

descrito mutada previamente hacia a otro aminoácido, sugiriendo que P453R es una mutación funcional. Todos nuestros casos de R-T3 con mutación en *THRB* muestran herencia dominante. Existe gran variabilidad fenotípica intrafamiliar y la expresión clínica y bioquímica parece disminuir con la edad.

Conclusiones

Se identificaron mutaciones en *THRB* en un alto porcentaje de pacientes. Una misma mutación puede expresarse como resistencia hipofisaria o generalizada. La variabilidad fenotípica intrafamiliar y la existencia de pacientes sin alteraciones en *THRB* sugieren heterogeneidad genética, probablemente relacionada con defectos en coactivadores o correpresores nucleares de los receptores de T3.

O2/d2-011

MUTACIONES EN GENES DE LA ORGANIFICACIÓN TIROIDEA DEL YODO SUGIEREN COOPERACIÓN FUNCIONAL ENTRE TPO, DUOX2 Y DUOX2A2.

P.S. Ventura ⁽¹⁾, P. Ambrugger ⁽¹⁾, M. Clemente ⁽²⁾, M. Albisu ⁽²⁾, P. Cavarere ⁽³⁾, A. Mestre ⁽⁴⁾, I. Roca ⁽⁴⁾, L. Audí ⁽²⁾, A. Carrascosa ⁽²⁾, M. Polak ⁽³⁾, T. Visser ⁽¹⁾, J.C. Moreno ^(1,5)

⁽¹⁾ Dto. de Medicina Interna, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Dept. Pediatric Endocrinology, Enfants Malades Hospital, Paris, France. ⁽⁴⁾ Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽⁵⁾ Laboratorio de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario la Paz, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Los defectos de organificación del yodo (DOY) son hipotiroidismos hereditarios debidos a la alteración de los genes responsables de la yodación de la tiroglobulina. Los DOY totales (DOYT), con descarga de yodo >90% tras perclorato, se deben a mutaciones bialélicas en el gen de la tiroperoxidasa (TPO), o de la Oxidasa Dual 2 (DUOX2). Sin embargo, existen pacientes con hipotiroidismo intenso y DOYT en los que sólo se logran identificar mutaciones en uno sólo de los alelos de estos 2 genes candidatos. Recientemente se postula la existencia del "tiroxisoma", un complejo de todas las proteínas participantes en la yodación tiroidea que actuaría como una unidad funcional.

Objetivo

Investigar la base molecular de 6 pacientes con hipotiroidismo congénito con DOYT y una paciente con bocio con DOY parcial (DOYP).

Pacientes y Métodos

Amplificación por PCR y secuenciación directa

del cDNA completo de los genes *TPO*, *DUOX2* y *DUOX2A2* (factor de maduración de *DUOX2*), con estudio funcional *in vitro* de las mutaciones en los 2 últimos genes.

Resultados

En TPO se identificaron un total de 7 mutaciones en 7 pacientes afectados, 6 en heterocigosis y 1 en homocigosis. Cuatro son inéditas: dos mutaciones con cambio de sentido (R665W, C696S), una duplicación de 4 pares de bases (1184-1187dupGCCG) y un error de *splicing* (IVS16-1). Tres ya descritas: una delección de nucleótido (808fsX831), una inserción de un nucleótido en homocigosis (756fsX757), y una mutación sin sentido (N425S, en la paciente con bocio). Cuatro pacientes tienen defectos bialélicos de TPO que explican el fenotipo. El resto portan únicamente mutaciones monoalélicas de TPO junto a defectos monoalélicos patogénicos en *DUOX2* (K530X, con stop codón prematuro) y *DUOX2A2* (G294E, que disminuye la capacidad de generación de H₂O₂ al 50%).

Discusión

La mayoría de pacientes con DOYT presentan defectos bialélicos de TPO. En otros, el fenotipo requiere la búsqueda de defectos adicionales, ya sea en regiones promotoras o reguladoras de TPO o en otros genes implicados en yodación. La identificación de defectos patogénicos adicionales en *DUOX2*-*DUOX2A2* sugiere la posibilidad de que algunos hipotiroidismos por DOYT sigan una herencia digénica no-mendeliana y contribuyan a la expresión clínica del hipotiroidismo.

Diabetes

O2/d2-012

ACTIVACIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LEPTINA E INSULINA EN LOS RATONES *KNOC-KOUT* DE *IRS2* NO DIABÉTICOS

Barrios Sabador, V. Barrios Sabador ^(1,2), E. Burgos Ramos ^(1,2), A. González Rodríguez ⁽³⁾, S. Canelles Ortiz ^(1,2), A. Martínez Valverde ⁽³⁾, J. Argente Oliver ^(1,2)

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Servicio de Endocrinología, Madrid. ⁽²⁾ CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBERObn). ⁽³⁾ Instituto de Biomedicina Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid.

Introducción

La obesidad y la resistencia insulínica en la infancia, así como la diabetes tipo 2 en el adulto parecen estar relacionadas con la resistencia a la acción de la leptina e insulina. El uso de modelos experimentales y especialmente de animales *knockout* de *IRS2* permite explorar las dianas de señalización para ambas hormonas y su relación con alteraciones de la homeostasis glucídica y la aparición de diabetes.

Objetivos

Estudiar en ratones *knockout* IRS2 las vías de señalización hipotalámicas de leptina e insulina y su relación con la aparición de la diabetes.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 24 ratones de entre 10-12 semanas distribuidos en 3 grupos: controles (C), ratones IRS2 *knockout* diabéticos (D) (glucemia >600 mg/dl) y ratones IRS2 *knockout* no diabéticos (ND) (glucemia <200 mg/dl). Los ratones D se sacrificaron 24 horas después del incremento de la glucemia. Se homogeneizó la mitad del hipotálamo para analizar por *Western blot* la activación de JAK2, STAT3 y Akt, los niveles del receptor B de leptina (ObRb), SOCS3, IRS1 y FOXO1 y la asociación de la subunidad reguladora de la PI3K con IRS1 mediante inmunoprecipitación. La otra mitad se empleó para determinar los niveles hipotalámicos de ARN mensajero de neuropéptido Y y proopiomelanocortina por PCR en tiempo real. Finalmente, se analizaron las concentraciones séricas de leptina e insulina por ELISA.

Resultados

Las concentraciones de leptina e insulina están incrementadas en los ND, con respecto a los C y D ($p < 0,01$), así como la activación de JAK2 y STAT3 ($p < 0,05$), sin cambios en el ObRb. Los niveles de IRS1 están aumentados en los ND ($p < 0,05$), así como la activación de la PI3K ($p < 0,05$) y Akt ($p < 0,05$) con respecto a C y D. Existe un incremento de Foxo 1 que se correlaciona con un aumento del ARN mensajero del neuropéptido Y ($p < 0,05$) y una disminución del de proopiomelanocortina ($p < 0,05$) en D.

Conclusión

La activación de ambas vías y el patrón diferencial de los neuropéptidos hipotalámicos observados en no diabéticos sugieren que la manipulación farmacológica de estas dianas podría ser de interés para el tratamiento de la resistencia insulínica y la diabetes tipo 2.

O2/d2-013

COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ESTUDIO COMPARATIVO CON UN GRUPO CONTROL.

M.V. Velasco Manrique ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, J.M. Garagorri Otero ⁽²⁾, P. Velasco Martínez ⁽³⁾, L. Moreno Aznar ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Grupo GENUD, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Introducción

La insulina, por su efecto antilipolítico, podría predisponer a un acúmulo excesivo de grasa en los pacientes diabéticos, siendo especialmente vulnerable la etapa de la adolescencia. De hecho, hay estudios que demuestran una tendencia al sobrepeso en los adolescentes diabéticos.

Objetivos

Analizar la composición corporal de un grupo de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y buscar diferencias con un grupo control.

Material y Métodos

Se presenta una muestra de 50 pacientes afectados de diabetes tipo 1 (27 varones y 23 mujeres) con una edad media de $12,67 \pm 3,43$ años (5,02-18,22), el 60% de ellos púberes, y un tiempo de evolución de la enfermedad de $5,18 \pm 3,58$ años; y un grupo control de 50 sujetos sanos con la misma distribución por sexo y edad. Variables estudiadas: peso, talla, IMC, pliegues tricípital y subescapular (expresados en SDS) y %GC (porcentaje de grasa corporal) total y de la región abdominal obtenidos mediante antropometría (ecuación de predicción de Slaughter) y absorciometría dual de rayos X (DEXA). El estudio estadístico se ha realizado con el programa SPSS 15.0.

Resultados

Los pacientes diabéticos han experimentado un incremento significativo del IMC desde el diagnóstico de la enfermedad, más llamativo en el grupo de las mujeres ($-0,71 \pm 0,95$ vs $-0,09 \pm 0,93$; $p = 0,005$). Pliegue tricípital medio actual, %GC total y %GC abdominal han resultado significativamente mayores en mujeres que en varones ($0,84 \pm 1,20$ vs $0,13 \pm 0,72$; $29,12 \pm 5,68$ vs $21,64 \pm 5,47$; $24,82 \pm 7,52$ vs $18,10 \pm 6,17$; $p < 0,05$), diferencia que sólo se ha obtenido en el grupo de mayores de 12 años al desglosar por grupos de edad. En el estudio comparativo con el grupo control no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas: peso ($-0,30 \pm 0,73$ vs $0,04 \pm 1,02$), talla ($-0,16 \pm 0,92$ vs $0,22 \pm 1,02$), IMC ($-0,23 \pm 0,77$ vs $-0,08 \pm 0,96$), pliegue tricípital ($0,45 \pm 1,02$ vs $0,42 \pm 1,19$), %GC total ($25,15 \pm 6,54$ vs $25,08 \pm 6,67$) y %GC abdominal ($21,18 \pm 7,54$ vs $22,27 \pm 7,77$); $p > 0,05$ en todos los casos.

Conclusiones

1. La ganancia ponderal que han experimentado las mujeres diabéticas está relacionada con un acúmulo de masa grasa. 2. Nuestra muestra de pacientes diabéticos presenta una composición corporal que no difiere de la de la población sana del mismo rango de edad.

O2/d2-014

¿ES EL PULMÓN UN ÓRGANO DIANA EN LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA?

M. Martín Frías ⁽¹⁾, A. Lamas Ferreiro ⁽²⁾, E. Lara Orejas ⁽¹⁾, P. Ros Pérez ⁽¹⁾, M. Alonso Blanco ⁽¹⁾, R. Barrio Castellanos ⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁽¹⁾ Unidad de Diabetes Pediátrica. ⁽²⁾ Unidad de Neumología Pediátrica.

Introducción

Existen pocos estudios sobre función pulmonar (FP) en población pediátrica DM1 y los resultados de éstos son contradictorios.

Objetivos

Valorar la FP en niños y adolescentes con DM1.

Pacientes y Métodos

Estudio transversal en 100 pacientes DM1 (edad 13,35(11-15,35) años; 53% mujeres) sin antecedentes de patología pulmonar, alérgica, cardíaca, neuromuscular, del tejido conectivo, obesidad ni tabaquismo. Población control de 77 sujetos (edad 12,4 (10,6-14,3) años; 59,7% mujeres). Evaluamos la FP mediante: espirometría [capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC], pletismografía [capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), ratio RV/TLC, resistencia aérea (R0,5)], capacidad difusión pulmonar [difusión pulmonar de monóxido carbono (DLCO), volumen alveolar (VA), ratio DLCO/VA] e inflamación [óxido nítrico exhalado (NOe)]. Valores expresados en desviaciones estándar (SD-score), corregidos para sexo, talla y estadio puberal según Rosenthal, 1993 (patológico menor -1,64); NOe en valor absoluto. Analizamos también: duración de diabetes, control metabólico [HbA1c media año previo (vn5,3±0,31%)], dosis insulina (U/kg/día), presencia de complicaciones microvasculares, función hepática y metabolismo lipídico. Estudio estadístico realizado mediante pruebas χ^2 , Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y correlación Rho Spearman, con nivel de significación $p < 0,05$. Programa informático SPSS, versión 15.0.

Resultados

No evidenciamos diferencias en edad, sexo ni IMC entre ambas poblaciones. Duración de DM1: 6,17(2,75-8,98) años; HbA1c media 7,08(6,7-7,5)%. El 23% de pacientes DM1 y el 17% de controles eran impúberes. Ningún paciente presentaba complicaciones microvasculares. El 9% de pacientes DM1 tenían espirometría alterada, todos con descenso de FVC. El SD-score de R0.5 fue significativamente menor en DM1. Observamos una tendencia a valores inferiores de SD-score de FVC, FEV1, TLC, DLCO y VA en DM1; tendencia a valores absolutos superiores de NOe, todos ellos sin significación estadística. Entre la población DM1, no detectamos diferencias en FP en relación con la duración de

la enfermedad ni el grado de control metabólico. Encontramos una correlación negativa entre niveles de microalbuminuria y DLCO, R0.5 y FEV₁/FVC.

Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que el pulmón es un órgano diana de la DM1, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Es necesario un seguimiento de la FP en DM1 para establecer el grado de afectación, su evolución y significación clínica.

O2/d2-015

PESO AL NACIMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MONOGENICA POR MUTACIÓN EN HETEROZIGOSIS DE GLUCOKINASA

I. Rica Etxebarria, J. de Las Heras, R. Martínez, G. Pérez de Nanclares, L. Castaño, Grupo Español de Diabetes MODY

Endocrinología Pediátrica, Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, CIBERDEM, Hospital de Cruces. Bizkaia.

La insulina es un factor determinante del crecimiento fetal. El enzima "glucokinasa" (GCK) de la célula- β juega un papel esencial como regulador de la secreción insulínica en relación a la glucemia. Los pacientes afectados de diabetes monogénica por mutación en heterozigosis de GCK (MODY2) precisan de unos niveles discretamente elevados de glucemia para secretar insulina. Por ello, un ambiente intrauterino de normoglucemia en fetos afectados teóricamente conllevaría cierta disminución del peso al nacimiento (PN). Si la mutación se hereda de la madre y existe cierta hiperglucemia intrauterina, éste hecho quedaría contrarrestado y el PN sería normal.

Objetivos:

- Comparar el PN de pacientes MODY2 con el de sus hermanos sanos.
- Conocer si el PN de pacientes MODY2 varía en función de la herencia materna ó paterna de la enfermedad.

Pacientes y Métodos

Hemos calculado las SDS (para edad gestacional y sexo) del PN de 91 pacientes afectados de MODY2, según los datos de referencia del estudio español transversal de crecimiento (2009). Los pacientes forman parte del trabajo colaborativo multicéntrico español de diabetes MODY2. Hemos comparado el PN de los afectados con sus hermanos sanos, así como los dos subgrupos de enfermos en función de la procedencia materna ó paterna de la mutación.

Resultados

El PN de pacientes con MODY2, está discretamen-

te disminuido situándose en torno al percentil 25 para la población normal. Los pacientes tienen un peso inferior a sus hermanos sanos. El PN no varía en función de la procedencia materna ó paterna de la mutación (3.126 ± 666 vs 2.915 ± 516).

	Madres portadoras		Padres portadores	
	Hermanos sanos	Pacientes	Hermanos sanos	Pacientes
n	22	45	12	46
EG	38,7 \pm 2,7	39,3 \pm 2,3	39,8 \pm 1,7	39,3 \pm 2,5
PN gr.	3760 \pm 1103 *	3126 \pm 666 *	3408 \pm 366 *	2915 \pm 516 *
PN-SDS	1,37 \pm 2,07 *	-0,35 \pm 1,23 *	0,2 \pm 0,77 *	-0,77 \pm 1,17 *

Datos media \pm DE. (*) Significación estadística ($p < 0,05$); Test U de Mann-Whitney.

Conclusiones

El peso al nacimiento está disminuido en pacientes con MODY2. No existen diferencias en función de la procedencia de la mutación, hecho que refleja un control glucémico adecuado en las gestantes embarazadas con MODY2.

Metabolismo y nutrición

O2/d2-016

LA HIPERLEPTINEMIA DURANTE LA LACTANCIA DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE IGF-I Y DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN EL HIPOTÁLAMO.

M. Granado García, F. Díaz, E. Fuente Martín, C. García-Cáceres, J. Argente, J.A. Chowen.

Endocrinología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

El período perinatal es una etapa crítica en la que la alimentación tanto de la madre como de las crías puede tener consecuencias a largo plazo en los sistemas neuroendocrinos ocasionando alteraciones metabólicas; entre ellas: sobrepeso u obesidad. La glía hipotálamica es un importante regulador del metabolismo glucídico en el cerebro. Además, estudios recientes indican una función relevante de estas células en diferentes modelos de obesidad que cursan con hiperleptinemia, ya que se ha encontrado un aumento de la proteína ácida fibrilar de glía (GFAP) y un aumento de la expresión del receptor de la leptina en los astrocitos hipotálamicos.

Objetivo

Analizar el efecto de un tratamiento crónico con leptina sobre el metabolismo y la composición corporal de ratas Wistar lactantes y sus posibles efectos sobre la glía hipotálamica.

Material y Métodos

El tratamiento consistió en una inyección diaria de

leptina (3 μ g/g s.c) o vehículo (10 ml/kg s.c) durante los días dos y nueve de vida. En el día diez todos los animales fueron sacrificados extrayéndose el suero y el cerebro para su posterior análisis.

Resultados

En el momento del sacrificio el peso corporal de los animales tratados con leptina era menor que el de los animales controles ($p < 0,001$). Además, estos animales presentaron un aumento en los niveles séricos de leptina ($p < 0,05$) y niveles significativamente superiores de glucemia que los animales controles ($p < 0,05$), sin modificación en las concentraciones séricas de insulina. Así mismo, el peso del tejido adiposo subcutáneo y del cerebro de los animales inyectados con leptina era menor que el de los animales inyectados con vehículo ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). En el hipotálamo, el tratamiento con leptina incrementó los niveles de GFAP ($p < 0,05$), vimentina ($p < 0,001$) y del receptor de la leptina ($p < 0,05$), y disminuyó la expresión de dos factores importantes en el desarrollo cerebral: IGF-I y BDNF.

Conclusión

Un aumento en los niveles de leptina durante la lactancia induce alteraciones en los sistemas periféricos y centrales que podrían afectar al desarrollo hipotalámico y a la respuesta a las distintas señales metabólicas en la edad adulta.

O3/d3-017

LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A GHRELINA ACILADA O DESACILADA TIENE EFECTOS DIFERENCIALES SOBRE EL PESO CORPORAL Y REMODELACIÓN SINÁPTICA DEL HIPOTÁLAMO.

C. García Cáceres ^(1,2,3), E. Fuente-Martín ^(1,2,3), M. Granado ^(1,2,3), L.M. Frago ^(1,2,3), J. Argente ^(1,2,3), J.A. Chowen ^(1,3)

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Servicio de Endocrinología. ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid. Dto. de Pediatría. ⁽³⁾ CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

La ghrelina modula la homeostasis energética, en parte, debido a su capacidad de inducir cambios sinápticos en las neuronas hipotálamicas implicadas en el control metabólico. En este proceso participan los astrocitos hipotálamicos. Recientes estudios ponen de manifiesto que el porcentaje de acilación de la ghrelina es determinante en sus efectos metabólicos.

Objetivo

Analizar el efecto del aumento crónico de la ghrelina acilada y desacilada sobre los niveles séricos de