Con el aval:

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Guía clínica
para la atención del paciente con síndrome de Noonan

Autores

Dr. Atilano Carcavilla Urquí. Hospital Universitario La Paz, Madrid
Dra. Sofía Quinteiro González. Complejo Hospitalario Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria
Dra. Larisa Suárez Ortega. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Agradecemos a la Federación Española de Síndrome de Noonan y otras Rasopatías (FEDERAS)
su colaboración en la elaboración de esta guía

© 2021 del contenido: los autores

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

ISBN: 978-84-121337-5-2

Sumario

1. Introducción 4
2. Genética 5
3. Características clínicas. Diagnóstico 7
4. Diagnóstico diferencial 8
5. Manejo clínico por grupo de edad 9
   5.1. Neonatos y lactantes: 0 a 12 meses 9
   5.2. Infancia: 1 a 11 años 11
   5.3. Adolescencia: 11 a 18 años 13
6. Tratamiento con hormona de crecimiento 15
7. Información de interés para los padres 16
8. Bibliografía recomendada 18

1. Introducción

- El **síndrome de Noonan** es un trastorno genético de herencia autosómica dominante definido por rasgos craneofaciales muy característicos, talla baja, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar, la más frecuente, o miocardiopatía hipertrófica en el 20% de los pacientes) y otras manifestaciones, que cursa con gran variabilidad de expresión fenotípica [Figura 1].

- La **incidencia** oscila entre 1/1.000 y 1/2.500 recién nacidos vivos, y afecta por igual a ambos sexos y a todos los grupos étnicos.

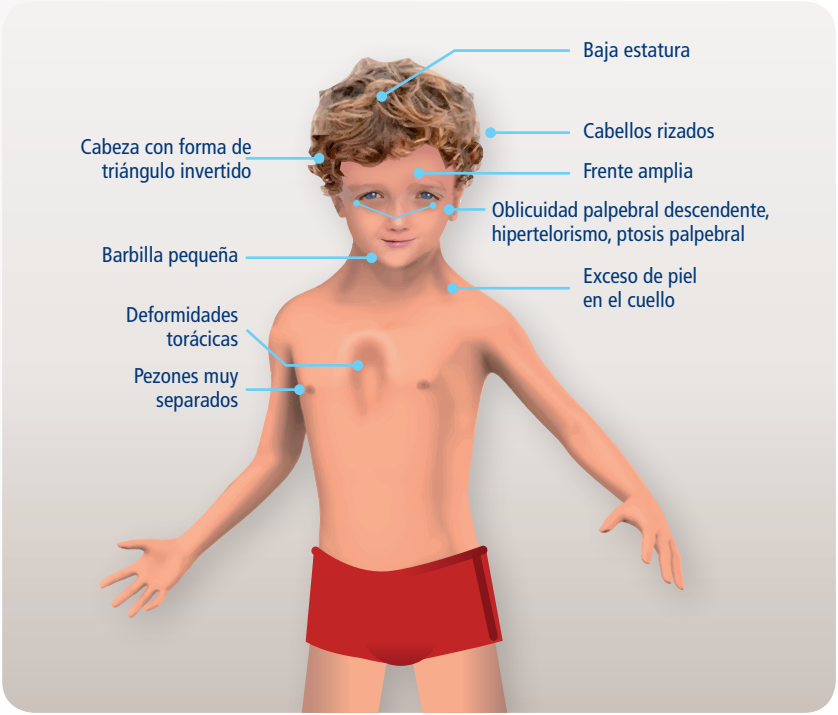


Figura 1. Características físicas del niño con el síndrome de Noonan.

2. Genética

- El síndrome de Noonan es una **enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable**. Se han descrito casos familiares, en los que los pacientes heredan el trastorno de uno de sus progenitores, y casos esporádicos o *de novo*, en los que ninguno de los progenitores padece la enfermedad.

- Cerca del 50% de los casos se deben a mutaciones en el gen *PTPN11*, que contiene la información para la síntesis de la proteína SHP2, implicada en la vía de las RAS-MAPkinasas. Posteriormente, se han identificado mutaciones en otros genes de la misma vía de señalización: *KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MAP2K1, SHOC2, NRAS, CBL, RIT1, RAS2A2* o *SOS2*, así como casos asociados a mutaciones en *LZTR1*, algunos de ellos con un patrón de herencia autosómica recesiva [Figura 2].

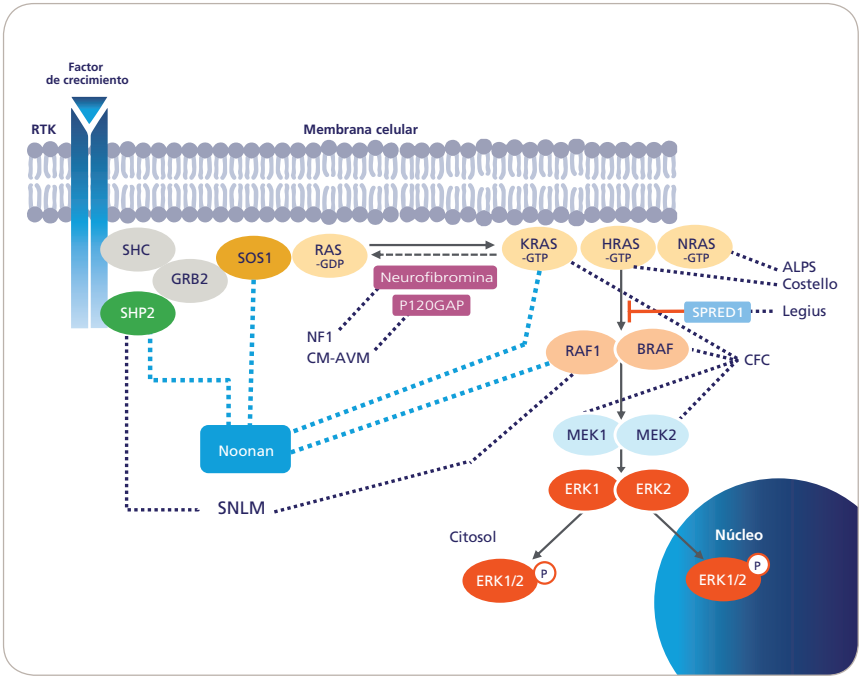


Figura 2. Vía de señalización RAS-MAPK. *RTK: receptor tirosín-kinasa; ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; CM-AVM (síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa; CFC: síndrome cardiofaciocutáneo; NF1: neurofibromatosis tipo 1; SNLM: síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD).*

- En la actualidad, con el descubrimiento de todos estos genes, se logra identificar la causa de casi un 75-80% de los pacientes con síndrome de Noonan.

- Hoy se sabe que otros trastornos genéticos con intenso solapamiento clínico con el síndrome de Noonan como el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente llamado LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo o el síndrome de Costello, así como la neurofibromatosis tipo 1, se deben a mutaciones en genes implicados en la vía de las RAS-MAPkinasas. Por este motivo, este grupo de trastornos se denominan colectivamente "rasopatías".

Es importante recordar que el diagnóstico del síndrome de Noonan es fundamentalmente clínico, por tanto, el diagnóstico no lo proporciona el estudio genético, sino la valoración por un médico experto.

Dado que un 20-25% de las personas con síndrome de Noonan no tienen una causa genética identificada, el estudio genético no puede descartar que una persona tenga el síndrome de Noonan, tan solo puede confirmarlo.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
PTPN11	• Rasgos craneofaciales típicos • Más frecuencia de talla baja • Estenosis pulmonar valvular • Tendencia a hematomas • Criptorquidia • Casos familiares
SOS1	• Manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas) • Baja frecuencia de discapacidad intelectual y talla baja (a menudo talla conservada)
RAF1	• Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal) • Máculas pigmentadas (manchas café con leche y lentigos)
KRAS	• Deterioro cognitivo y discapacidad intelectual • Alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
BRAF	• Deterioro cognitivo • Alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
CBL	• Mayor frecuencia de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y tumores sólidos • Baja frecuencia de talla baja, cardiopatía congénita o criptorquidia
RIT1	• Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal). LMMJ • Baja frecuencia de talla baja, afectación cutánea y discapacidad intelectual

3. Características clínicas. Diagnóstico

La dismorfología facial típica incluye rasgos peculiares como facies triangular, hipertelorismo, desviación hacia abajo de las fisuras palpebrales, ptosis palpebral, epicantus, y orejas de implantación baja.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE VAN DER BURGT

	Característica	Criterio mayor = A	Criterio menor = B
1	Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2	Cardiaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3	Talla*	< percentil p3	< percentil p10
4	Pared torácica	*Pectus carinatum/excavatum*	Tórax ancho
5	Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6	Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

Síndrome de Noonan: 1A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o 2 criterios menores (2B-6B); 1B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A-6A) o 3 criterios menores (2B-6B)

* Talla de acuerdo con las gráficas para la edad y el sexo

4. Diagnóstico diferencial

- En el diagnóstico diferencial se deben **considerar las otras rasopatías**, así como otros síndromes no relacionados con la vía RAS-MAPK como el síndrome de Aarskog, el síndrome de Turner o el síndrome de Baraitser-Winter y la familia de las actinopatías.

- En cuanto a las otras rasopatías, a pesar de que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, no se debe perder de vista que todas ellas presentan una frecuencia mucho menor que el síndrome de Noonan, con la única posible excepción de la neurofibromatosis tipo 1.

Las otras rasopatías deben incluirse en el diagnóstico diferencial del síndrome de Noonan, aunque son mucho menos frecuentes (con la excepción de la neurofibromatosis tipo 1).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS OTRAS RASOPATÍAS	
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD)	• Lentiginosis múltiple, más frecuencia de miocardiopatía hipertrófica y sordera neurosensorial, talla conservada
Síndrome cardiofaciocutáneo	• Rasgos faciales toscos, más frecuencia de anomalías ectodérmicas, anomalías del sistema nervioso central, epilepsia y discapacidad intelectual. Trastornos graves de la alimentación
Síndrome de Costello	• Más frecuencia de miocardiopatía hipertrófica. Taquicardia atrial multifocal. Tumores sólidos (15-20%) • Trastornos graves de la alimentación. Pliegues palmo-plantares profundos, lesiones verrucosas y papilomas múltiples
Síndrome de Noonan-*like* con cabello anágeno suelto	• Cabello anágeno suelto. Displasia válvula mitral, defectos septales • Conducta hiperactiva. Déficit de hormona de crecimiento (GH)
Neurofibromatosis tipo 1	• Manchas café con leche, nódulos de Lisch en iris, pecas axilares e inguinales, neurofibromas, gliomas del nervio óptico. Ocasionalmente, rasgos fenotípicos de síndrome de Noonan

5. Manejo clínico por grupo de edad

5.1. Neonatos y lactantes: 0 a 12 meses

NEONATOS Y LACTANTES	
Estudio genético	• Se recomienda que la sospecha diagnóstica y el estudio genético inicial sean orientados por un genetista clínico
Problemas de alimentación: escasa succión, dificultad para las tomas, vómitos repetidos, dificultad para la masticación y escasa ganancia ponderal	• Seguimiento cada 1-3 meses • Remitir a una consulta especializada para la evaluación de la alimentación y de la deglución si es necesario • Puede ser necesario derivar a logopedia
Evaluación cardiológica	• Al diagnóstico si no se ha hecho previamente • Seguimiento según indicación del especialista
Monitorización de crecimiento	• Monitorización del peso, talla y perímetro cefálico cada 3 meses • Usar curvas generales y específicas del síndrome de Noonan (con cautela, dado que no son genotipo-específicas)
Criptorquidia	• Seguir el protocolo de criptorquidia de la población general
Desarrollo psicomotor: es positivo transmitir a los padres que el retraso es con frecuencia consecuencia de la hipotonía y no siempre se asocia a trastornos del aprendizaje o discapacidad intelectual	• Vigilar hitos del desarrollo e hipotonía • Valorar remitir a neuropediatría para la valoración formal del desarrollo y atención temprana con terapia ocupacional y fisioterapia
Neurología: craneosinostosis, convulsiones, hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari	• Bajo umbral para la investigación de síntomas neurológicos

NEONATOS Y LACTANTES *(continuación)*	
Ecografía renal: un 10% de los pacientes puede presentar estenosis pieloureteral y/o hidronefrosis	• Derivar a nefrología si se detectan hallazgos
Cribado de coagulopatías/trastornos hematológicos	• Se recomienda su estudio ante una eventual intervención quirúrgica
Problemas de piel: algunos hallazgos cutáneos pueden ayudar a orientar el diagnóstico	• Evitar la sequedad cutánea y seguir las mismas medidas generales que para una dermatitis atópica • Seguimiento por dermatología si se precisa
Evaluación oftalmológica	• Al menos una vez en este periodo
Problemas auditivos: riesgo incrementado de sordera de transmisión o, más raramente, neurosensorial	• Remitir a otorrinolaringología para su valoración a partir del 6.º mes

La facies peculiar, asociada a dificultades de la alimentación y el fallo de medro, debe hacernos sospechar el síndrome de Noonan en el primer año de vida.

5.2. Infancia: 1 a 11 años

INFANCIA	
Problemas de alimentación: se suelen resolver a los 18 meses de vida	• Remitir a consulta especializada para la evaluación de la alimentación y de la deglución si precisa • Puede ser necesario derivar a logopedia
Evaluación cardiológica	• Actitud y seguimiento según el diagnóstico • Si ecocardiograma normal, anualmente hasta la edad de 3 años, a los 5 y a los 10 años
Crecimiento: un 50% de los pacientes presentan talla adulta normal sin necesidad de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH)	• Derivar a endocrinología pediátrica si no se ha hecho ya, si talla < p3 (para la población general) o enlentecimiento en la velocidad de crecimiento para valorar el tratamiento con rhGH
Valoración de la función tiroidea	• Función tiroidea cada 3-5 años a partir de los 5 años o si presenta bocio o síntomas de hipotiroidismo
Criptorquidia	• Seguir el protocolo de criptorquidia de la población general
Cribado de coagulopatía	• Al menos una vez en este periodo y antes de cualquier cirugía • Valoración por hematología
Neurología: convulsiones, hidrocefalia y/o malformación de Arnold-Chiari	• Vigilar la presencia de cefaleas o cualquier síntoma neurológico, con bajo umbral para la realización de resonancia magnética (RM) para la valoración orgánica
Trastornos del comportamiento	• Vigilar la adquisición del lenguaje (necesidad de logopedia) • Seguimiento de los trastornos del aprendizaje/déficit de atención (apoyo escolar)
Músculo-esquelético: deformidades del tórax, pie equino-varo, escoliosis	• Monitorizar la escoliosis anualmente (en especial si está en tratamiento con rhGH) • Si hipotonía, valorar remitir a fisioterapia

INFANCIA *(continuación)*	
Problemas de la piel: algunos hallazgos cutáneos pueden ayudar a orientar el diagnóstico	• Evitar la sequedad cutánea, medidas generales para la dermatitis atópica • Seguimiento por dermatología si es necesario
Problemas visuales	• Valoración por oftalmología al menos una vez en este periodo; actitud y seguimiento según el diagnóstico
Problemas auditivos: riesgo incrementado de sordera de transmisión o, más raramente, neurosensorial	• Revisión anual de la audición • Seguimiento estrecho y manejo enérgico de las otitis para prevenir pérdidas de audición • Valorar remitir a otorrinolaringología para la valoración de la audición, al menos en una ocasión en este periodo y en caso de alteraciones
Orodental: problemas de maloclusión dentaria, dentición anómala, problemas de esmalte	• Seguimiento anual
Ecografía renal	• Realizar en este periodo si no se ha hecho antes. Derivar a nefrología si se detectan hallazgos

Es importante la detección temprana del síndrome de Noonan, dado que el inicio en el periodo prepuberal y la larga duración de la terapia con rhGH mejoran el pronóstico de talla adulta.

5.2. Adolescencia: 11 a 18 años

ADOLESCENCIA	
Evaluación cardiológica	• Seguimiento por cardiología según el diagnóstico • Si el ecocardiograma es normal a la edad de 10 años, mantener el seguimiento cardiológico para el despistaje de la miocardiopatía hipertrófica
Valoración de la pubertad y crecimiento	• Se debe anticipar la probabilidad de una pubertad tardía y ofrecer apoyo y asesoramiento • Derivar a endocrinología pediátrica, si no se ha hecho ya, si talla < p3 (para la población general) o enlentecimiento en la velocidad de crecimiento, para valorar el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH)
Valoración de la función tiroidea	• Función tiroidea cada 3-5 años o si presenta bocio o síntomas de hipotiroidismo a partir de los 11 años y hasta la edad adulta
Trastornos neuropsicológicos y de comportamiento	• Manejo del estado anímico y de la ansiedad • Atención al rendimiento escolar, valorar las necesidades educativas especiales
Neurología: convulsiones, hidrocefalia y/o malformación de Arnold-Chiari	• Vigilar la presencia de cefaleas o cualquier síntoma neurológico, con bajo umbral para la realización de resonancia magnética (RM) para la valoración orgánica
Cribado de coagulopatía: mayor frecuencia de sangrado menstrual prolongado y/o intenso en relación con la disfunción plaquetaria	• Estudio de coagulación antes de cualquier intervención quirúrgica • Evitar el empleo de ácido acetilsalicílico (AAS) si se somete a intervención • Valoración por hematología
Músculo-esquelético	• Monitorizar la escoliosis anualmente (en especial si se mantiene tratamiento con rhGH)

ADOLESCENCIA *(continuación)*	
Problemas de la piel: algunos hallazgos cutáneos pueden ayudar a orientar el diagnóstico	• Evitar la sequedad cutánea, medidas generales para la dermatitis atópica • Seguimiento por dermatología si es necesario
Valoración oftalmológica	• Al menos una vez en este periodo
Orodental: problemas de maloclusión dentaria, dentición anómala, problemas de esmalte	• Seguimiento anual
Consejo genético	• Remitir para consejo genético y estudio si no se ha realizado ya
Ecografía renal	• Realizar en este periodo si no se ha hecho antes. Derivar a nefrología si se detectan hallazgos

El pediatra debe vigilar el inicio y las características del desarrollo puberal y evaluar la edad ósea.

Si se observa deterioro del crecimiento con caída por debajo del percentil 3, se debe derivar a las unidades especializadas en endocrinología pediátrica.

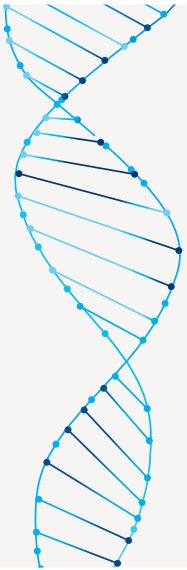
6. Tratamiento con hormona de crecimiento

- Recientemente, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** (AEMPS) ha aprobado la indicación de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para el tratamiento de niños con talla baja asociada al síndrome de Noonan.
- El inicio temprano (sobre todo en el periodo prepuberal) y la larga duración de la terapia con rhGH se asocian a un mejor resultado de talla adulta.
- Estos resultados enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y el inicio temprano de la terapia con rhGH para obtener resultados óptimos en la talla.
- A pesar de que la evidencia sobre eventos adversos debidos a la terapia con rhGH en pacientes con síndrome de Noonan es escasa, se recomienda una vigilancia cardiológica estrecha, sobre todo en los pacientes afectos de miocardiopatía hipertrófica.

Los criterios actualmente aprobados por el comité asesor para el tratamiento con hormona de crecimiento en niños son:

- Confirmación molecular del síndrome o, en su defecto, diagnóstico clínico mediante criterios de van der Burgt.
- Edad superior a 2 años.
- Talla menor a -2,5 DE para su edad y sexo para las gráficas de la población general.

El tratamiento sería indicado y supervisado por el pediatra endocrinólogo.



El seguimiento en las unidades especializadas es recomendable, sobre todo en pacientes con fenotipos atípicos, variantes infrecuentes, variantes en genes con pocos casos descritos o rasopatías distintas del síndrome de Noonan.

7. Información de interés para los padres

FEDERACIÓN ESPAÑOLA SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS (FEDERAS)

FEDERAS actúa como elemento vertebrador y dinamizador de los colectivos que tienen como fin la defensa de derechos y la mejora de vida de las personas afectadas por rasopatías en nuestro país, y pretende ser referente para los diferentes agentes, sanitarios, políticos, sociales y económicos.

Web: www.federas.es
Mail: hola@federas.es
Redes sociales: @federasopatias

ASOCIACIONES DE PACIENTES

ASOCIACIÓN CRECIENDO CON NOONAN (ZONA CENTRO)
Web: www.creciendoconnoonan.com
Mail: creciendoconnoonan@gmail.com
Tel.: 677 086 643 / 637 165 791
Redes sociales: @creciendoconnoonan

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN ANDALUCÍA
Mail: noonanandalucia@gmail.com
Tel.: 957 768 795 / 653 368 824
Redes sociales: @noonanandalucia

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN ARAGÓN
Mail: noonanaragon@gmail.com
Tel.: 637 404 511 / 635 407 564
Redes Sociales: @Asociacion-Sindrome-De-Noonan-Aragon

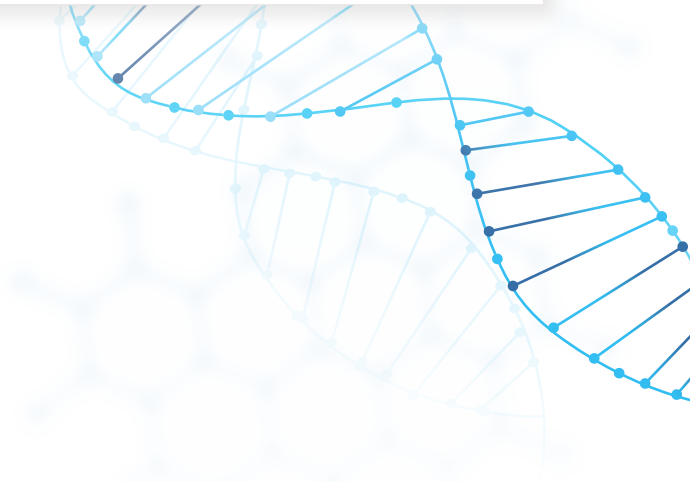
ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN ASTURIAS
Web: www.noonanasturias.com
Mail: noonanasturias@gmail.com
Tel.: 691 949 696
Redes sociales: @noonanasturias

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN CANTABRIA
Web: www.noonancantabria.es
Mail: asindromenoonancantabria@yahoo.es
Tel.: 942 820 664 / 649.02.47.40
Redes sociales:
@Síndrome-de-Noonan-Cantabria-Asociación

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN CATALUNYA
Mail: noonan.catalunya@gmail.com
Tel.: 625 228 609
Redes sociales: @Noonan.Catalunya

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN COMUNIDAD VALENCIANA
Web: www.noonanvalencia.org
Mail: info@noonanvalencia.org
Redes sociales: @noonancv

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE NOONAN ESPAÑA
Mail: noonanespana@gmail.com
Redes sociales: @noonanespanainfo



8. Bibliografía recomendada

Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. Asociación Española de Pediatría; 2010.

Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Ramón-Krauel M, Ezquieta Zubicaray B, Labarta Aizpún JI, Quinteiro González S, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020;11(1):23-39. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=584&idlangart=ES.

Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. Ann Pediatr. 2020;93(1):61.e1-61.e14. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301600?via%3Dihub.

Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. Horm Res Paediatr. 2015;83(3):167-76. doi: 10.1159/000371635. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25721697.

Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):803-818. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0371. Epub 2020 May 9. PMID: 32269181.

Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. Am J Dis Child.1968;116(4):373-80.

Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome. A Clinical Guideline. 2010. Disponible en: https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf.

Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. Acta Paediatr. 2005 Sep;94(9):1232-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02081.x. PMID: 16203673.

Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. Eur J Pediatr. 1988 Dec;148(3):220-7. doi: 10.1007/BF00441408. PMID: 3215198.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):333-42. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23312968.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):746-59. doi: 10.1542/peds.2009-3207. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876176.

Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. Endocr Rev. 2018 Oct 1;39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232. PMID: 29924299.

Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2001;29(4):465-8.

Van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007 Jan 14;2:4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4. PMID: 17222357.

Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018 Feb;25(1):67-73. doi: 10.1097/MED.0000000000000380. PMID: 29120925.

novo nordisk®