático para extraer y organizar genes y variantes publicados en la literatura.

Métodos: se identificaron artículos publicados en la literatura utilizando herramientas de comprensión semántica de datos y procesamiento del lenguaje natural, con el criterio de alcanzar una asociación potencial con la preeclampsia. Los artículos fueron luego examinados en forma manual por revisores entrenados. Se realizó el análisis de *clusters* para agregar los genes extraídos en grupos de genes asociados con preeclampsia o preeclampsia severa, preeclampsia temprana o tardía, origen materno o fetal, y patologías concurrentes (por ejemplo, restricción de crecimiento fetal, hipertensión gestacional, hemólisis, elevados niveles de enzimas hepáticas, y bajo conteo de plaquetas (HELLP)). Se utilizó la ontología de genes para organizar el grupo de genes identificados en grupos ontológicos.

Resultados: a partir de más de 22 millones de artículos indexados en Pubmed, con 28.000 artículos sobre preeclampsia, la herramienta de comprensión de datos identificó 2300 artículos con genes potencialmente asociados a fenotipos de preeclampsia. Luego de la revisión manual por expertos, se aceptaron 729 artículos para ser incluidos en el estudio, con asociaciones significativas con 535 genes. Observamos una segregación diferencial de estos genes según la severidad y el tiempo de inducción de preeclampsia, y según la fuente, materna o fetal, como así también a las siguientes condiciones patológicas asociadas: hipertensión gestacional, restricción de crecimiento fetal y síndrome HELLP.

Conclusión: la asociación de genes y grupos ontológicos identificados a través de nuestra revisión de la bibliografía indica que la preeclampsia representa varios fenotipos diferentes, cuyas contribuciones génicas maternas y fetales son diferentes y, en parte, se solapan entre sí.

Calendario de Eventos

Eventos nacionales

Noviembre de 2014

■ **XI Congreso Argentino e Internacional de Climaterio**

16 al 18 de noviembre
CABA, Argentina
Informes e inscripción:
<http://www.aapec.org/index.php>

■ **LIX Reunión Científica Anual de Investigación Clínica**

19 al 22 de noviembre
Mar del Plata, Argentina
Informes e inscripción: www.saic.org.ar

■ **XVIII Congreso Internacional de Ginecología Infante Juvenil**

20 y 21 de noviembre
Buenos Aires, Argentina
Informes e inscripción: <http://www.sagij.org.ar/ginecologia-infante-juvenil>

Diciembre de 2014

■ **XV Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología y las XXVI Jornadas Internacionales de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mar del Plata**

3 al 5 de diciembre
Mar del Plata, Argentina
Informes e inscripción:
agostina.c@metgroup.com.ar;
daiana.m@metgroup.com.ar

Eventos internacionales

Noviembre de 2014

■ **III Congreso de la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica y I Congreso del Capítulo de Endocrinología Ginecológica de la Sociedad Paraguaya de Obstetricia y Ginecología**

11 al 13 de noviembre
Asunción, Paraguay
Informes e inscripción: <http://www.spgo.org.py/>

Diciembre de 2014

■ **The 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)**

4 al 7 de diciembre
París, Francia
Informes e inscripción: <http://www.congressmed.com/cogi/>

Febrero de 2015

■ **Fertility Control Club (FCC) - Hormonal contraception methods: From basic research to clinical practice**

19 al 21 de febrero
Barcelona, España
Informes e inscripción:
<http://www.comtecmed.com/FCC/2015/Default.aspx>

Abril de 2015

■ **VI Simposio Latinoamericano de Interacción Materno Fetal y Placenta, V Simposio Latinoamericano de Inmunología Reproductiva**

13 al 16 de abril
Mar del Plata, Argentina
Informes e inscripción: <http://www.slimp.org>

Mayo de 2015

■ **21st World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)**

7 al 10 de mayo
Guilin, China
Informes e inscripción:
<http://www.congressmed.com/cogichina/index.php/en/>

■ **XIV Congreso Latinoamericano de Ginecología Infante Juvenil Alogia 2015**

25 al 29 de mayo
Escazú, San José, Costa Rica
Informes e inscripción: info@branderscr.com,
www.branderscr.com

Diciembre de 2015

■ **IDF 2015. World Diabetes Congress**

30 de noviembre al 4 de diciembre
Vancouver, Canadá
Informes e inscripción:
<http://www.idf.org/worlddiabetescongress>

Reglamento de Publicaciones

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere de resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas nacionales e internacionales); Actualización; Revisión; Casos clínicos (en estas tres secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas nacionales e internacionales y deberán citarse sus fuentes); y Correo de lectores.

Los manuscritos deben tiparse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con extensión máxima de 30 hojas.

Los autores deberán enviar original y copia en papel, y una versión electrónica (e-mail, disquete o disco compacto).

Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios: Trabajo original de investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis crítico; Casos clínicos; Novedades bibliográficas; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres.

Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:

La endometriosis es un factor de riesgo de hemoperitoneo espontáneo durante el embarazo

Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy

Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens

Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

E-mail: info@lifeleuven.be

Actualizaciones y Revisiones

Se deberá incluir un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma: Resumen en castellano e inglés, que deberá incluir el objetivo, diseño, metodología, los resultados y las conclusiones, de extensión no superior a las 250 palabras. Hasta 6 palabras clave. Secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados; Discusión; Agradecimientos; Referencias; Tablas; Figuras; Epígrafes.

Casos clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos, informativos y con un límite de hasta 10 páginas a doble espacio, con hasta dos tablas/figuras.

Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés.

El editor de la REVISTA SAEGRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

Referencias bibliográficas

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas. Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 50. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 y 3; Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4; Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura.

Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados no publicados aún agregando la frase "en prensa". La información de artículos en vías de

aceptación puede ser incluida como “observaciones no publicadas”.

Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas que se ejemplifica a continuación:

• *Artículos de Revistas*

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:861-8.

• *Libros*

2. Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.

3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

• *Resúmenes publicados en actas de Congresos y Simposios*

4. O'Hanley P, Sukri N, Intan N. Morbidity and mortality trends of typhoid fever due to *Salmonella typhi* at the Infectious Disease Hospital (IDH) in North Jakarta from 1984 to 1991 [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:268.

• *Cartas*

6. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1023-4.

• *En Prensa*

7. Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science* 2009 (En prensa).

• *Textos electrónicos, bases de datos y programas informáticos.*

8. Library of Congress. History and development of the Library of Congress machine-assisted realization of the virtual electronic library [en línea]. [Washington, DC: Library of Congress], 15 June 1993. <gopher://lcmavel.loc.gov:70/00/about/history> [Consulta: 5 mayo 1997].

Las características de las citas electrónicas son:

Responsable principal. Título [tipo de soporte]. Responsable(s) secundario(s)*. Edición. Lugar de publicación: editor, fecha de publicación, fecha de actualización/revisión. Descripción física*. (Colección)*. Notas*. Disponibilidad y acceso** [Fecha de consulta]**.

Número normalizado*.

Los elementos en letra cursiva deben ir en cursiva o subrayados en la referencia; los elementos entre corchetes deben anotarse con esta puntuación; los elementos señalados con un asterisco () son opcionales; los elementos señalados con dos asteriscos (**) son obligatorios en el caso de los documentos en línea.*

Abreviaturas y símbolos

Utilizar sólo abreviaturas estándar; en caso contrario, definir las la primera vez que son utilizadas y procurar no incluirlas en exceso.

Tablas, ilustraciones, epígrafes y permisos

• *Tablas*

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (**TABLA 1**).

• *Ilustraciones y epígrafes*

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (**FIGURA 1**). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

• *Permisos*

Todo material tomado de otras fuentes debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAEGRE para su reproducción.