

## Pruebas de laboratorio en endocrinología (II). Función tiroidea, metabolismos glucídico, hidroelectrolítico y fosfocalcico

LAURA AUDÍ<sup>a</sup> Y MARÍA LUISA GRANADA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría e Institut de Recerca. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

mgranada.germanstrias@gencat.net; laudi@ir.vhebron.net

Los mayores avances diagnósticos en endocrinología pediátrica han venido de la mano de la bioquímica, la biología molecular y las técnicas de imagen. El radioinmunoanálisis permitió la medición sensible y específica de hormonas en sangre y/o orina, y la automatización de técnicas alternativas está facilitando su utilización. Para muchas hormonas hay una ontogenia, por lo que es imprescindible conocer los rangos normales para cada edad, sexo y etapa del desarrollo. Para explorar el estado de secreción y/o de acción de algu-

nas hormonas es necesario realizar pruebas funcionales para estimular o suprimir la secreción correspondiente: esto requiere un seguimiento clínico y una coordinación con el laboratorio. Los avances en técnicas de biología molecular permiten el diagnóstico molecular para muchas enfermedades endocrinas de diagnóstico pediátrico; por ello, también debe haber una estrecha colaboración entre la clínica y los laboratorios de diagnóstico molecular. La segunda parte de "Pruebas de laboratorio en endocrinología" analiza las enfermedades relacionadas con el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y con los metabolismos glucídico, hidroelectrolítico y fosfocalcico.

### Puntos clave

- Muchas enfermedades endocrinas pediátricas son de origen genético, y predominan las causas monogénicas; los datos clínicos orientan las pruebas bioquímicas que hay que realizar y el conjunto de resultados puede indicar un gen candidato.
- En endocrinología pediátrica sólo el diagnóstico del hipotiroidismo congénito se ha incluido entre las pruebas universales de escrutinio neonatal de enfermedades metabólicas y permite un diagnóstico y un tratamiento temprano que garantizan un desarrollo antropométrico y cognitivo normales.
- La diabetes tipo MODY requiere un diagnóstico molecular.
- El aumento de incidencia de obesidad durante la infancia y adolescencia está provocando la aparición temprana de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico pediátrico.
- Una aportación adecuada de vitamina D desde la vida fetal es imprescindible no sólo para evitar el raquitismo, sino también para "optimizar" el crecimiento esquelético, la adquisición de una masa ósea adecuada y disminuir la incidencia de algunas afecciones, entre ellas enfermedades autoinmunitarias y neoplasias.

### Función tiroidea

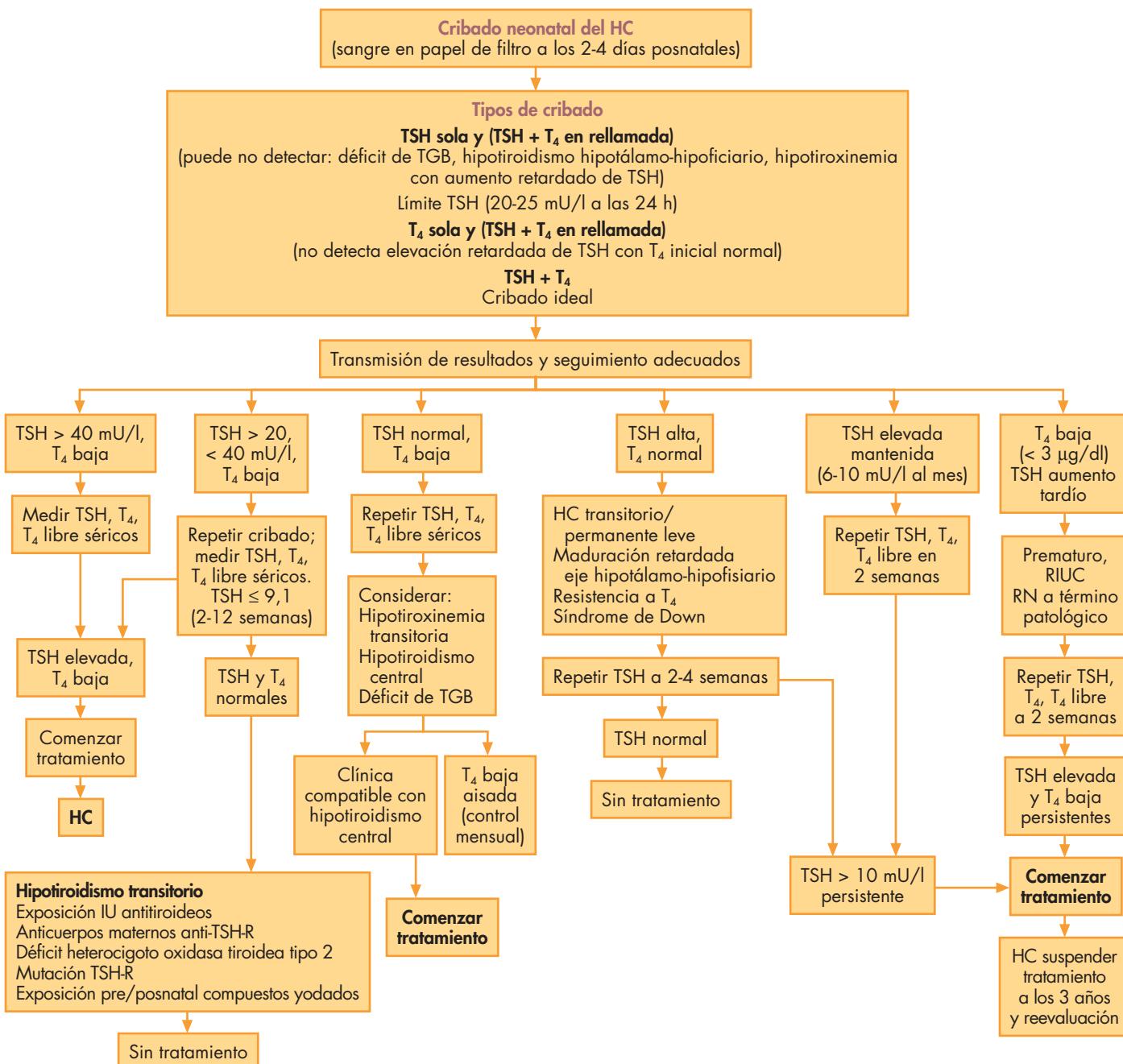
Los principales parámetros bioquímicos para evaluar la función tiroidea son las hormonas tiroideas, tiroxina ( $T_4$ ) y triiodotironina ( $T_3$ ) y sus fracciones libres en suero, y la hormona hipofisaria tireoestimulante, la tirotropina (TSH).

El cribado neonatal del hipotiroidismo utiliza la medición de TSH en papel de filtro; sus límites de normalidad están bien establecidos en cada centro de cribado<sup>1</sup>. La confirmación del diagnóstico requiere también la medición de  $T_4$  libre sérica (fig. 1). Varios genes están implicados en la etiología del hipotiroidismo primario congénito (fig. 2)<sup>2</sup>.

La medición de la TSH sérica permite de manera muy sensible y específica orientar el diagnóstico de disfunción tiroidea primaria hacia una hipofunción (TSH elevada) o una hiperfunción (TSH por debajo de los límites de normalidad). Estos 2 tipos de orientación diagnóstica deben acompañarse de la medición de hormonas tiroideas séricas, y el parámetro de más utilidad es la  $T_4$  libre. La determinación de  $T_3$  (hormona más activa en el ámbito celular) sólo está indicada en el inicio del hipertiroidismo (hipertiroidismo por  $T_3$ ) o en estados de conversión deficiente de  $T_4$  en  $T_3$ . Los límites de normalidad de las diferentes hormonas del eje hipófiso-tiroideo no presentan variaciones muy amplias durante la infancia<sup>3</sup>, aunque

**Figura 1.** Cribado neonatal del HC: algoritmo diagnóstico y terapéutico.

HC: hipotiroidismo congénito; IU: intrauterina; RIUC: retraso intrauterino de crecimiento;  $T_4$ : tiroxina; TGB: thyroid binding globulin; TSH: tirotropina; TSH-R: receptor de la tirotropina.



sí es importante considerarlos específicamente para evaluar a un paciente prematuro<sup>4</sup>.

El estudio de autoinmunidad en el diagnóstico del hiper/hipotiroidismo no congénito requiere la determinación de anticuerpos antitiroglobulina, antitiroperoxidasa (anti-TPO) y anti-TSH-R (anti-receptor TSH [*thyroid stimulating immunoglobulins* (TSI)] y *thyroid blocking immunoglobulins* [TBI]).

Las determinaciones de tiroglobulina son necesarias para el control del tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides.

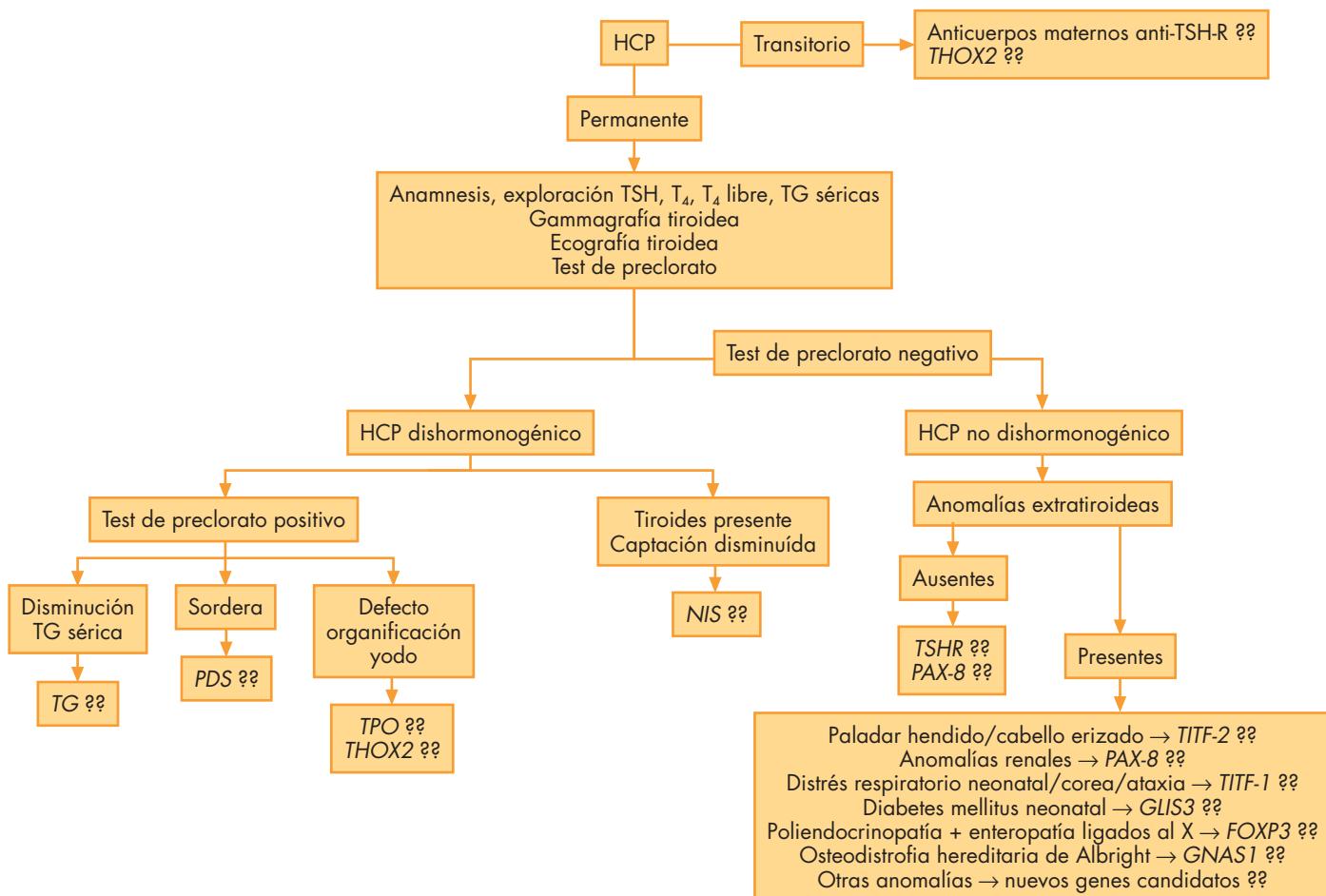
Las determinaciones de calcitonina (CT) basal y en el curso de una prueba de estimulación con pentagastrina son útiles para el diagnóstico del cáncer medular de tiroides cuando no se han detectado mutaciones en el protooncogén RET en el MEN (*multiple endocrine neoplasia*) tipo 2<sup>5</sup>.

## Metabolismo glucídico

Las hipoglucemias en el período neonatal y en la infancia (glucemia plasmática < 50 mg/dl o < 45 mg/dl en recién nacidos prematuros o de bajo peso) son un grupo de trastornos que reflejan defectos en el sustrato disponible, defectos genéticos enzimáticos o alteraciones hormonales. Entre las causas hormonales, la más frecuente es el hiperinsulinismo (que puede deberse a múltiples etiologías) seguida del panhipopituitarismo. El hiperinsulinismo en la infancia puede ser transitorio (diabetes materna, síndrome de Wiedemann-Beckwith, eritroblastosis fetal, bajo peso para la edad gestacional, sepsis, anoxia, etc.) o persistente (en cuya patogenia intervienen defectos moleculares)<sup>6-9</sup> (tabla 1). Es fundamental para el

**Figura 2.** Algoritmo para el estudio de genes implicados en el hipotiroidismo congénito primario (HCP).

HCP: hipotiroidismo congénito primario; *FOXP3* (forkhead box P3 gene) = *Scurfin*; *GLIS3* (GLIS family zinc finger protein 3 gene) = *ZNF515* (zinc finger protein 515 gene); *GNAS1* (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1 gene); *NIS* (sodium-iodide symporter gene) = *SLC5A5* (solute carrier family 5 member 5 gene); *PAX-8* (paired box gene 8); *PDS* (Pendred syndrome gene) = *SLC26A4* (solute carrier family 26 member 4 gene); *TG* (thyroglobulin gene); *THOX2* (thyroid oxidase 2 gene) = *DUOX2* (dual oxidase 2 gene); *TITF-1* (thyroid transcription factor 1 gene) = *NKX2.1*; *TITF-2* (thyroid transcription factor 2 gene) = *FKHL15* (forkhead homolog-like 15 gene) = *FOXE1* (forkhead box E1); *TPO* (thyroperoxidase gene); *TSHR* (thyroid stimulating hormone receptor gene); TSH-R [receptor de la tirotropina (TSH)].



diagnóstico obtener una muestra de sangre en el momento de la hipoglucemia para determinar insulina, péptido C, cortisol y la hormona de crecimiento (GH) que estarán disminuidos en el déficit adenohipofisario. En la hipoglucemia hiperinsulínémica las concentraciones plasmáticas de insulina no suelen estar muy aumentadas, pero son inapropiadas para la glucemia; los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos están disminuidos, no hay cetonuria y hay un aumento de la glucemia superior a 46 mg/dl (2 mmol/l) tras la inyección de glucagón (0,1 mg/kg de peso hasta un máximo de 1 mg)<sup>10,11</sup>.

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que cursan con hiperglucemia y son el resultado de defectos en la secreción de insulina, de su acción o de ambas. La mayoría de los casos se pueden clasificar según su mecanismo etiopatogénico en 2 grandes grupos. La diabetes mellitus tipo 1 se debe a un déficit absoluto de la secreción de insulina por destrucción de la célula  $\beta$  pancreática. Suele presentarse con clínica inequívoca de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y a menudo se inicia con un episodio de cetoacidosis.

En estos casos, el hallazgo de una concentración de glucosa casual  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) confirma el diagnóstico. En nuestro medio, la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas es consecuencia de un proceso autoinmunitario, como demuestra el hallazgo de autoanticuerpos contra los islotes de la célula pancreática (ICA), la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD<sub>65</sub>) y/o las tiroinfosfatas (IA-2 y IA2 $\beta$ ) en el 85-90% de los pacientes en el momento del diagnóstico. La determinación de péptido C en condiciones basales y/o tras la estimulación con glucagón permite conocer la reserva pancreática durante los primeros años de evolución de la diabetes.

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es una forma familiar de hiperglucemia no cetósica debida a defectos genéticos en factores que intervienen en la función de la célula  $\beta$ . Se caracteriza por una herencia autosómica dominante, insulinohipersecretión y ausencia de marcadores tanto de insulinorresistencia como de autoinmunidad<sup>12-15</sup>. En la tabla 2 se muestran los genes implicados en los diferentes tipos de MODY.

La diabetes tipo 2 se inicia con hiperglucemia crónica por resistencia a la acción de la insulina. Su prevalencia en la infancia y adolescencia ha aumentado dramáticamente de forma paralela al incremento de la prevalencia de la obesidad infantil. Característicamente se inicia de forma asintomática durante años y es necesario realizar el diagnóstico mediante determinaciones de glucemia en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa (SOG). En ausencia de clínica característica, el diagnóstico de diabetes mellitus se establece ante el hallazgo de una glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) y/o a las 2 h de SOG  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) en 2 ocasiones distintas<sup>16,17</sup>. Hay 2 estados intermedios que no cumplen cri-

terios de diabetes, pero en los que la glucemia no puede considerarse normal: son la intolerancia a la glucosa (glucemia a las 2 h de SOG  $\geq 140$  mg/dl [ $\geq 7,8$  mmol/l], pero  $< 200$  mg/dl [ $< 11,1$  mmol/l]) y la alteración de la glucosa en ayunas (glucemia en ayunas  $< 126$  mg/dl [ $< 7,0$  mmol/l], pero superior a la normoglucemia [ $\geq 110$  mg/dl] según la OMS;  $\geq 100$  mg/dl según criterios de la American Diabetes Association). Los pacientes con alguna de estas alteraciones de la glucosa tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes. A partir de las mediciones basales de glucemia ( $G_0$ ) e insulinenia ( $I_0$ ), se puede estimar mediante fórmulas sencillas el cálculo de los índices de resistencia a la insulina como el Ho-

**Tabla 1.** Genes implicados en la patogenia de hiperinsulinismo congénito

Proteína alterada	Gen	Locus	Trastorno de la célula B	Histología pancreática	Herencia
Receptor de la sulfonilurea 1	ABCC8 OMIM: 600599	11p15.1	Alteración del canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ )	Difusa	Autosómica recesiva (rara vez a dominante)
				Focal	Esporádica: mutación germinal en alelo paterno y pérdida somática de alelo materno
Subunidad Kir6.2	KCNJ11 OMIM: 600937	11p15.1	Alteración del canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ )	Difusa	Autosómica recesiva (rara vez a dominante)
				Focal	Esporádica: mutación germinal en alelo paterno y pérdida somática de alelo materno
Enzima glucocinasa	GCK OMIM: 138079	7p15-p13	Metabólica (fosforilación de la glucosa)	Difusa	Autosómica dominante
Enzima glutamato deshidrogenasa	GLUD1 OMIM: 138130	10q23.3	Metabólica (mitocondrial)	Difusa	Autosómica dominante
Enzima L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	HADHSC OMIM: 601609	4q22-q26	Metabólica (vías de amplificación)	Difusa	Autosómica recesiva

Modificada de referencias Dunne et al<sup>6</sup> y Giurgea et al<sup>7</sup>.  
ATP: adenosintrifosfato.

**Tabla 2.** Genes implicados en diabetes tipo MODY

Proteína alterada	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7 o MODY X
Gen	HNF4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )	Glucocinasa (GCK)	HNF1 $\alpha$ (HNF1 $\alpha$ )	PDX1 (IPF1)	HNF1 $\beta$ (TCF2)	NeuroD1	Isl-1?
Función	Receptor nuclear huérfano	Enzima metabolismo glucosa	Factor de transcripción	Factor de transcripción	Factor de transcripción	Factor de transcripción	?
Edad en el diagnóstico	Pospuberal	Presente al nacimiento	Pospuberal	Adultos jóvenes	Pospuberal	Adultos jóvenes	
Distribución (% de familias MODY)	2-5%	10-63%	21-64%	Rara	Rara	Rara	16-45%

HNF1 $\alpha$ : factor nuclear hepático 1 $\alpha$ ; HNF1 $\beta$ : factor nuclear hepático 1 $\beta$ ; HNF4 $\alpha$ : factor nuclear hepático 4 $\alpha$ ; IPF1: factor 1 promotor de la insulina; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; NeuroD1: factor 1 de diferenciación neurogénica.

meostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR:  $[G_0 \times I_0]/22,5$ ) y de sensibilidad a la insulina como el índice QUICKI ( $1/[\log I_0 + \log G_0]$ ).

La determinación de hemoglobina glucosilada (fracción A1C) es el principal parámetro en seguimiento a largo plazo del paciente diabético, ya que permite estimar el control glucémico en los últimos 3 meses.

## Metabolismo hidroelectrolítico y fosfocalcico

La vasopresina u hormona antidiurética (ADH) es el principal determinante de la excreción de agua por el riñón, y por tanto tiene un papel fundamental en el mantenimiento del balance hídrico. La diabetes insípida (DI) es el síndrome resultante de alteraciones de la secreción o de la acción de ADH que se caracteriza por la presencia de poliuria hipotónica (exceso de producción [ $> 50$  ml/día] de orina diluida [ $< 300$  mOsm/kg]) y polidipsia. Puede deberse a diferentes mecanismos patogénicos:

a) DI central, en la que hay una falta de secreción de ADH debido a la destrucción o pérdida de función de más del 80% de las neuronas magnocelulares del hipotálamo y puede ser primaria (genética<sup>18</sup>, asociada a síndromes con alteraciones del desarrollo hipofisario) o secundaria (traumas, cirugía, tumores, enfermedades inflamatorias o vasculares que afecten los núcleos supraóptico y/o paraventriculares del hipotálamo); b) DI nefrogénica, en la que hay una resistencia a la acción de la ADH en la nefrona distal y puede ser genética (mutaciones del gen del receptor V2; mutaciones en el gen de la aquaporina, o adquirida (secundaria a alteraciones metabólicas, fármacos, etc.). El diagnóstico bioquímico se realiza tras la demostración de osmolaridad plasmática aumentada, osmolaridad urinaria disminuida e incapacidad de concentrar la orina tras restricción hídrica. La determinación de ADH plasmática (disminuida en la DI central y normal o aumentada en la DI nefrogénica) junto a la respuesta tras la administración de ADH exógena (desmopresina [DDAVP] 10 µg en insuflación nasal o 1 µg de DDAVP, subcutánea) (aumento de la osmolaridad urinaria [ $> 750$  mOsm/kg] en la DI central; falta de respuesta [ $< 300$  mOsm/kg] en la DI nefrogénica) permiten realizar el diagnóstico diferencial entre las 2 entidades. En la polidipsia primaria, el trastorno primario es la polidipsia que puede ser psicógena (asociada a trastornos afectivos o esquizofrenia) o secundaria a alteraciones de la percepción de la sed; en este caso, se observa un aumento de la osmolaridad urinaria (300-750 mOsm/kg) tras la restricción hídrica que no se modifica tras la administración de vasopresina (osmolaridad urinaria  $< 750$  mOsm/kg).

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) es la causa más frecuente de hiponatremia y puede asociarse a múltiples etiologías. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria superior a la plasmática, excreción urinaria de sodio  $> 20$  mmol/l, junto a concentraciones inapropiadas de ADH, en pacientes que no presentan hipovolemia, hipotensión, edemas

o disfunción renal, suprarrenal o tiroidea. Recientemente se ha descrito un síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada que asocia SIADH (clínica y bioquímica) con concentraciones indetectables de ADH y la presencia de una mutación activadora del gen del receptor de la vasopresina AVPR2<sup>19,20</sup>.

La regulación del metabolismo fosfocalcico corre a cargo principalmente de la 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D y de la hormona paratiroides o paratirina (PTH). La determinación en suero de calcio, fosfato y PTH combinada con la del precursor 25(OH)-vitamina D permite conocer la adecuación de los depósitos de vitamina D y diagnosticar los estados de hipovitaminosis o raquitismo (disminución de 25[OH]-vitamina D y aumento de PTH)<sup>21,22</sup> y sospechar, a pesar de su baja incidencia, posibles estados de raquitismo dependiente de la vitamina D por déficit de 1 $\alpha$ -hidroxilación (25[OH]-vitamina D normal o elevada, 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D disminuida y PTH elevada)<sup>23</sup> o por resistencia a la vitamina D (25[OH]-vitamina D normal o elevada, 1,25[OH]<sub>2</sub>-vitamina D elevada y PTH elevada) por mutaciones del gen del receptor de la vitamina D (VDR)<sup>24</sup>.

Los estados de hiperparatiroidismo con valores adecuados de 25(OH)- y de 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D cursan con hipercalcemia. Entre ellos, las mutaciones inactivadoras en el gen del receptor sensor del calcio (CaSR) pueden dar lugar, en homocigosis, a una forma neonatal grave (hiperparatiroidismo neonatal grave), mientras que, en heterocigotos, se manifiesta de forma benigna como hipercalcemia hipocalciúrica familiar, aunque esta última también puede deberse a mutaciones en los genes que codifican para los cofactores del CaSR. Los hiperparatiroidismos primarios que se desarrollan en el marco de las neoplasias endocrinas múltiples MEN1 y MEN2 no suelen iniciarse durante la infancia. Los hiperparatiroidismos primarios por adenomas solitarios o múltiples no suelen iniciarse durante la infancia aunque muchos de ellos tienen una base genética<sup>25</sup>.

La clínica de hipoparatiroidismo (HP) puede acompañarse de valores bajos (HP) o elevados (seudohipoparatiroidismo [PHP]) de PTH. La calcemia es baja de forma espontánea o después de 2-3 días de dieta pobre de calcio, y se debe comprobar que los valores de magnesio sean normales o compensarlos. La excreción absoluta de Ca en orina es baja, pero hay una hipercalciuria relativa en relación con el Ca plasmático por disminución de la reabsorción tubular de Ca. Suele haber hiperfosfatemia, aunque no es constante. La reabsorción tubular de fosfatos (RTP =  $100 \times [1\text{-P orina} \times \text{Cr sangre} / \text{P sangre} \times \text{Cr orina}] = 85\text{-}95\%$ ) está aumentada en el HP, así como el umbral renal para el fósforo por 100 ml de filtrado glomerular (TmP/FG) calculado a partir del P sérico y la RTP según el nomograma de Walton y Bijvoet<sup>26</sup> con valores normales para niños entre 4 y 8 mg/dl y entre 2,5 y 4,2 mg/dl en adultos. La prueba de Ellsworth-Howard (administración endovenosa de PTH 1-34 y determinaciones en sangre y orina de Ca, P y creatinina y de AMPc en orina) permite hacer el diagnóstico diferencial entre el HP y el PHP, ya que sólo en el HP se observa un aumento en el AMPc y P urinarios y un descenso de la RTP. La determinación de la actividad de la proteína G $\alpha$  en eritrocitos, plaquetas o fibroblastos para generar AMPc en respuesta a PTH permite diferenciar los PHP tipo IA del IB, ya que en el IA la actividad es inferior al 75%. Una proporción elevada de causas de HP y PHP son genéticas, por lo que debe orientarse el correspondiente diagnóstico molecular<sup>27,28</sup>.

## Conclusión

El diagnóstico y el seguimiento del tratamiento de la mayor parte de endocrinopatías de manifestación pediátrica precisa, entre otras exploraciones, el análisis de hormonas en líquidos biológicos, generalmente sangre u orina en algunas ocasiones. A menudo no son suficientes las determinaciones en condiciones basales y es necesario realizar pruebas funcionales de estimulación o de supresión de la secreción hormonal. Tanto por la diversidad de hormonas, como por las condiciones de obtención y preparación de las muestras a valorar en el laboratorio, como por la interpretación de los resultados en función de los valores de normalidad, debe haber una estrecha colaboración entre la clínica y el laboratorio. Muchas endocrinopatías pediátricas son enfermedades de causa genética (muchas monogénicas), por lo que la combinación de los datos clínicos y hormonales puede, en muchas ocasiones, orientar hacia el estudio de un gen candidato y así poder conseguir el diagnóstico molecular.

## Bibliografía



● Importante   ●● Muy importante

- American Academy of Pediatrics; Rose SR, Brown RS, Wilkins L, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117:2290-303.
2. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42:379-89.
3. Cortes-Blanco A, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longas A, Labarta Aizpún JI, Martínez-Lázaro R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotropina y tiroglobulina en niños sanos Zaragozanos. *An Esp Pediatr*. 1999;51:361-8.
4. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid*. 2004;14:435-42.
5. Johnston LB, Chew SL, Lowe D, Reznick R, Monson JP, Savage MO. Investigating familial endocrine neoplasia syndromes in children. *Horm Res*. 2001;55(Suppl 1):S31-5.
6. ●● Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*. 2004;84:239-75.
7. Giurgea I, Bellanne-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66:289-96.
8. Tornovsky S, Crane A, Cosgrove KE, Hussain K, Lavie J, Heyman M, et al. Hyperinsulinism of infancy: novel ABCC8 and KCNJ11 mutations and evidence for additional locus heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6224-34.
9. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Congenital hyperinsulinism. Review of 22 cases. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:22-31.
10. ● Stanley CA. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4857-9.
11. ●● Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:493-509.
12. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:380-6.
13. ●● Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2532-9.
14. ● Casamitjana R, Oriola J. Exploración clínica, funcional y molecular de la diabetes tipo MODY en la práctica clínica. *Endocr Nutr*. 2004;51:16-21.
15. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG, British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004;89:526-9.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29 (Suppl 1):S43-8.
17. ● World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Org; 1999. Disponible en: [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmc.htm](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm)

18. Hansen LK, Rittig S, Robertson GL. Genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Trends Endocrinol Metab*. 1997;8:363-72.
19. ●● Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352:1848-90.
20. ●● Gitelman SE, Feldman BJ, Rosenthal SM. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: a novel disorder in water balance in pediatric patients. *Am J Med*. 2006;119 (Suppl 1):S54-8.
21. ●● Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-72.
22. ● Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:1-16.
23. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *New Engl J Med*. 1998;338:653-61.
24. Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C, Van Cromphaut S, Masuyama R, Dehaes P, et al. Vitamin D resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:627-45.
25. ● Mato Mato JA. Hiperparatiroidismo primario. En: Diéguez C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en Endocrinología 9. Metabolismo fosfocalcico*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002. p. 197-209.
26. Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975;2:309-10.
27. Prieto Veiga J, Álvarez Aparicio E, Prieto Matos P. Hipoparatiroidismo. En: Diéguez C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en Endocrinología 9. Metabolismo fosfocalcico*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002. p. 179-95.
28. Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res*. 2003;60 (Suppl 3):S 87-95.

## Bibliografía recomendada

American Academy of Pediatrics; Rose SR, Brown RS, Wilkins L, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117:2290-303.

Es la última revisión publicada sobre el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito y su tratamiento.

Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42:379-89.

Se trata de la revisión más reciente sobre los genes implicados en la etiología del hipotiroidismo congénito primario.

Giurgea I, Bellanne-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66:289-96.

Esta publicación revisa los mecanismos etiopatogénicos implicados en el hiperinsulinismo neonatal y las bases moleculares para el diagnóstico etiológico y el tratamiento.

Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:493-509.

Se trata de un artículo realizado por 2 pediatras endocrinólogos españoles en el que se revisa el diagnóstico diferencial de las hipoglucemias durante la infancia.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(Suppl 1):S43-8.

Es la última puesta al día de los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-72.

El autor revisa las causas de raquitismo durante la infancia, su trayectoria a lo largo de la historia de la medicina y su estado actual, en que se demuestra un nuevo aumento en la incidencia de déficit de vitamina D, así como de la combinación de déficit de calcio y de vitamina D; también revisa las acciones pleiotrópicas de la vitamina D y sus implicaciones en múltiples mecanismos patogénicos.