

Premios de la SEEN

La beca de investigación básica en obesidad 2003, patrocinada por Abbott Laboratorios, S.A. Se ha concedido al Dr. Carlos Diéguez el proyecto "Ghreli: una nueva diana terapéutica en el campo de la obesidad".

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos, esterificado en la serina 3, que fue recientemente caracterizado como el ligando endógeno del receptor de los secretagogos de la hormona de crecimiento (GH). Este péptido se caracteriza por ser producido en su mayor parte a nivel gástrico de donde pasa al torrente circulatorio. De entre sus acciones más relevantes destacan su efecto estimulador sobre la secreción de GH y su acción orexigénica.

En el trabajo se abordarán una serie de aspectos integrativos relacionados con dos aspectos de este péptido. Por una parte, se estudiará la regulación de la secreción de ghrelina y, por otra, los efectos biológicos, especialmente en lo referente a sus acciones sobre la homeostasis del peso corporal. Los aspectos integrativos serán estudios *in vivo* en animales de experimentación en los que se valorará la influencia de cambios en la ingesta sobre el patrón de pulsatilidad y valores de ARNm de ghrelina gástrica. Por último, se estudiarán las acciones centrales de la ghrelina sobre los valores de ARNm de diferentes neuropéptidos implicados en la ingesta y homeostasis del peso corporal.

Carlos Diéguez es doctor en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela desde 1983. Ha desarrollado su actividad investigadora en la Universidad de Santiago de Compostela y en el Department of Endocrinology, University of Wales, Cardiff (1981-1987). Desde 1986 a 1991 fue profesor titular del Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago. Desde 1991 es catedrático en la misma institución. Desde su vuelta a España ha contribuido al desarrollo de un fuerte polo de investigación en el campo de la endocrinología y a la formación de nuevos investigadores, algunos de los cuales están desarrollando una labor investigadora independiente en temas relacionados con nuestra especialidad.

Su actividad investigadora es muy amplia y ha publicado más de 250 trabajos internacionales, entre los que destacan aquellos relacionados con el campo de la neuroendocrinología y, en los últimos años, con la obesidad. Ha sido ponente invitado en numerosos congresos y reuniones internacionales y ha recibido diversos premios de investigación, entre los que destacan la medalla Lilly de la SEEN y el Hypocs award, premio de ámbito mundial destinado a premiar una labor investigadora de excepcional relevancia en neuroendocrinología llevada a cabo por personas menores de 45 años. Además ha sido miembro de los comités organizadores y/o científicos de numerosos congresos nacionales e internacionales.



Dr. Carlos Diéguez

La beca de investigación clínica en obesidad 2003, patrocinada por Abbott Laboratorios, S.A. se ha concedido a la Dra. María Asunción Martínez Brocca para el proyecto "Estudio de los efectos clínicos y endocrinológicos del balón intragástrico en obesidad mórbida".

La Dra. María Asunción Martínez Brocca se licenció en Medicina y Cirugía en la Universidad de Sevilla (1991-1997), con la calificación de sobresaliente. Posteriormente realizó su residencia en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (1998-2002), con el grado de excelente.

Ha recibido el premio-beca concedido por la Comisión de Docencia del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) en la convocatoria 2000-2001 para completar una estancia en la Division of Endocrinology and Metabolism de la Universidad de Pittsburg (Estados Unidos) y el premio al Mejor Residente de la Promoción 2002, otorgado por la Comisión de Docencia del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Ha presentado 70 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, es autora de 10 publicaciones en revistas nacionales e internacionales y ha colaborado en 4 capítulos de libro y una monografía.

Es investigadora perteneciente al grupo CTS 444, del Plan Andaluz de Investigación, así como investigadora perteneciente a los nodos del Hospital Virgen del Rocío de las Redes Temáticas de Centros de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (C03/01) y en Enfermedades Neurológicas (C03/06) del Instituto de Salud Carlos III.

Actualmente, trabaja como facultativa especialista en el área del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y prepara su tesis doctoral relacionada con la investigación de los mecanismos hormonales de control de la saciedad en obesidad.



Dra. M.ª Asunción Martínez

El premio Nutrición Enteral Abbott, en su cuarta edición, ha recaído en el trabajo que lleva por título "Evaluación de un programa de nutrición enteral domiciliar", publicado en la revista *Endocrinología y Nutrición* 2002;49:179-84. Este trabajo se ha desarrollado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza; el primer autor firmante es la Dra.



Dra. Julia Ocón

Premios de la SEEN

Julia Ocón y constan como coautores: P. Benito, S. Gimeno y E. Faure.

En dicho trabajo se presentan los resultados de un grupo de 101 pacientes incluidos en el programa de nutrición enteral domiciliaria financiado por el Sistema Nacional de Salud y se analizan los datos referentes a la indicación, el tratamiento, la evolución y la calidad de vida. De los resultados obtenidos se demuestra que la patología neurológica es la principal indicación de la nutrición enteral domiciliaria, y la gastrostomía percutánea, la vía de acceso más utilizada. En cuanto al tratamiento, la mayor parte de los enfermos usan fórmulas poliméricas tipo estándar donde la administración intermitente con jeringa es la pauta de infusión más generalizada. La pérdida de la sonda representa la complicación más común, y el tiempo medio de utilización del soporte enteral es de 11 meses. Con este tipo de terapia nutricional los enfermos presentan unos parámetros nutricionales adecuados y más de las tres cuartas partes de ellos son dependientes para las actividades básicas de la vida diaria. En conclusión, la nutrición enteral domiciliaria es una alternativa terapéutica eficaz, segura y sencilla que permite al paciente permanecer en su entorno sociofamiliar, sin que ello condicione su estado nutricional.

La Dra. Julia Ocón Bretón es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y realizó la residencia de Endocrinología y Nutrición entre los años 1993 y 1996 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Es autora-coautora de publicaciones nacionales e internacionales y ha participado en congresos nacionales presentando comunicaciones. Ha recibido el premio Nutrición Enteral de la SEEN en la edición 2001. Es miembro de varias sociedades científicas nacionales y autonómicas relacionadas con la especialidad. Desde 1997 es médico adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y en la actualidad centra su labor asistencial y científica en el campo de la nutrición clínica y dietética, y dentro de ella en aspectos relacionados con la nutrición artificial hospitalaria y domiciliaria, los trastornos de la conducta alimentaria y la cirugía de la obesidad.

La medalla de la SEEN (premio de Endocrinología y Nutrición), patrocinado por Lilly, S.A., se ha otorgado en su XII edición a la Dra. Anna Sanmartí i Sala.

La Dra. Anna Sanmartí se licenció en Medicina y Cirugía en la Universidad de Barcelona en 1968. Leyó su tesis doctoral sobre arginina-vasopresina en el año 1985 en la Universidad Autónoma de Barcelona. Trabajó como médico interno residente durante 4 años en los hospitales de la Santa Creu i Sant Pau y Vall d'Hebron de Barcelona. En 1978 pasó a ser adjunta de la Sección de Endocrinología y Nutrición de este último hospital. Desde 1983 ejerce en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona), inicialmente como jefa de la Sección de Endocrinología y Nutrición y, posteriormente, como jefa de servicio. Es profesora asociada de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona desde 1976.

Desde el inicio de su actividad laboral participa activamente en congresos nacionales e internacionales, fruto de lo cual son sus 168 comunicaciones, 57 conferencias invi-



Dra. Anna Sanmartí

tadas y 53 cursos impartidos. Ha publicado 59 artículos en revistas españolas, 36 en publicaciones internacionales y ha participado en diversos estudios multicéntricos. Pertenece a las Sociedades Europea, Catalana y Española de Diabetes y Endocrinología y Nutrición. En esta última sociedad ha trabajado intensamente: ha sido vicepresidenta desde 1992 hasta 1995, y ha participado activamente en la Comisión de Asistencia y en la organización de cursos de formación de posgrado para residentes de la especialidad. Ha sido presidenta de la Associació Catalana de Diabetes (1989-1991) y presidenta de esta misma asociación en 1992-1994. En la actualidad es miembro de la Comisión Nacional de la especialidad de Endocrinología y Nutrición y presidenta de la Societat Catalana de Endocrinologia i Nutrició desde el año 2000.

El premio Lilly de investigación para jóvenes endocrinólogos, edición 2003, ha recaído en el Dr. Alberto Lecube Torelló por el proyecto "Factores angiogénicos y antiangiogénicos en la retinopatía diabética: cuantificación proteica en humor vítreo y estudio de expresión génica en retina".

La finalidad del proyecto es profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de la retinopatía diabética proliferativa y del edema macular. Para ello se propone: a) estudiar la expresión en retina y cuantificar los valores de proteína alcanzados en el humor vítreo de varios factores angiogénicos (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]; *hypoxic inducible factor-1 α* [HIF-1 α]; *insulin-like growth factor-1* [IGF-1]) y antiangiogénicos (*pigment epithelial derived factor* [PEDF] y *somatostatina*) en pacientes diabéticos con retinopatía diabética proliferativa, en pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo sin neovascularización retiniana y en un grupo control de sujetos no diabéticos; b) analizar las formas moleculares de la somatostatina que existen en el humor vítreo (de síntesis retiniana) y averiguar si son distintos de los que existen en la circulación sistémica; c) comparar la expresión de los receptores de somatostatina en la retina de donantes no diabéticos y diabéticos, y d) determinar si existe y cuantificar la expresión de cortistatina en la retina humana.

El Dr. Albert Lecube Torelló se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona en 1993 y realizó su formación MIR en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona hasta 1998. Posteriormente ha seguido ligado a la Sección de Endocrinología del mismo hospital durante 4 años, y en la actualidad trabaja como adjunto interino. Forma parte del Grupo de Investigación en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo del Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron, coordinado por el Dr. R. Simó. Las dos líneas de investigación principales se centran en el estudio de los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la fisiopatología de la retinopatía diabética y los mecanismos etiopatogénicos del virus de la hepatitis C como agente diabético. Estas dos líneas han generado diversas publicaciones con relevante factor de impacto. En los últimos años ha participado en congresos nacionales e internacionales y ha colaborado también en el desarrollo de diversos ensayos clínicos.



Dr. Alberto Lecube

El premio Novartis 2003 de Investigación Clínica en Tumores Hipofisarios ha recaído en el Dr. Miguel Ángel Japón por el artículo "GDNF and RET gene expression in normal human anterior pituitary cell types and pituitary tumors", del que son coautores A.G. Urbano, C. Sáez, D.I. Segura, A. Leal Cerro, C. Diéguez y C.V. Álvarez.

El artículo se ha publicado en *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:1879-84.

La señal del factor neurotrófico derivado de la línea glial (GDNF) se medía a través de un sistema de componente doble, consistente en la unión del GDNF al receptor denominado GFR α 1 y formando un complejo que activa al receptor tirosinasa RET. En este estudio se demuestra la expresión en el ARNm y la proteína de GDNF, el GFR α 1 y el RET en la adenohipófisis humana. La doble inmunohistoquímica mostró la presencia de GDNF en más del 95% de los somatotropos y en el 20% de corticotropos, mientras que estaba ausente en los demás tipos celulares de la adenohipófisis. Del mismo modo se demuestra RET en más del 95% de los somatotropos, sin encontrarse en los otros tipos celulares. En adenomas hipofisarios se encontró una marcada inmunotinción para GDNF en todos los adenomas GH y en el 10% de los adenomas ACTH. Finalmente, se encuentra inmunorreactividad para GFR α 1 en el 90% de adenomas GH, el 50% de adenomas ACTH, así como en una de 8 prolactinomas y en una de 13 adenomas no funcionantes.

El presente estudio indica que el GDNF puede tener un papel en la regulación del crecimiento y/o función de la célula somatotropa en la adenohipófisis normal. La expresión de RET en los adenomas GH y en adenomas ACTH induce a pensar que GDNF y RET podrían estar implicados en la patogenia de los tumores hipofisarios.

El Dr. Miguel Ángel Japón Rodríguez nació en Sevilla el 22 de enero de 1962. Es licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla en 1985 y médico interno residente en la especialidad de Anatomía Patológica desde 1986-1989, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, con períodos de formación en el Hospital de la Pitié-Salpêtrière de París y en la Universidad de Montreal. Becado por el FIS realiza una estancia de 3 años (1990-1993) en el Vollum Institute de la Oregon Health Sciences University, Portland (Estados Unidos). En dicho centro desarrolla estudios de endocrinología molecular bajo la supervisión del Dr. M.J. Low, centrados en la expresión de hormonas hipofisarias en la embriogénesis murina y en el desarrollo de modelos transgénicos *knock-out* en neuroendocrinología. En 1995 lee su tesis doctoral sobre el *knock-out* de beta-endorfina mediante recombinación homóloga. Desde 1993 realiza su actividad asistencial como médico adjunto en el laboratorio de inmunohistoquímica y patología molecular del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y participa en un grupo de investigación sobre tumores endocrinos. En este grupo las áreas de interés son el estudio funcional de la expresión de la oncoproteína hPPTG en adenomas hipofisarios y otros tumores epiteliales, así como las vías de apoptosis en tumores hormonodependientes. En los últimos años colabora regularmente con el Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela en el estudio de la expresión de RET, sus receptores asociados y ligandos en adenomas hipofisarios.



Dr. M. Ángel Japón

La ayuda para Estancia en Nutrición Clínica Novartis 2003 ha sido concedida a la Dra Beatriz Lecumberri Santamaría para una estancia en SB Heymsfield.

Datos preliminares sugieren que la ganancia inicial de peso experimentada en pacientes alimentados con nutrición enteral se produce principalmente a expensas de un aumento de la masa grasa, con un incremento en la masa ósea, pero sin cambios en el tejido muscular.

El objetivo inicial de este proyecto es testar esta hipótesis e investigar los cambios iniciales en la composición corporal de dichos pacientes. Para ello se añade la utilización de la *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) y diversas determinaciones hormonales (entre ellas insulina y leptina) a los tradicionales parámetros antropométricos y bioquímicos, y se correlacionarán los resultados con el grado de balance energético.

El propósito final es extraer conclusiones que optimicen la utilización de suplementos nutricionales en diferentes estadios de una misma enfermedad, para mantener las correctas proporciones entre los distintos compartimientos corporales durante los períodos de realimentación, y con esto el necesario equilibrio hormonal y metabólico que garantice la salud del paciente.

Para ello, el proyecto se ha subdividido en 4 fases, en cada una de las cuales se analizarán los siguientes objetivos secundarios:

1. Investigar la precisión y la fiabilidad de la DXA en la medición de pequeños cambios en la composición corporal en estados de desnutrición. Confirmar que en estos pacientes los errores en la estimación de masa grasa con cambios en la hidratación son pequeños y predecibles.
2. Puesto que se trata de un método rápido, accesible, inocuo y aceptable para el paciente, se utilizará DXA en pacientes enfermos antes y después de su realimentación.
3. Comprobar la evolución global de estos pacientes, analizando qué compartimientos corporales se han visto más afectados tras la intervención nutricional y en qué sentido.
4. Proponer y testar la utilización de nuevas fórmulas de nutrición enteral que ayuden a incrementar la masa muscular mediante la indicación de suplementos proteínicos, el uso de agentes anabolizantes o la realización de ejercicio físico.

La Dra. Beatriz Lecumberri Santamaría nació en 1974 en Logroño. En 1998 se licenció en Medicina y Cirugía en la Universidad de Navarra, con calificación de sobresaliente. Ha realizado la residencia en Endocrinología y Nutrición en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, con estancias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Galway (Irlanda) y en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del St. Luke's-Roosevelt Hospital de Nueva York.

Ha presentado 8 comunicaciones a congresos, 4 como primera autora y uno presentada en el 7th International Pituitary Congress, Phoenix, Arizona (Estados Unidos), en junio de 2001. Tres de los pósters han sido premiados con becas de la SEEN. Es la primera autora de 2 publicaciones nacionales y coautora de una en *Eur J Endocrinol* 2002;146:237-40.



Dra. Beatriz Lecumberri

El premio de Investigación Novo-Nordisk 2003, para la Investigación de los costes de la diabetes mellitus y sus complicaciones, se ha concedido al proyecto "Costes de la diabetes tipo 2 en el Área Sanitaria de Cádiz-San Fernando", de F. Carral, M. Ballesta, M. Aguilar y el Grupo de Diabetes de la SAEN.

Objetivo: Determinar los costes económicos ocasionados por las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) atendidas en el área sanitaria Cádiz-San Fernando durante el período de un año.

Metodología: Se consideró susceptible de inclusión en el estudio a todos los pacientes con DM-2 pertenecientes al área de salud con historia clínica abierta en alguno de los centros de salud o consulta de endocrinología del área. Asumiendo una prevalencia de DM-2 conocida del 3,8% (8.726 personas con DM-2 en el área), la muestra representativa de la población con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una especificidad del 5% se estimó en 368 pacientes con DM-2. La selección de pacientes se realizó de manera aleatoria a partir de los historiales clínicos abiertos en los centros de salud y las consultas de endocrinología del área. La información necesaria se obtuvo a partir de los historiales clínicos, bases de datos de hospitalización y urgencias, y bases de datos del Servicio Andaluz de Salud. En todos los pacientes se valoraron: a) datos sociodemográficos (edad, sexo y situación laboral); b) datos clínicos (años de evolución, hábito tabáquico, peso, índice de masa corporal, presión arterial y presencia de complicaciones micro o macrovasculares) y analíticos (valores de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}], lípidos plasmáticos y albuminuria), y c) consumo de recursos sanitarios durante el período de un año, incluyendo: coste de la medicación hipoglucemiante y aquella utilizada para el tratamiento de las complicaciones o de otros factores de riesgo asociados (dato obtenido a partir de las prescripciones realizadas durante el año de estudio); coste del material de autoanálisis (dato obtenido a partir de las recetas prescritas en el año de estudio); coste de los procedimientos terapéuticos para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes (sesiones de diálisis, fotocoagulación con láser y material ortoprotésico); coste de las pruebas complementarias realizadas para el diagnóstico y/o seguimiento de la diabetes o de sus complicaciones; coste de las consultas médicas (atención primaria en centro de salud y en domicilio, endocrinología y consultas a otros especialistas por complicaciones de la DM) y de enfermería (consulta de enfermería a demanda y en domicilio, consulta programada de educación diabetológica y consulta de fisioterapia y rehabilitación); coste de la atención en urgencias de atención primaria y hospitalarias; coste de las hospitalizaciones, y coste de la productividad perdida asociada a la morbilidad por causa de la DM (bajas laborales, horas de trabajo perdidas por consultas, pruebas o tratamientos y reducción de la productividad de un trabajador enfermo o discapacitado).

Resultados: Se ha estudiado a 516 pacientes con DM-2 con una edad media de 63 ± 12 años (un 59,4% mujeres) y un tiempo medio de evolución de DM de $9,7 \pm 8$ años. El 19% se encontraba en situación laboral activa, el 22,4% no trabajaba y el 58,6% era pensionista. El 63% de los pacientes no presentaba complicaciones conocidas, el 25% complicaciones microvasculares, el 6% macrovasculares y el restante 6% ambos tipos de complicaciones. Durante el período de un año, los pacientes estudiados ocasionaron un coste sanitario



Dr. Florentino Carral

medio de 4.301 euros/paciente/año (IC del 95%: 3.620-5.076 euros/paciente/año), siendo mayor la partida de costes directos (2.457 euros/paciente/año; un 57% del total) que de costes indirectos (1.844 euros/paciente/año; un 43% del total). Los conceptos en que se observó un mayor coste fueron: a) pérdida de productividad por jubilación prematura (1.591 euros/paciente/año; un 37% del coste total); b) medicación de las complicaciones (430 euros/paciente/año; un 10,1% del coste total); c) asistencia en urgencias (405 euros/paciente/año; un 9,4% del coste total); d) hospitalizaciones (360 euros/paciente/año; un 8,5% del coste total); e) material de autoanálisis (299 euros/paciente/año; un 6,9% del coste total); f) medicación hipoglucemiante (199 euros/paciente/año; un 4,6% del total), y g) consultas a enfermería (167 euros/paciente/año; un 4% del coste total). Los pacientes con buen control metabólico (HbA_{1c} media $< 6,5\%$) presentaron un gasto significativamente inferior (2.567 euros/paciente/año; IC del 95%: 1.871-3.263) que aquellos con control metabólico de riesgo arterial (HbA_{1c} media de $6,5-7,5\%$: 3.468 euros/paciente/año; IC del 95%: 2.449-4.487) o de riesgo microvascular ($HbA_{1c} > 7,5\%$: 7.554 euros/paciente/año; IC del 95%: 5.813-9.295). La presencia de complicaciones microvasculares ($n = 98$), macrovasculares ($n = 60$) o ambas ($n = 109$) incrementó el coste de la atención sanitaria por paciente en tres (3.685 euros/paciente/año), cinco (5.406 euros/paciente/año) y 10 veces (11.732 euros/paciente/año), respectivamente, con respecto al paciente sin complicaciones ($n = 250$; 1.137 euros/paciente/año).

Conclusiones: Los costes sanitarios ocasionados por los pacientes con DM-2 son notables, fundamentalmente en aquellos pacientes con complicaciones crónicas o mal control metabólico de la diabetes. La obtención de un control metabólico más estricto y la prevención de las complicaciones de la DM son metas que se deben lograr si se quiere disminuir el coste sanitario de la DM-2.

El Dr. Florentino Carral San Laureano es licenciado en Medicina por la Universidad de Cádiz en 1995, y realizó durante los años 1996-2000 la residencia MIR de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, bajo la dirección del Dr. Manuel Aguilar. Obtuvo la beca Novo-Nordisk 1999 para la investigación de los costes económicos de la diabetes por el trabajo "Costes de la diabetes mellitus en un hospital de tercer nivel", proyecto con el que realizó su tesis doctoral, obteniendo el grado de doctor en Medicina en octubre de 2000. Hasta la actualidad ha realizado, como primer autor, más de 20 publicaciones en diversas monografías, libros y revistas nacionales e internacionales, y ha expuesto, como primer autor, sus resultados en diversas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. Desde el año 2000 trabaja de facultativo especialista de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, desarrollando su trabajo en el ámbito de la nutrición hospitalaria y las consultas externas de endocrinología y nutrición.

El premio Novo-Nordisk en Endocrinología y Nutrición, convocatoria 2003, se ha concedido al proyecto "Efecto del bloqueo sistémico del TNF- α sobre la resistencia insulínica, la composición corporal y el estado nutricional en pacientes sometidos a terapia anti-TNF", presentado por Judith López-Fernández, Federico Díaz-González, Juan Carlos, Benigno Rivera Melián e Itziar Aznar



Dra. Judith López

Ondoño, de los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Reumatología del Hospital Universitario de Canarias.

En países de nuestro entorno es común encontrar trastornos como la obesidad, la dislipemia, la arteriosclerosis, la diabetes mellitus tipo 2 o la hipertensión arterial combinados como parte de un complejo fenotipo denominado *síndrome metabólico*. El hiperinsulinismo y la resistencia insulínica se han definido como nexos comunes y probablemente etiopatogénicos de estas afecciones, en las cuales se induce una intensa agresión sobre el endotelio que hará desencadenar una respuesta inflamatoria que determinará la lesión ateromatosa. Además, estudios poblacionales han mostrado una fuerte asociación entre el grado de inflamación, la obesidad, la aterosclerosis y las alteraciones en los valores de lípidos e hidratos de carbono. Asimismo, hay evidencias de que un grupo de receptores pertenecientes a la superfamilia de los receptores nucleares, llamados receptores activados por factores que inducen la proliferación de los peroxisomas (PPAR), están implicados en estas enfermedades y que el TNF- α es uno de sus genes diana. El TNF- α se produce tanto por las células del sistema inmune como por los adipocitos, lo que sugiere un nexo de unión entre inflamación y la sensibilidad a la insulina.

A mediados de la década de los ochenta, Kawakami y Cerami aislaron una proteína que denominaron *caquectina*, que resultó ser la misma que un factor que se identificó posteriormente como causante de la necrosis hemorrágica de los tumores sólidos, por lo que se le denominó *factor de necrosis tumoral alfa*, o TNF- α . Entre las múltiples funciones identificadas del TNF- α están su actividad proinflamatoria, su capacidad para alterar ciertos sustratos metabólicos intermedios e inducir caquexia (inducir catabolismo lipídico y proteínico entre otros) y su capacidad para inhibir la lipoproteínlipasa adipocitaria e inducir resistencia a la acción de la insulina.

La introducción de la terapia con fármacos anti-TNF- α ha supuesto un avance muy importante en el control de enfermedades como la artritis reumatoide (AR) o la enfermedad de Crohn, y constituye un excelente modelo clínico para analizar los efectos del bloqueo sistémico de esta citocina en humanos. Nuestro grupo ha observado una tendencia a la pérdida de peso (el 5-10% del peso inicial) de los pacientes con AR durante los primeros 3 meses del comienzo de la terapia anti-TNF. Aunque este efecto parece paradójico, datos recientes sugieren que esta citocina está implicada en la regulación adipogénica y es un mediador de la resistencia insulínica. El objetivo de este proyecto es estudiar si el bloqueo sistémico del TNF- α repercute sobre el estado de resistencia insulínica, la composición corporal y el estado nutricional. Para determinar que variables pueden influir en los cambios ponderales observados en nuestros pacientes, se les valorará su estado nutricional (mediante métodos antropométricos, bioquímicos y calorimétricos); su composición corporal mediante impedanciometría y resonancia magnética, y su grado de sensibilidad a la acción de la insulina, en situación basal y tras tratamiento con anti-TNF- α . Asimismo, se determinará el grado de actividad física durante el período objeto de estudio por medio de técnicas de acelerometría. Es de esperar que este estudio permita ampliar los conocimientos que se tienen sobre los efectos del bloqueo sistémico de TNF- α y que este modelo experimental humano ayude a definir mecanismos mediados por esta citocina que regulan la resistencia a la acción de la insulina y que podrían ser potencialmente reversibles.

La Dra. Judith López Fernández se licenció en Medicina General y Cirugía, con el número 1 de su promoción, en la Universidad de La Laguna (Tenerife) (1980-1986). Se formó como médico especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (1987-1991). Es doctora en Medicina por la Universidad de Alcalá de He-

nares (marzo 1994), con el trabajo titulado: *Efectores del eje somatotropo en el envejecimiento y su regulación por GH y testosterona. Implicaciones cerebrales*, dirigido por los Dres Franco Sánchez Franco y Lucinda Cacicedo Egúés. Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Endocrinología Experimental del Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal y en el CNIC Instituto Carlos III, y fue merecedor del primer premio Farmacia 1994, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), al mejor trabajo sobre acciones de la hormona de crecimiento. Realizó una estancia posdoctoral de aproximadamente 3 años (programa oficial de formación de doctores y tecnólogos en el extranjero), en el Departamento de Genética Molecular y Farmacología de La Universidad de California, San Diego (Estados Unidos), con el Dr. Michael Karin.

Recibió el premio Sero 2001 (primer premio) al mejor trabajo publicado en el campo de la endocrinología y nutrición durante el año 2000 por un miembro de la SEEN, por el artículo titulado "Differentiation of lactotrope precursor GHFT cells in response to fibroblast growth factor-2", publicado en *J Biol Chem* 2000;275:21653-60. Además del anteriormente mencionado y del actual premio Novo-Nordisk 2003, la Dra. Judith López ha recibido otros 3 premios de rango nacional convocados por la SEEN en otras ediciones y un premio nacional en el área de endocrinología y nutrición (1998), convocado por la Real Academia de Medicina. Sus comunicaciones a congresos de la SEEN han sido merecedoras de premios a las mejores comunicaciones en 4 ocasiones. Ha formado parte del equipo investigador de 8 proyectos de investigación con financiación oficial. Tiene 21 artículos publicados en revistas nacionales e internacionales y capítulos de libros, así como múltiples comunicaciones a congresos, siendo ponente invitada y/o miembro del comité científico en 7 ocasiones. Ha realizado numerosos cursos de formación y ha recibido múltiples becas pre y posdoctorales.

En el momento actual es el médico responsable de la Unidad de Nutrición del HUC y profesora asociada de la Universidad de La Laguna. Asimismo es el investigadora principal de 2 proyectos con financiación oficial: "Diferenciación de páncreas endocrino a partir de células pluripotenciales humanas: papel de HGF y FGF" (Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social: FIS PI02/0544), y "Expresión de PPAR (receptores activados por factores que inducen la proliferación de peroxisomas) y genes diana en obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica" (Fundación Canaria de Investigaciones Sanitarias: FUNCIS PI:00/40). En la reciente convocatoria de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (Instituto de Salud Carlos III), es la coordinadora de su grupo, dentro de la Red Española de Trasplante de Islotes Pancreáticos (RETip). "Aumento de la cantidad, calidad y viabilidad en la obtención de islotes pancreáticos para trasplante humano" (PI: G03/171), cuyo coordinador nacional es el Dr. Bernat Soria. En todo momento ha mantenido su labor investigadora asociada a la actividad clínica y asistencial.

El Premio Farmacia, vertiente básica, ha sido concedido en la edición 2003 a la Dra. Assumpta Caixàs por el trabajo "Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects", publicado en *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:1902-6, y del que son coautores C. Bashore, W. Nash, F.X. Pi-Sunyer y B. Laferrère.



Dra. Assumpta Caixàs

El trabajo consistió en evaluar si el efecto supresor de la ingesta sobre los valores de ghrelina podía ser secundario a los cambios plasmáticos de glucosa e insulina después de una comida. Para ello se comparó el efecto de una comida líquida estándar (790 kcal) a la administración oral de glucosa (75 g) y a la administración combinada de glucosa intravenosa e insulina subcutánea (Humalog, 0,03 U/kg) sobre los valores plasmáticos de ghrelina en sujetos sanos.

Resultados: La comida estándar disminuyó los valores de ghrelina en un 26% a los 40 min ($p = 0,009$). La sobrecarga oral de glucosa también suprimió los valores de ghrelina en un 28% a los 30 min. En cambio, la administración parenteral de glucosa e insulina no modificaron estos valores plasmáticos. Estos datos sugieren que el efecto supresivo de la ingesta de alimentos o glucosa oral sobre los valores plasmáticos de ghrelina no es mediado por cambios plasmáticos en los valores de insulina o glucosa, sino que probablemente lo son por la respuesta metabólica que puede desencadenar la presencia de alimento en el estómago e intestino.

La Dra. Assumpta Caixàs Pedragós nació en 1965 en Olot (Girona). Se licenció en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona con el grado de sobresaliente. Realizó la residencia en Endocrinología y Nutrición en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (1990-1993) y se doctoró en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona en 1997. Es autora o coautora de 16 artículos en revistas nacionales, 23 en revistas internacionales, 5 capítulos de libro, 55 comunicaciones nacionales y 44 internacionales. Ha recibido el XIII premio Sero sobre investigación en endocrinología y nutrición en 1998.

Ha realizado una estancia en el New York Obesity Research Center, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, disfrutando de una beca Fulbright entre septiembre de 2000 y mayo de 2001. En la actualidad es médico adjunto de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sabadell.

El Premio Farmacia de Investigación en Neuroendocrinología, vertiente clínica, en su edición 2003

se ha concedido al Dr. Alfonso Leal Cerro por el trabajo: "A single growth hormone (GH) determination is sufficient for the diagnosis of GH-deficiency in adult patients using the growth hormone releasing hormone plus growth hormone releasing peptide-6 test", publicado en *Clin Endocrinol* 2002;57:377-84, y del que son coautores: E. Lage, V. Popovic, E. Torres, H.P. Koppeschaar, C. Paramo, D. Micic, R.V. García-Mayor, C. Dieguez y F.F. Casanueva.

Introducción: El diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento (GH) en el adulto se fundamenta en la utilización de uno o más tests de estimulación que evalúan la respuesta secretora de GH. Todos los tests utilizan la evaluación de un conjunto de tiempos con los que se explora su curva de secreción, eligiéndose el pico máximo de respuesta como índice de su capacidad secretora. Este procedimiento consume tiempo y dinero, ya que exige la determinación de GH en distintas muestras y, como en el caso de la HII, su realización monitorizada en una unidad con personal cualificado. La utilización combinada de GHRH + GHRP6 (test combinado) es un test efectivo para el diagnóstico del déficit de GH, ya que permite diferenciar a la población sana de la que presenta déficit de GH (un pico máximo de respuesta de GH ≥ 20 ng/ml excluye

el déficit, mientras que un pico máximo de respuesta ≤ 10 $\mu\text{g/l}$ lo confirma). El grupo de individuos comprendido entre estos valores se considera como de diagnóstico incierto y los resultados se deberán valorar de acuerdo con la información clínica y por la realización de otros tests.

Objetivos: El test combinado alcanza su pico máximo de respuesta en los primeros 30 min. En este trabajo se plantea la hipótesis de si una única determinación a los 30 min después del estímulo puede ofrecer la misma información diagnóstica que la totalidad de los puntos de la curva.

Pacientes y métodos: Se ha estudiado a un total de 389 sujetos adultos (146 pacientes con déficit de GH orgánico y 203 sujetos controles sanos). A todos se les administró GHRH, 1 $\mu\text{g/kg}$ i.v., más GHRP-6, 1 $\mu\text{g/kg}$ i.v., a los 0 min, obteniéndose una muestra de sangre a intervalos regulares (-15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min) para determinación de GH.

Resultados: Se ha observado una excelente correlación entre los valores de GH a los 30 min y el pico máximo de respuesta de GH ($r = 0,994$; $p < 0,0001$). Cuando se compara el valor de GH a los 30 min frente a los picos de máxima respuesta, la clasificación de pacientes con déficit frente a sanos cambió a un valor de diagnóstico incierto sólo en 5 de los 203 controles sanos, lo que carece de relevancia clínica de acuerdo con el teorema de Bayes. De igual forma, cuando se compara el valor de los 30 min frente a los picos de máxima respuesta de GH en el grupo de pacientes con déficit, sólo 2 de 146 pacientes se movieron hacia el grupo de valores de diagnóstico incierto.

Conclusiones: El test de GHRH + GHRP-6 (test combinado) es un test conveniente, seguro y fiable para estudiar la reserva hipofisaria de GH en pacientes adultos con déficit orgánico de GH. Este test puede reducirse a una única determinación de GH a los 30 min sin que pierda eficacia diagnóstica. La realización del test combinado con una única determinación de GH a los 30 min del estímulo permite simplificar y abaratar la exploración, ya que, además de utilizar un único valor de GH y poder realizarse a cualquier hora del día, no precisa de una unidad de extracciones especializada.

El Dr. Alfonso Real Cerro se licenció en Medicina y Cirugía en 1972 y leyó su tesis doctoral en 1990. En la actualidad es médico adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Es autor de más de 60 artículos en revistas internacionales y más de 50 trabajos, incluidos capítulos de libros y revisiones en revistas nacionales.

Ha trabajado en varias líneas relacionadas con la neuroendocrinología, en la actualidad tiene 4 proyectos financiados y es Investigador responsable del grupo PAI CTS-444, integrado en los Nodos de Neurociencia, Cardiovascular y Enfermedades Genéticamente Raras del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

El primer premio Sero sobre Investigación en Endocrinología y Nutrición, en su XVIII edición

se ha concedido a los Dres. Diego Medina y Marcos Rivas por el trabajo: "RhoA activation promotes transformation and loss of thyroid cell differentiation interfering with thyroid transcription factor 1 activity", que ha sido publicado en *Mol Endocrinol* 2002;16:33-4.



Dr. Alfonso Leal



Dr. Marcos Rivas

Este trabajo se centra en el papel de la GTPasa de bajo peso molecular RhoA en los procesos de proliferación y diferenciación de las células foliculares tiroideas. Para ello transfectamos de forma estable una forma constitutivamente activa de RhoA (RhoA QL) en la línea de células foliculares de rata FRTL-5. La expresión de RhoA QL hace que las células FRTL-5 adquieran un fenotipo característico de células tiroideas tumorales, con crecimiento rápido e independiente de tirotrópina (TSH), formación de colonias en agar semisólido y desarrollando tumores cuando se inyectan en ratones inmunosuprimidos. Además, hay una pérdida de la estructura normal del citoesqueleto de actina y de la expresión de genes marcadores de la diferenciación tiroidea como el gen de la tiroglobulina. El proceso de desdiferenciación tiroidea se debe, al menos en parte, a una alteración de la capacidad de transactivación del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), aunque el mecanismo concreto de esta alteración está aún por determinar. Estos resultados muestran por primera vez la capacidad de RhoA de transformar las células foliculares normales en células tumorales.

El Dr. Diego Luis Medina Sanabria se licenció en Biología por la Universidad de Sevilla en 1995 y se doctoró en el Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM en 2000. Es autor o coautor de 8 publicaciones internacionales, y en la actualidad disfruta de un Marie-Curie Postdoctoral Fellow en el European Molecular Biology Laboratory en Roma.

El Dr. Marcos Rivas González se licenció en veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 1997, con el grado de sobresaliente. En 2002 se doctoró por la Universidad Autónoma de Madrid. En la actualidad es titulado superior de investigación y laboratorio en el Laboratorio de la Dra. Pilar Santisteban, del Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC-UAM) de Madrid.

El segundo premio Sero sobre Investigación en Endocrinología y Nutrición, en su XVII edición, se ha concedido al Dr. Pablo F. Catalina, por el trabajo "Altered GH elimination kinetics in type 1 diabetes mellitus can explain the elevation in circulating levels: bi-compartmental approach", publicado en *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:1785-90, y del que son coautores P.F. Catalina, M.A. Andrade, R.V. García-Mayor y F. Mallo.



Dr. Pablo Catalina

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) se asocia a concentraciones circulantes de hormona de crecimiento (GH) elevadas. Dado que estos valores plasmáticos altos pueden explicarse por un aumento de la secreción hipofisaria de GH o por un retraso en su eliminación, se ha estudiado la farmacocinética de esta hormona, para así determinar el modelo que explica mejor su cinética de eliminación en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. Para ello aplicamos un análisis multicompartimental a las concentraciones plasmáticas de GH obtenidas en estos enfermos y en un grupo control tras la administración de un bolo intravenoso de rhGH, previa supresión de la secreción endógena de GH con octreótida.

De este modo, el modelo biexponencial fue el que logró un mejor ajuste del perfil de eliminación de GH en ambos grupos de estudio. El tiempo medio de tránsito en ambos compartimientos, así como el tiempo medio de residencia en pacientes diabéticos fue más del doble que en el grupo control. Por ello, la elevación de las concentraciones plas-

máticas de GH halladas en pacientes con DM-1 se debe, al menos en parte, a un retraso en el aclaramiento plasmático de la misma. Nuestros resultados apoyan, por tanto, la hipótesis de considerar la DM-1 como un estado de insensibilidad a la GH, aunque la posibilidad de que existan factores adicionales que expliquen el enlentecimiento en la eliminación plasmática de esta hormona no se puedan descartar.

El Dr. Pablo Fernández Catalina obtuvo la licenciatura en Medicina y Cirugía, con el grado de sobresaliente, en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela en 1988. Finalizó el período de formación como médico especialista en Endocrinología y Nutrición en 1995 en el Complejo Hospitalario Xeral-Ciés de Vigo. Es doctor en Medicina y Cirugía con la calificación de sobresaliente *cum laude* desde 1998 por la Universidad de Santiago de Compostela. En la actualidad trabaja como facultativo especialista en Endocrinología y Nutrición en el Complejo Hospitalario de Pontevedra y es profesor asociado del Área de Fisiología de la Universidad de Vigo. Ha presentado más de 60 comunicaciones a congresos científicos nacionales e internacionales y es autor de varias publicaciones nacionales e internacionales. Sus líneas de investigación se han centrado preferentemente en el estudio de la secreción de GH en el contexto de la diabetes mellitus. Ha participado además en 6 proyectos de investigación financiados y ha sido ponente en diferentes congresos y cursos de la especialidad. En 1999 recibió el premio a la Investigación en Neuroendocrinología de la SEEN patrocinado por Pharmacia.

El premio Patología Tiroidea SEEN 2003 se ha concedido a la Dra. Beatriz Morte por el trabajo: "Deletion of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism", publicado en *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3895-9, y del que son coautores J. Manzano, Th. Scanlan, B. Vennström y J. Bernal.

La hormona tiroidea (T_3) controla aspectos críticos del desarrollo del cerebro. La T_3 actúa a través de receptores nucleares TR $\alpha 1$ y TR β , que reprimen o activan la expresión génica. En contraste con el grave fenotipo del hipotiroidismo, los mutantes nulos de las isoformas α y β del receptor de T_3 , o ambas, no presentan un daño cerebral obvio. Existe la posibilidad de que el fenotipo del hipotiroidismo se deba a la fuerte acción represora de los receptores en ausencia de ligando. El objetivo de este trabajo era analizar la estructura del cerebelo durante el desarrollo en ratones deficientes del receptor TR $\alpha 1$. El hipotiroidismo produce un retraso en la migración de las células granulares y un retraso en la diferenciación de las células de Purkinje y el desarrollo de su árbol dendrítico. Contrario de lo que cabría esperar, ambos fenómenos eran normales en los animales deficientes del receptor, y además la inducción de un hipotiroidismo neonatal no producía los daños descritos para los animales hipotiroideos. Estos resultados apoyan la idea de que la represión ejercida por el receptor TR $\alpha 1$ en ausencia de hormona, y no la propia falta de hormona tiroidea, es la responsable del fenotipo hipotiroideo. Esta conclusión se ha constatado utilizando el compuesto tiromimético GC-1, un agonista selectivo de TR β . El tratamiento de animales hipotiroideos con T_3 previene cualquier alteración en la estructura del cerebelo; sin embargo, el tratamiento con GC-1 corrige parcialmente



Dra. Beatriz Morte

Premios de la SEEN

la diferenciación de las células de Purkinje pero no tiene ningún efecto sobre la migración de las células granulares. Nuestros datos indican que la hormona tiroidea tiene un efecto permisivo en la migración de las células granulares a través de la desrepresión de la isoforma TR α 1.

Beatriz Morte se licenció en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en 1992 y se doctoró por la misma Universidad en 1997. Su trabajo profesional lo ha desarrollado fundamentalmente en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CESIC-UAM, en el período 1993-1997 como becaria predoctoral y en 1997-2003 como becaria posdoctoral.

Ha realizado varias estancias breves en el extranjero y los proyectos en que trabaja en la actualidad son: "Estudio de la implicación de las distintas isoformas del receptor de hormona tiroidea en el desarrollo del cerebelo", "Implementación y desarrollo de la técnica de *DNA-microarrays* para el estudio de la expresión génica en cerebro" y "Efecto del hipotiroidismo materno y fetal en el desarrollo neuronal embrionario".

El Dr. Albert Goday Arno ha sido galardonado con el Premio de la revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN en la convocatoria de 2003, por ser el autor que más veces ha citado ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN en revistas incluidas en el Science Citation Index, en el período 2000-2002.

Albert Goday Arno (Barcelona, 2 de julio de 1958) completó la licenciatura de Medicina y Cirugía en 1981



Dr. Albert Goday

en la Universidad de Barcelona. Obtuvo el grado de doctor por la misma Universidad con la calificación de *apto cum laude* por unanimidad en 1989, y el título de especialista en Endocrinología y Nutrición tras completar el programa MIR en el Hospital Clínic de Barcelona en 1986. Fue médico adjunto de dicho centro desde 1988 hasta 1991. Desde 1991 es médico adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario del Mar de Barcelona. Actualmente es médico consultor de dicho centro y profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona desde 1996. Es autor de 20 libros o capítulos de libros y de 150 publicaciones en revistas científicas, 50 de ellas internacionales. Obtuvo el premio anual de la Sociedad Catalana de Diabetes, Fundación Sardá-Farriol, en su tercera edición. Es también Coordinador de la Comisión de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes, constituida durante el año 1992 para la aplicación de la Declaración de Sant Vicent en España. Es miembro del Comité de Expertos de la revista *Medicina Clínica* desde 1994. Junto a su actividad asistencial y docente en el campo de la endocrinología y diabetes, sus líneas de investigación se han centrado en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y posteriormente en la epidemiología de la diabetes, tanto en estudios de incidencia y epidemiología de la diabetes tipo 1 como en prevalencia de diabetes tipo 2, siendo el representante español del proyecto Biomed Eurodiab, OMS Diamond, uno de los responsables del estudio de incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en Cataluña, constituido en Registro de Diabetes Mellitus tipo 1 y del estudio de prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en Cataluña. En la actualidad está implicado en el estudio epidemiológico DESIRE, sobre el cribado y el seguimiento de la resistencia a la insulina en España.