

**Artículo de revisión****Etiología de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría: evidencia en favor de resistencia primaria a la insulina**

Dr. Raúl Calzada León,\* Dra. Nelly Altamirano Bustamante,\* Dra. María de la Luz Ruíz Reyes\*

**Resumen**

La resistencia a la insulina, como evento patogénico primario en la DM-2, y causante de una disfunción secundaria de la célula beta, puede explicarse en base a una menor captación de glucosa y oxidación de nutrientes por los tejidos periféricos.

La evidencia actual en favor de este proceso se debe a estudios realizados en diabéticos que muestran que pueden existir defectos genéticos que condicionan un funcionamiento inadecuado de las proteínas cinasas localizadas en tejido muscular esquelético y que son dependientes de AMP, lo que ocasiona una menor translocación de transportadores de glucosa GLUT-4 de acuerdo a los niveles de glucógeno muscular, menor generación de óxido nítrico que coadyuva a la menor cantidad de GLUT-4 dependiente de GMPc, y menor oxidación de nutrientes a pesar de existir concentraciones adecuadas de oxígeno.

Por otro lado, la teoría de las hexosaminas explica por qué con una alimentación excesiva se produce resistencia a la insulina, inicialmente como un mecanismo compensador fisiológico que permite a la célula percibir que existe un exceso de calorías, de tal manera que éstas son acumuladas como grasa para su uso futuro; sin embargo, cuando el exceso de alimentación se prolonga, ocurre resistencia a la insulina, causada por disminución de la translocación de GLUT-4, probablemente debido a una alteración en la actividad de la fosfatidilinositol-3 cinasa; alteración en la supresión de la salida hepática de glucosa por hiperglucemia, obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hiperlipidemia con sobreexpresión de GFA en hígado y tejido adiposo, y alteraciones en la secreción de insulina con infusión aguda de glucosamina.

**Palabras clave:** Resistencia a la insulina, AMP, hexosaminas, obesidad, hiperinsulinemia.

Existen tres eventos principales que controlan los niveles de glucosa plasmática, y que se presentan de manera coordinada después de la ingestión de carbohidratos:

\* Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, planta baja. Colonia Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán. México, 04540 D.F. Correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com  
Recibido: marzo, 2002. Aceptado: abril, 2002.

**Abstract**

Resistance to insulin as the primary defect in DM-2 could be the result of a diminished glucose transport and nutrient oxidation in peripheral tissues.

Several studies performed in diabetic patients show a defect (genetically determined) in the regulation of AMP dependent kinase proteins in skeletal muscle, and as a consequence, decrease in glucose transporter GLUT-4 according to glucogen levels, decrease in nitric oxide generation which contributes to the GLUT-4 defect (GMPc dependent), and a decrease in nutrients oxidation in spite of normal cellular oxygen concentration.

Excessive nutrition as the genesis of insulin resistance is explained by the hexosamines theory, initially as a compensatory and physiological mechanism which allows the cells to sense the caloric excess and leads to lipid accumulation. If overnutrition becomes constant, that mechanism has pathological consequences: decrease glucose transporter GLUT-4 secondary to phosphatidilinositol kinase activity defect; increase of hepatic glucose flux in spite of hyperglucemia; obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperlipidemia with GFA overexpression in liver and fat, and modification in insulin secretion in response to acute infusion of glucosamine.

**Key words:** Insulin resistance, AMP, hexosamines, obesity, hyperinsulinemia.

Estimulación de la secreción de insulina, supresión de la producción endógena de glucosa por el hígado mediada por insulina, y estimulación de la captura de glucosa dependiente de insulina por el músculo y por otros tejidos.

La patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es compleja y en la mayoría de los casos requiere la existencia tanto de defectos funcionales de la célula  $\beta$  como de alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

En conjunto, estas anomalías producen un aumento de la glucosa liberada por el hígado y el riñón durante el

ayuno, así como una disminución de la depuración de glucosa de la circulación, eventos que dependen de la sensibilidad de estos tejidos a la insulina. En la última década se han realizado numerosos estudios para discernir el papel de la resistencia a la insulina en el desarrollo y mantenimiento de un estado hiperglucémico.

La hiperglucemia se desarrolla sólo cuando la cantidad de glucosa liberada a la circulación excede la velocidad de captación de la misma por los tejidos, independientemente de que la liberación se encuentre aumentada, de que la utilización se encuentre disminuida, o de que concurren ambos eventos.

Estudios en animales transgénicos han mostrado que en ratones mutantes heterocigotos dobles (tanto para deficiencia del receptor de insulina como para el receptor del sustrato-1 de insulina) con mayor resistencia a la acción de la insulina que los homocigotos para cada defecto, el desarrollo de diabetes sólo se produce en el 40% de la población, lo que sugiere que deben existir otros defectos genéticos o inducidos por el medio ambiente para que se desarrolle DM-2<sup>1</sup>.

Aunque por muchos años el músculo esquelético se ha considerado como el principal sitio en el que ocurre la resistencia a la insulina, en el estado postabsortivo la mayoría de la captación se produce en tejidos que no requieren la acción de la insulina para ello, como por ejemplo el cerebro, que utiliza el 50% de la glucemia circulante, en tanto que en ese momento el músculo esquelético sólo participa con un 20 a 25%<sup>2</sup>.

Por otro lado, la velocidad e intensidad de la liberación de glucosa desde el hígado y los riñones hacia la circulación son sensibles a la insulina, y pequeños aumentos en la concentración plasmática de la hormona deberían disminuir la liberación en un 60 a 80% sin producir cambios en la captura tisular de la glucosa.

Los estudios de clamp hiperinsulinémico euglucémico han demostrado que en el estado postabsortivo la resistencia a la insulina se debe a que el hígado (responsable del 75 a 85% de la liberación de glucosa en el estado postabsortivo) no responde al aumento de los niveles de insulina y continúa liberando una mayor cantidad de glucosa a la circulación, en tanto que el cerebro (mayor consumidor de glucosa en el estado postabsortivo) disminuye su utilización, independientemente de que la captura de glucosa por el músculo esquelético es menos eficiente en diabéticos que en sujetos normales. En el estado postprandial, cerca del 30% del

total de glucosa ingerida, es extraído de la circulación para garantizar la reposición del glucógeno hepático; 15% es extraído por los tejidos espláncnicos; el músculo utiliza el 30% y el resto es capturado por cerebro, tejido adiposo, riñón y células sanguíneas. Por lo tanto, aun en el estado postprandial, en relación a la disposición de glucosa capturada, el hígado es reponsable de la hiperglucemia en una proporción mayor que el músculo (45 vs 30%), y por lo tanto es probable que cuando existen alteraciones en la disponibilidad y sensibilidad de insulina a nivel hepático se altere la homeostasis postprandial de glucosa<sup>3</sup>.

La resistencia a la insulina, como un evento primario en la etiopatogénesis de la DM-2, se ha tratado de explicar por dos teorías que pueden incluso ser complementarias:

1. Modificaciones en la regulación de enzimas dependientes de AMP
2. Cambios en la regulación de la vía de las hexosaminas

### **Teoría de la regulación enzimática por AMP:**

Durante la actividad muscular, las fibras musculares, particularmente las de contracción rápida (tipo II), aumentan significativamente su consumo de glucosa mediante la acción de varias enzimas cinasas que se activan por adenosín monofosfato (5'AMP)<sup>4</sup>.

Las principales funciones de las tres subunidades y las isoformas de la cinasa de AMP (a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, g<sub>1</sub>, g<sub>2</sub> y g<sub>3</sub>) son inhibir las vías anabólicas que requieren consumo de energía y por lo tanto se activan cuando el aporte de oxígeno o de sustratos es limitado; cuando existe depleción de glucógeno, hipoxia, aumento de sorbitol (estrés hiperosmótico) o si se realiza un ejercicio mayor al 70% de la capacidad muscular máxima. Por el contrario se inhiben en presencia de ATP, glucógeno o creatín fosfato musculares<sup>5,6</sup>.

Por ejemplo, cuando el músculo se encuentra en actividad submáxima o máxima<sup>7-12</sup> ocurre lo siguiente:

- a) Aumenta la fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa, lo que la inactiva y asegura la disminución de la síntesis de ácidos grasos.
- b) Aumenta la fosforilación de la malonil-CoA descarboxilasa, lo que la activa y asegura la oxidación de ácidos grasos hasta acetil-CoA.
- c) Aumenta la fosforilación que inactiva a la 3b-hidroxi-3b-metilglutaril-CoA reductasa que regula la síntesis de colesterol.

d) Aumenta la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GluT-4) hacia la membrana celular para garantizar un aporte de carbohidratos cuando el contenido de glucógeno muscular es bajo.

e) Aumenta la síntesis de la sintetasa de óxido nítrico, la cual estimula la captura de glucosa por el músculo a través de proteínas dependientes de GMPc.

f) Aumenta la actividad de la hexocinasa para asegurar la oxidación de carbohidratos hasta acetyl-CoA.

g) Aumenta la actividad de las enzimas oxidativas mitocondriales que generan energía a partir de acetyl-CoA.

Se ha demostrado que en la DM-2 disminuye la regulación de las enzimas dependientes de AMP, de tal manera que la captura de glucosa por el transportador GluT-4 se reduce al generarse menor cantidad de óxido nítrico y el consumo de glucosa es menor del necesario para el grado de actividad muscular. Esto facilita la hiperglucemia por falta de captación celular y oxidación de la glucosa<sup>6</sup>, lo cual aumenta la síntesis de ácidos grasos y disminuye su oxidación, ocasionando modificaciones en el metabolismo de los lípidos.

### **Hipótesis de las hexosaminas:**

Aunque la contribución genética al desarrollo de diabetes es de vital importancia, los mayores factores predisponentes continúan siendo el exceso en el consumo de calorías y el desarrollo de obesidad. La sobrenutrición crónica puede causar aumento transitorio de glucosa o de lípidos circulantes e intracelulares, responsables de eventos de glucotoxicidad y lipotoxicidad, que contribuyen a la resistencia a la insulina y a la falla de la célula  $\beta$ .

La diabetes se caracteriza por anomalías en diversas vías metabólicas en diferentes órganos, y esta multitud de anomalías puede explicarse si se busca un mecanismo común que involucre una respuesta fisiológica a un exceso de nutrientes.

El extraordinario aumento en la prevalencia de diabetes en algunas comunidades sugiere que esta condición puede representar una adaptación filogenética a situaciones ambientales específicas, más que un trastorno causado por la colección de genes defectuosos.

Es por ello que se han realizado intentos para determinar cómo el fenotipo diabético puede ser explicado en función de una regulación fisiológica en respuesta a un aporte excesivo de calorías.

Las bases bioquímicas que regulan la concentración de glucosa plasmática se desconocen, pero parecen depender

de varios mecanismos. Por ejemplo, la respuesta inmediata depende de la respuesta de las células  $\beta$  a cambios pequeños en la concentración de glucosa extracelular a través de la síntesis de hexosamina. La aminación de fructosa-6-fosfato (F6P) a glucosamina-6-fosfato es un paso limitante catalizado por la enzima glutamina:F6P aminotransferasa (GFA), cuyo principal producto es la UDP-N-acetilglucosamina (UDP-glcNac). La sobreexpresión de GFA produce resistencia a la insulina en fibroblastos por estimulación de la glucógeno sintetasa, en tanto que la glucosamina causa resistencia a la insulina en el músculo<sup>13-15</sup>.

La vía de la hexosamina puede actuar como un sensor del estado nutricional de la célula en carbohidratos y lípidos. La glucosamina no es aditiva a la glucosa ni a los ácidos grasos libres para causar resistencia, ya que ambos correlacionan con el aumento de UDP-GlcNac a través de una sobreexpresión de GFA. De hecho, los estudios en animales transgénicos<sup>16,17</sup> y en humanos<sup>18,19</sup> han demostrado que la sobreexpresión de GFA es responsable de varios trastornos metabólicos:

1. Produce aumento de glucógeno hepático e incremento de la grasa exportada a los adipocitos, aún en presencia de concentraciones plasmáticas subnormales de glucosa.
2. En el tejido adiposo produce aumento de la acreción grasa e hiperlipidosis.
3. En el músculo produce disminución de la captura de glucosa estimulada por insulina
4. En las células  $\beta$  produce hiperinsulinemia

Estos cambios son evidentes con aumentos sólo del doble del flujo de hexosamina (que se encuentra aún en límites fisiológicos), y en ausencia de cambios significativos en ATP u otros metabolitos intracelulares.

En el corto plazo estas modificaciones parecen deberse a adaptaciones que permiten a la célula percibir que existe un exceso de calorías, que se acumulan como grasa para su uso futuro; pero cuando los cambios se hacen crónicos se producen las siguientes alteraciones<sup>20</sup>:

1. Resistencia a la insulina idéntica a la observada en DM-2, causada por disminución de la translocación de GluT-4, probablemente debido a una alteración en la actividad de la fosfatidilinositol-3 cinasa, que es reversible con tiazolidinonas
2. Alteración en la supresión de la salida hepática de glucosa por hiperglucemia
3. Obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia con sobreexpresión de GFA en el hígado

4. Obesidad, resistencia a la insulina y resistencia a la leptina con sobreexpresión de GFA en el tejido adiposo
5. Alteraciones en la secreción de insulina con infusión aguda de glucosamina en ratas y en humanos
6. Aumento de peso, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y diabetes con sobreexpresión de GFA en las células b del páncreas

En ratones transgénicos se ha demostrado que las alteraciones limitadas al tejido adiposo (sobreexpresión de GFA o disrupción del gen de GluT-4) producen resistencia a la insulina tanto en este tejido como en el músculo. El papel dominante de la grasa explica el efecto de los agonistas del activador del receptor g peroxisomal de la proliferación celular (PPARg) en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

La forma en que las alteraciones en las hexosaminas inciden en las distintas fases evolutivas del desarrollo de diabetes, se muestran en la Figura 1.

### Alteraciones en lípidos secundarios a la resistencia a la insulina:

Los defectos en la acción de la insulina y la hiperglucemia producen cambios en las lipoproteínas plasmáticas, sobre

todo hipertrigliceridemia, reducción de HDL colesterol y conversión de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a LDL más pequeñas y densas, que tienen mayor efecto aterogénico. Estos cambios pueden observarse incluso en el estado prediabético, cuando existe resistencia a la acción de la insulina pero no hiperglucemia <sup>22</sup>.

Existe un aumento en la concentración plasmática de apolipoproteína B (apoB) debido a una disminución en la degradación hepática, sin que la transcripción del gen se encuentre modificada por cambios en la alimentación o por hiperglucemia. La causa de la disminución en la depuración hepática de apoB se debe a que cuando existe resistencia a la insulina aumenta la lipólisis en los adipocitos, con la consecuente liberación de ácidos grasos libres, que se convierten a triglicéridos en el hígado, y al unirse a la lipoproteína a través de la transferencia microsomal de triglicéridos, impiden su degradación. Por otro lado, la resistencia hepática a la insulina aumenta la secreción de apoB <sup>23</sup>.

También aumenta la producción de apoCIII, una apoproteína pequeña que aumenta la concentración de VLDL al impedir la acción de la lipasa lipoproteica e inhibir la captura de lipoproteínas a través de la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP) <sup>24</sup>.

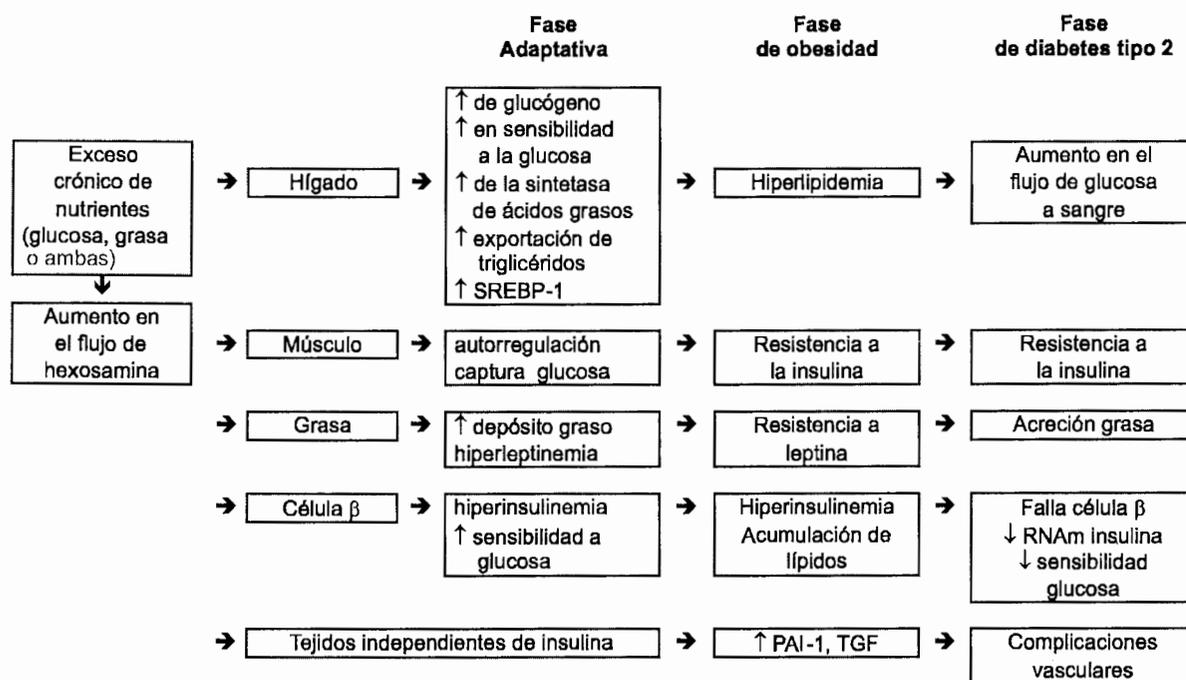


Figura 1. Efectos de las hexosaminas sobre la disposición de nutrientes y su papel en la diabetes (modificado de 21)

La lipasa lipoproteica es la enzima responsable de la conversión de triglicéridos transportados por las lipoproteínas, a ácidos grasos libres. Esta proteína se sintetiza primariamente por adipocitos y miocitos, pero debe ser transferida al lado luminal de las células endoteliales capilares para interactuar con las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones). En la DM-2 se encuentra disminuida su producción y probablemente su transporte y asociación con las células endoteliales <sup>25</sup>.

La acción de la enzima lipasa hormono-sensible, encargada de la conversión de triglicéridos a ácidos grasos en el interior de los adipocitos y de su liberación, aumenta cuando existe resistencia a la insulina, ya que la insulina la fosforila para disminuir su acción <sup>26</sup>.

Estas modificaciones funcionales, producen las siguientes alteraciones en el metabolismo de lípidos:

1. Disminución de la depuración de quilomicrones después de la ingestión de grasas con aumento de la lipemia postprandial, especialmente en mujeres. Dado que los quilomicrones contienen una forma truncada de la apoB, denominada apoB48, que juega un papel importante en el proceso de aterogénesis, este tipo de hiperlipemia postprandial aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares. Por otro lado, cuando la hipertrigliceridemia postprandial, excede concentraciones de 1000 mg/dL se desarrollan xantomas eruptivos, lipemia retinalis y pancreatitis <sup>27</sup>.

2. Aumento en la producción de VLDL con mayor contenido de triglicéridos y menor síntesis de LDL debido a la reducción en la actividad de la lipasa lipoproteica y al aumento de apoC1, apoC3 y apoE <sup>28</sup>.

3. Aumento en las LDL pequeñas y densas que son oxidadas más fácilmente y no interactúan con el receptor para LDL, y que por lo tanto se asocian más fácilmente con proteoglicanos de la superficie celular, facilitando el desarrollo de aterosclerosis <sup>29</sup>.

4. Disminución de HDL, debido a un aumento en la concentración de VLDL con aceleración del intercambio de ésteres de colesterol. La substitución de colesterol por triglicéridos disminuye el tamaño de las lipoproteínas HDL y favorece la acción de las lipasas plasmáticas y hepática que aceleran su remoción <sup>30</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruning JC: Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997;88:561-572.
2. Gerich J: Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes? *Diabetes, Obesity and Metab* 1999;1:1-7.
3. Van Haeften T, Pimenta W, Mitrakou A, et al: Different factors regulate glucose tolerance and insulinemia in NGT and IGT subjects. *Diabetes* 1999;48(suppl 1):436-437.
4. Winder WW: Roles of adenosine monophosphate-activated protein kinase in skeletal muscle: fatty acid oxidation, glucose transport, and genes regulation. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2001;8:180-185.
5. Derave W, Ai H, Ihlemann J, et al: Dissociation of AMP-activated protein kinase activation and glucose transport in contracting slow-twitch muscle. *Diabetes* 2000;49:1281-1287.
6. Winder WW, Hardie DG: AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:1-10.
7. Fugii N, Hayashi T, Hirshman MF, et al: Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:1150-1155.
8. Chen ZP, McConnell GK, Michell BJ, et al: AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am J Physiol* 2000;279:1202-1206.
9. Goodyear LJ: AMP-activated protein kinase: A critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport? *Exerc Sport Sci Rev* 2000;28:113-116.
10. Musi N, Hayashi T, Fugii N, et al: AMP-activated protein kinase activity and glucose uptake in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 2001;280:577-684.
11. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW: Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol* 1999;87:1990-1995.
12. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, et al: Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000;88:2219-2226.
13. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR: Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 1991;266:4706-4712.
14. Crook ED, Daniels MC, Smith TM, et al: Regulation of insulin-stimulated glycogen synthase activity by overexpression of glucamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in rat-1 fibroblast. *Diabetes* 1993;42:1289-1296.
15. Robinson KA, Sens DA, Buse MG: Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscle. Study of mechanisms in muscle and in rat-1 fibroblasts overexpressing the human insulin receptor. *Diabetes* 1993;42:1333-1346.
16. Veerababu G, Tang J, Hoffman RT, et al: Overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in the liver of transgenic mice results in enhanced glycogen storage, hyperlipidemia, obesity, and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2000;49:2070-2078.
17. Tang J, Neidigh JL, Cooksey RC, et al: Transgenic mice with increased hexosamine flux specifically targeted to beta-cell exhibit hyperinsulinemia and peripheral insulin resistance. *Diabetes* 2000;49:1492-1499.

18. Daniels MC, Ciaraldi TP, Nikoulina S, et al: Glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase activity in cultured human skeletal muscle cells: relation to glucose disposal rate in control and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects and regulation by glucose and insulin. *J Clin Invest* 1996;97:1235-1241.
19. Considine RV, Cooksey RC, Williams LB, et al: Hexosamines regulate leptin production in human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3551-3556.
20. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al: Effect of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49:926-935.
21. McClain DA: Hexosamines as mediators of nutrient sensing: relevance to obesity, insulin resistance, and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2001;8:186-191.
22. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-980.
23. Goldberg IJ: Diabetic dyslipidemia: Causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-971.
24. Chen M, Breslow JL, Li W, Leff T: Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglycerides levels. *J Lipid Res* 1994;35:1918-1924.
25. Knutson VP: The release of lipoprotein lipase from 3T3-L1 adipocytes is regulated by microvessel endothelial cells in an insulin-dependent manner. *Endocrinology* 2000;141:693-701.
26. Stralfors P, Honnor RC: Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase. Correlation with lipolysis and cAMP-dependent protein kinase activity. *Eur J Biochem* 1989;182:379-385.
27. Howard BV: Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999;84:28-32.
28. Ginsberg HN: Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):27-30.
29. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al: Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (Hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-184.
30. Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al: Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999;103:907-914.

### **CURSO PRECONGRESO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Director:** Dr. Carlos A. Calderón Elvir  
**Coordinador:** Dr. Juan Carlos Duarte Valencia  
**Fecha:** 11, 12 y 13 de septiembre del 2002  
**Horario:** 8:00 a 13:00 horas  
**Lugar:** Acapulco, Guerrero

#### **Profesores nacionales**

Dr. José M. Ruano Aguilar  
 Dr. Pablo Lezama  
 Dr. Pedro Arenas  
 Dr. Roberto Rivera Luna  
 Dra. Rocío Cárdenas Cardós  
 Dr. Armando Martínez

#### **Profesores internacionales**

Dr. Judah Folkman  
 Dr. Prem Puri  
 Dra. Jay Grosfeld  
 Dr. Michael La Quaglia  
 Dr. Richard Andrassy