

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

Datos media ± 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 NEUROTRÓFICO 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 hipotalámica 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 hipotalámicos.

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 hipotalámica.

Material y Métodos

El tratamiento consistió en una inyección diaria de

leptina (3µg/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 hipotalámicas implicadas en el control metabólico. En este proceso participan los astrocitos hipotalámicos. 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

leptina, insulina, el peso y las proteínas hipotalámicas implicadas en la conectividad sináptica.

Material y Métodos

Se emplearon ratas macho adultas a las que se les implantó icv minibombas osmóticas que infundieron 5 µg/día de ghrelina acilada (Ga), ghrelina desacilada (Gd) o vehículo (C) durante 14 días.

	Control	Grelina Acilada	Grelina desacilada	ANOVA
GFAP	100±10,6	73,4±6,7*	79,9±20,2	p<0,05
Actina	100±2,6	63,8±5,7*	83,7±8,4	p<0,0001
Vimentina	100±9,3	93,5±14,2	233,6±52,9 [#]	p<0,003
Sinapsina I	100±2,0	93,2±5,4	15,5±8,8 [#]	p<0,0001
SNAP-25	100±7,8	188,5±30,9 [#]	68,7±10,1 [#]	p<0,002
Sintaxina	100±3,8	110,6±7,4	84,9±4,3	p>0,05
Sinaptotagmina	100 ±7,9	70,0±9,3 [#]	39,9±6,2 [#]	p<0,0001
PSD-95	100 ±10,3	239,5±33,1 [#]	102,7±10,9 [#]	p<0,0001

Resultados de *Western blotting* de los extractos hipotalámicos * p<0,05 vs control. # p<0,05 vs ghrelina acilada.

Resultados

Ambos tratamientos incrementaron los niveles de ghrelina total y disminuyeron los de insulina (p<0,002; p<0,008, respectivamente), no viéndose alterada la glucemia. La Ga aumentó el peso y los niveles séricos de leptina mientras que la Gd los disminuyó (ganancia de peso: C: 44,8±6,5, Ga: 64±5,1, Gd: 23,2±4,8 g; p<0,001; leptina: C: 5,2±0,5, Ga: 11,4±1,9, Gd: 2,7±0,8 ng/ml; p<0,001). Además, la ghrelina modificó las proteínas estructurales gliales y sinápticas de forma diferente en función de su acilación o desacilación (ver Tabla).

Conclusión

La capacidad de la ghrelina de inducir una ganancia de peso depende de su acilación, dado que la administración de Gd disminuyó el peso. La Ga y Gd tienen efectos diferenciales en la conectividad sináptica hipotalámica, lo que parece estar implicado en los cambios metabólicos encontrados.

O3/d3-018

UNA DIETA RICA EN SACAROSA MODIFICA EL METABOLISMO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE ANIMALES ADULTOS SOBREALIMENTADOS DURANTE LA LACTANCIA

E. Fuente Martín ^(1,2,3), C. García-Cáceres ^(1,2,3), M. Granado ^(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

Una sobrealimentación temprana, prenatal y/o neonatal, incrementa la propensión a sufrir alteraciones metabólicas en la edad adulta, lo que puede agravarse por la exposición a una dieta alta en grasas. Sin embargo, poco se sabe acerca del efecto de dietas ricas en hidratos de carbono.

Objetivo

Determinar si la disponibilidad de nutrientes durante la lactancia y una dieta rica en sacarosa en la etapa adulta influyen en el desarrollo de alteraciones metabólicas.

Material y Métodos

Se emplearon ratas Wistar macho mantenidas en camadas de 4 ó 12 crías/madre (CM) hasta el destete. Se alimentaron con una dieta normal de rata *ad libitum*. A los 50 días de edad, a la mitad de las ratas se les enriqueció el agua con una solución de sacarosa al 33%. Se realizó un control semanal de peso e ingesta hasta el sacrificio (65 días; n=6-8 crías/grupo), extrayéndose cerebro y suero para su procesamiento.

Resultados

Las ratas con mayor disponibilidad de nutrientes durante la lactancia presentan un peso significativamente incrementado en el momento del destete y del sacrificio, y tienen alterados los niveles séricos de distintas hormonas. Las ratas con dieta rica en sacarosa presentan un menor incremento de peso a pesar de ingerir más Kcal. Los niveles séricos de las hormonas metabólicas se ven afectados por la dieta, observándose un aumento de los niveles circulantes de leptina, aun teniendo menor peso corporal (ver Tabla).

Tabla 1. Datos en función del tamaño camada y dieta (Media±SEM)(*p<0,05 vs 12CM normodieta;#p<0,05 vs 4CM normodieta;+ANOVA p<0,05)

	12CM normodieta	12CM sacarosa	4CM normodieta	4CM sacarosa
Peso destete(gr)	34,2±0,9	30,7±0,4	51,4±3,5*	46,5±1,1*
Peso sacrificio(gr)	264,9±13,4	234,4±4,9	297,3±16,9*	284,6±6,0
Incremento peso(gr/día)	49,3±3,8	44,0±2,8	70,8±5,8*	59,1±5,1
Ingesta comida sólida(gr/día)	18,6±0,8	11,5±0,1*	19,7±1,2	11,1±1,1#
Kcal bebida/día dieta	0	29,1±0,7	0	34,0±2,0
Kcal.total/día dieta	51,8±2,2	62,4±1,1*	57,0±3,5	71,3±0,9*#
Insulina(ng/ml)	1,2±0,3	0,7±0,2	1,5±0,6	1,6±0,6
Leptina(ng/ml)	4,4±1,6+	5,5±0,7	4,8±0,5	10,3±2,4
Ghrelina total(pg/ml)	1523,8±226,0	1580,0±244,3	1324,1±306,5	1549,5±281,2
Adiponectina(ng/ml)	20,9±3,5	42,0±8,9	27,7±6,2	43,9±5,1
IGF-1 (ng/ml)	1337,0±96,8+	1072,5±53,9	1617,9±146,6	1425,5±117,4

Conclusiones

El ambiente perinatal condiciona el desarrollo de alteraciones metabólicas en la etapa adulta, viéndose modulado por la exposición a una dieta rica en sacarosa en la etapa adulta.

O3/d3-019

EFFECTO DE LA INGESTA DE GLUCOSA Y DE LA REDUCCIÓN PONDERAL EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VISFATINA Y VASPINA EN NIÑOS OBESOS

G.A. Martos Moreno ⁽¹⁾, A. Koerner ⁽²⁾, J. Kratzsch ⁽²⁾, V. Barrios ⁽¹⁾, W. Kiess ⁽²⁾, J. Argente ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Dto. Pediatría, CI-BERobn, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁽²⁾ Hospital de Niños y Adolescentes, Universidad de Leipzig, Alemania.

Introducción

Las adipoquinas visfatina y vaspina, junto con resistina, se proponen como nexo entre obesidad, inflamación y resistencia a insulina. Sus niveles séricos están influidos por el contenido y distribución de la grasa corporal, pero su importancia fisiopatológica en la obesidad infantil permanece insuficientemente caracterizada.

Objetivos

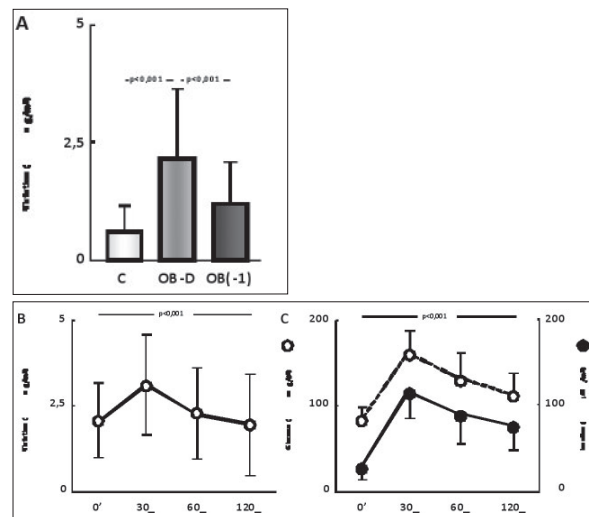
1. Comparar los niveles séricos de visfatina y vaspina entre niños obesos y controles 2. Analizar su variación en los pacientes obesos tras la ingesta de glucosa y tras reducción ponderal.

Metodología

47 niños obesos (OB, Tanner I, 39 niños y 8 niñas, IMC $4,17 \pm 1,74$ DE) fueron estudiados al diagnóstico (D) y, 30 de ellos, tras la reducción de su IMC en 1 DE (-1); comparándose con 16 controles (C, 8 niños y 8 niñas, IMC $0,56 \pm 1,14$ DE). Tras ayuno nocturno se determinaron los niveles séricos de visfatina y vaspina mediante ELISA (Adipogen®), así como de resistina mediante RIA (Linco®), IL-6 y TNF- α mediante ELISA ultrasensible (R&D®). En los pacientes obesos al diagnóstico se realizaron determinaciones a los 0, 30, 60 y 120 minutos en un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) (1,75 g/kg, máximo 75g).

Resultados

Los niños obesos presentaron niveles significativamente superiores de visfatina ($p < 0,001$) y similares niveles de vaspina que los controles, mientras que la reducción ponderal se asociaba con un descenso exclusivamente de visfatina ($p < 0,001$; Figura A). La ingesta de glucosa determinó un incremento inicial (a los 30 minutos) seguido de un descenso posterior de los niveles de visfatina ($p < 0,001$; Figura B) paralelos a los niveles de glucemia e insulinemia (Figura C), mientras los niveles de vaspina permanecían inalterados. Los niveles de visfatina se correlacionaban positivamente con el IMC ($p < 0,05$) y con los niveles de resistina ($p < 0,001$), pero no con el índice HOMA ni con los niveles de IL-6 o TNF- α .



Conclusión

Los cambios en los niveles séricos de visfatina, pero no de vaspina, tras la reducción ponderal y la ingesta de glucosa en niños obesos y su relación con la adipoquina proinflamatoria resistina, sugieren su eventual influencia como vínculo entre el contenido graso corporal, la inflamación y el metabolismo de los hidratos de carbono.

O3/d3-020

VALORACION DEL PERFIL DE RIESGO A OBESIDAD INFANTIL EN EL GEN FTO, EXPRESIÓN FENOTÍPICA

M. González-Carpio Serrano, P. Méndez, M.V. Serrano, G. Torres, M.T. García de Cáceres, T. Herrera, P. Sánchez-Giralt, R. Hernández, M. Rubio, L.M. Luenigo, M. Núñez, R. Rodríguez-López, Grupo OBEX.O

Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, ⁽³⁾ Unidad de Genética, Servicio de Inmunología y Genética.

Introducción

La variabilidad interindividual del gen FTO es esencial en la búsqueda de alelos de susceptibilidad a padecer obesidad. Corroboramos en nuestra serie de obesidad infantil (peso $> 3SD$) la asociación del SNP rs9939609 (T/A), con riesgos de 1,76 y 3,28 para individuos heterocigotos (T/A) y homocigotos (A/A) respectivamente. El análisis de otros SNPs seleccionados en FTO identifica el primer haplotipo de riesgo en población extremeña, la combinación rs1861868G/rs9939609A, que mostró un incremento del riesgo de 3,03 (IC 95%, 1,74 – 5,27) a padecer obesidad infantil en individuos portadores de la combinación en heterocigosis. Estudiamos en profundidad el fenotipo de pacientes y controles portadores en homocigosis del haplotipo de riesgo identificado en FTO, en nuestra serie. Analizamos otros dos SNPs en regiones contiguas a donde se localizan los cambios detallados previamente.

Pacientes y métodos

Tras genotipar los cambios rs1861868 (G/A) y rs9939609 (T/A) en 194 pacientes con obesidad infantil (>3 SD) y 289 individuos control, identificamos 18 individuos portadores homocigotos para el haplotipo de riesgo rs1861868G/rs9939609A. Recopilamos los datos disponibles como sexo, edad, glucosa, colesterol, triglicéridos, leucocitos, % linfocitos, % monocitos, % neutrófilos y transaminasas entre otros. Genotipamos los SNPs rs1477196 (G/A) y rs8044769 (C/T), situados entre el rs1861868 y el rs9939609, así como tras el rs9939609 respectivamente.

Resultados

La combinación rs1861868G/rs9939609A apareció en el 18,6% de los pacientes y 9,5% de los controles ($p < 0,005$). Sólo el 4,7% ($n=8$) de pacientes fueron homocigotos (rs1861868GG/rs9939609AA) frente al 3,3% ($n=10$) de los controles ($p > 0,005$); sin embargo el 88% de los pacientes eran hembras, frente al 20% de los controles ($p < 0,05$). Los pacientes mostraron una disminución del porcentaje de neutrófilos ($p > 0,05$) (edad media 6 años). Los controles (edad media 51 años) padecían alteraciones bioquímicas con cifras medias de glucosa 127,8, colesterol 209,22, triglicéridos 187,33, e hipertransaminasemia mantenida en 4 individuos varones. El análisis del haplotipo rs1861868/rs1477196/rs9939609/rs8044769, mostró claras diferencias en las prevalencias de las combinaciones G/A/A/T y G/A/A/C entre casos y controles ($p = 0,036$ y $p < 0,0001$ respectivamente).

Conclusiones

Nuestro estudio corrobora el extremo interés del gen FTO como gen de susceptibilidad a padecer obesidad infantil en nuestra población y augura su utilidad para categorizar los pacientes según sus fenotipos, pudiendo permitir el abordaje de la enfermedad de manera individualizada.

O3/d3-021

IDENTIFICACIÓN DE UN HAPLOTIPO DE RIESGO A OBESIDAD INFANTIL EN EL GEN FTO, CORRELACIÓN FENOTÍPICA

M. Núñez Estévez, P. Méndez, M. González-Carpio, G. Torres, M.V. Serrano, P. Sánchez-Giralt, T. Herrera, M. García de Cáceres, M. Rubio, R. Hernández, L.M. Luengo, R. Rodríguez-López, Grupo OBEX.O

Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil, Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ⁽¹⁾Consulta de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾Unidad de Genética. ⁽³⁾Consulta Nutrición. ⁽⁴⁾Centro de Salud Valdepasillas, Badajoz.

Introducción

La epidemiología genética es una disciplina fun-

damental en el abordaje de la obesidad, capaz de identificar nuevos loci que contengan genes cuyas variantes confieran susceptibilidad. El gen FTO se relaciona con el control hipotalámico de la saciedad y la hiperfagia. Se ha descrito la asociación del alelo A del rs9939609 con la aparición de obesidad y ciertas características clínicas, en otras poblaciones. Evaluamos la asociación de la variabilidad del gen FTO, en base a los SNPs con rs1861868 y rs9939609, con la predisposición heredada a padecer OM. Buscamos correlaciones de los perfiles genéticos identificados con el fenotipo de los pacientes analizados.

Pacientes y Métodos

Tras evaluar 270 casos de obesidad infantil (>3 SD) seleccionamos 194 por su fenotipo y la historia familiar referida; recopilamos 289 individuos control. Se genotiparon los cambios rs1861868 y rs9939609, comparando sus frecuencias genotípicas y haplotípicas en ambos grupos. Recopilamos datos sobre edad de aparición del sobrepeso (>3SD), glucosa, cintura, cadera, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, leucocitos, % linfocitos, % monocitos, % neutrófilos, TSH y T4.

Resultados

Se confirma la asociación del alelo A del SNP rs9939609 con obesidad severa instaurada en la infancia, en población española. Los individuos portadores del haplotipo rs1861868 G/rs9939609 A del gen FTO, mostraron un incremento de 3,03 (intervalo de confianza del 95%, 1,74 – 5,27) a padecer obesidad mórbida en nuestra población. La correlación genotipo-fenotipo reveló la disminución del porcentaje de neutrófilos en las tres combinaciones que incluían uno o ambos SNPs, con mayor una diferencia en los pacientes portadores al menos de un haplotipo rs1861868 A/rs9939609 T. Ajustado por la cifra de leucocitos, la diferencia se cifró en 0,07 veces menos (IC 95%, -0,13 a -0,01) que los individuos normales rs1861868 G/rs9939609 T.

Conclusión

Analizar las bases genéticas de la obesidad precisa una rigurosa selección de los casos. La asociación del SNP rs9939609 con obesidad, se confirma en población española. Identificamos en primer haplotipo de riesgo en el gen FTO (rs1861868 G/rs9939609A) capaz de explicar un porcentaje superior del riesgo heredado a desarrollar sobrepeso, sugiriendo la utilidad de ejercer las máximas medidas de prevención primaria en los niños portadores. El conocimiento de su relación con determinadas características clínicas, pretende individualizar la práctica clínica en cada caso.

O3/d3-022

EL RIESGO DE OBESIDAD ASOCIADO AL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESPAÑOLES, ESTÁ INFLUIDO POR LA INGESTA ENERGÉTICA.

C. Azcona San Julián⁽¹⁾, C. Ochoa Nieto⁽²⁾, A. Mollerres Villares⁽³⁾, T. Rendo-Urteaga⁽³⁾, M. Chueca Guendulain⁽⁴⁾, M. Oyarzábal Irigoyen⁽⁴⁾, M.A. Martínez-González⁽⁵⁾, A. Martínez Hernández⁽³⁾, A. Martí del Moral⁽³⁾, Grupo GENOI

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra. ⁽²⁾ Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra. ⁽³⁾ Dto. de Nutrición, Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Camino. ⁽⁵⁾ Dto. de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción

La variante rs9939609 del gen FTO (*fat mass and obesity-associated gene*) ha sido recientemente asociada con obesidad en estudios de barrido genómico. Analizamos este polimorfismo y su relación con la obesidad y la ingesta energética en un estudio de casos-control llevado a cabo en niños y adolescentes españoles.

Sujetos y Métodos

Se incluyen 249 sujetos (11,5 ± 2,6 años, 146 casos y 103 controles) reclutados en Departamentos de Pediatría y centros de atención primaria. La ingesta energética y gasto energético fueron valorados mediante cuestionarios validados. Los sujetos fueron genotipados para el rs9939609SNP del gen FTO mediante PCR a tiempo real (RT-PCR) seguida de discriminación alélica. La asociación entre el polimorfismo y la obesidad fue estudiada mediante regresión logística.

Resultados

El polimorfismo rs9939609 del gen FTO muestra una asociación estadísticamente significativa con la obesidad (OR=2,07, 95%IC=1,06-4,04, p=0,034). Esta asociación tiene mayor significación estadística en sujetos con una ingesta energética total mayor (OR=3,3, 95%IC=1,14-9,75, p=0,028). Tras realizar un ajuste para la edad, sexo, ingesta energética total y actividad física, los niños que consumen más de 37% de la energía en forma de grasa (OR=3,0, 95%IC=1,07-8,28, p=0,037) o menos de 5,6% de la grasa total de ácidos grasos poliinsaturados (OR=3,9, 95%IC=1,17-12,96, p=0,027) y que son portadores del alelo menor A del gen FTO, tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad que los no portadores.

O3/d3-023

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO, LAS ADIPOQUINAS Y LA INSULINO RESISTENCIA EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS.

A. Aguayo Calcena⁽¹⁾, A. Vela⁽¹⁾, J. de Las Heras⁽¹⁾, G. Grau⁽¹⁾, I. Rica⁽¹⁾, P. Jiménez⁽¹⁾, A. Palmero⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga⁽³⁾, J. Mújica⁽³⁾, M.A. Busturia⁽³⁾, L. Martínez⁽⁴⁾, C. Fernández⁽⁵⁾, E. Blarduni⁽⁶⁾, J. Núñez⁽⁷⁾, T. González⁽¹⁾, L. Castaño⁽²⁾, P. Martul⁽¹⁾, Grupo CIBERDEM.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica; ⁽²⁾ Unidad de Investigación; ⁽³⁾ Laboratorio de Hormonas; y ⁽⁴⁾ Epidemiología Clínica. Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁽⁵⁾ Hospital de Basurto. ⁽⁶⁾ Hospital de Zumárraga. ⁽⁷⁾ Hospital de Mendara. CIBERDEM, País Vasco.

Trabajo financiado parcialmente por Fundación Ikertu

Introducción

La resistencia insulínica constituye el sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico en la obesidad, pero además se han relacionado diferentes hormonas y adipocinas en favorecer o proteger frente a la aparición del mismo.

Objetivo

Determinar si existe correlación entre adipocinas y ghrelina con los componentes del síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Pacientes y Método

136 niños obesos (Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 2 SDS) de la consulta de diferentes hospitales del Servicio Vasco de Salud. Hemos valorado el síndrome metabólico (SM) según los criterios de la IDF más la glucemia en el minuto 120 de una OGTT. Hemos definido insulino-resistencia con índice HOMA-IR ≥ 3. Hemos determinado adiponectina, leptina y ghrelina por RIA y resistina por Elisa.

Resultados

Se estudiaron 133 niños, edad media de 10,28 ± 2,32 años; 56 % varones, 44% mujeres y 53% pre-puberales, 47% puberales sin diferencias del IMC por sexo y estadio puberal. El SM fue diagnosticado en 6 pacientes. Se determinó insulina-resistencia en el 32 %.

La *adiponectina* presenta correlación con: IMC (r: -0,262), perímetro de cintura (PC): (r: -0,193), tensión sistólica (TS): (r: -0,275), tensión diastólica (TD): (r: -0,186), HDL-c (r: 0,354), triglicéridos (r: -0,236), insulina (r: -0,262), HOMA-IR (r: -0,249). La *leptina* con el IMC (r: 0,476), PC (r: 0,374), triglicéridos (r: 0,224), insulina (r: 0,420), HOMA-IR (r: 0,391). La *ghrelina* con el IMC (r: -0,270), PC (r: -0,289), TS (r: -0,281), glucosa (r: -0,201), HDL-c (r: 0,219), triglicéridos (r: -0,205), insulina (r: -0,323),

HOMA-IR (r: -0,330), resistina (r: -0,225). La *resistina* con IMC (r: -0,214); El HOMA-IR se correlaciona con IMC (r: 0,373), PC (r: 0,377), Triglicéridos (r: 0,333), glucosa (r: 0,406), glucosa 120' (r: 0,244). El HOMA-IR se correlaciona con el IMC (r: 0,373), PC (r: 0,377) y triglicéridos (r: 0,333).

Todas las correlaciones con significación estadística ($P < 0,05$).

Conclusiones:

- 1) La adiponectina se correlaciona de forma negativa con los principales criterios del síndrome metabólico y con HOMA-IR.
- 2) El índice HOMA-IR se correlaciona de forma positiva con el perímetro de cintura resultando criterio fundamental del SM.
- 3) No encontramos correlación entre resistina y criterios del SM.

O3/d3-024

LIPOCALINA-2 Y ADIPOCYTE FATTY ACID-BINDING PROTEIN EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES. ESTUDIO LONGITUDINAL DE DOS AÑOS DE DURACIÓN.

R. Corripio Collado, J.M. González Clemente, J. Pérez Sánchez, R. Nosàs Cuervo, J. Vendrell Ortega, A. Caixàs Pedragós.

Endocrinología Pediátrica, Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí (UAB), Sabadell.

Introducción

Lipocalina-2 y *Adipocyte fatty acid-binding protein* (A-FABP) son adipocinas descritas recientemente, involucradas en el desarrollo de la obesidad y del síndrome metabólico (SM) en adultos. Lipocalina-2 no ha sido estudiada en niños obesos y apenas A-FABP.

Objetivo

Investigar en niños obesos prepuberales las concentraciones plasmáticas de lipocalina-2 y A-FABP en situación basal y a los dos años, en función de la pérdida de peso, y su correlación con los rasgos del SM.

Pacientes y Métodos

Estudiamos 73 niños obesos ($IMC > 2DS$ para edad y sexo según población española), prepuberales, de 6-10 años de edad (media $8,03 \pm 1,08$) y 47 controles con normopeso. Previo a iniciar nuestro programa de intervención en la obesidad, se evaluaron peso, talla, perímetro cintura, presión arterial, acantosis, y determinación en ayunas de lipocalina-2, A-FABP, glucosa, insulina, colesterol total y sus fracciones y triglicéridos. La intolerancia a la glucosa se evaluó con el test de tolerancia oral a la glucosa y la resistencia a la insulina por el método homeostático (HOMA). A los dos años se reevaluaron en los obesos las mismas variables del

inicio. Se consideró pérdida de peso si el z-IMC había descendido al menos 0,5 puntos. Se obtuvo consentimiento informado. Se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Lipocalina-2 y A-FABP plasmáticos estaban elevados en los niños obesos prepuberales respecto a los no obesos ($p < 0,001$) y A-FABP aumentaba progresivamente con el grado de obesidad ($p < 0,001$). A-FABP disminuyó sólo en los 31 pacientes que perdieron peso. Una reducción del 2% de IMC se asoció a una disminución de A-FABP del 29% ($p < 0,001$). Lipocalina-2 no se modificó a los dos años. El modelo lineal general mostró que lipocalina-2 no era distinta entre sexos y era diferente en casos y en controles (obesos $\beta = 21,91$ (IC95%: 8,93-34,9)). La prevalencia de SM, según 5 definiciones, era mayor en el tercer cuartil de lipocalina-2 ($p < 0,05$) (*odds ratio* = 2,96 (ICOR95% = 1,07-8,21), independientemente de HOMA e IMC. A-FABP se modificaba por sexo (varón $\beta = -5,77$ (IC 95%: -9,7;-1,84)) e IMC ($\beta = 2,7$ (IC 95%: 1,77-3,62)), pero no por ningún parámetro de síndrome metabólico.

Conclusiones:

- Lipocalina-2 y A-FABP séricas están elevadas en los niños obesos prepuberales.
- Lipocalina-2 predice la presencia de SM en el niño obeso independientemente de HOMA e IMC.
- A-FABP es un buen marcador de adiposidad, pero no de SM.

O4/d3-025

REGISTRO DE LA SEEP PARA EL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE PRADER-WILLI: ESTUDIO PRELIMINAR

S. Bernal Cerrato, G. Bueno, A. Feliu, M. Gil-Campos, A. Lechuga, M.J. Martínez-Sopena, R. Ruiz, A. Vela, G.A. Martos Moreno

Grupo de Trabajo de Obesidad de la SEEP

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad mórbida asociada a síndromes polimalformativos, con una prevalencia estimada de 1/8.000-1/30.000. Presenta una alta tasa de comorbilidades de etiología diversa, que varían a lo largo del desarrollo.

Objetivo

1. Justificar la necesidad de la creación de un registro nacional de niños y adolescentes afectados de SPW por el Grupo de Trabajo de Obesidad de la SEEP (GTOS).
2. Estimar los resultados esperables del desarrollo de dicho registro por medio del estudio preliminar de un grupo de pacientes estudiados por los componentes del GTOS.

Metodología

Se desarrollaron sendos modelos de historia clínica y exploración física orientados al SPW, integrados posteriormente en una base de datos electrónica. Se solicitó a cada miembro del GTOS la inclusión de los datos correspondientes a un mínimo de dos pacientes afectos de SPW, analizándose las características de 27 pacientes (53% niñas / 47% niños), con diagnóstico molecular confirmado de SPW (60% delección, 35% unidisomía materna).

Resultados

Los pacientes procedían mayoritariamente de asistencia especializada por hipotonía y alteraciones genitales. El 100% de los pacientes presentaron hipotonía neonatal y retraso psicomotor posterior, el 73% dificultades para la succión en el periodo neonatal y el 62% alteraciones genitales, siendo la criptorquidia la más frecuente. Durante los 6 primeros años, la afectación de la talla no fue significativa, mientras que sí se observó el progresivo incremento del IMC. La obesidad se asoció en un 36% de los pacientes a SAOS, mientras que las alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lípidos fueron aisladas. Un 75% de los pacientes recibieron tratamiento con rGH, iniciado a edades tempranas ($4,48 \pm 2,52$ años), retirándose en 2 pacientes por SAOS y en otros 2 por alteración del metabolismo de la glucosa.

Conclusión

El estudio conjunto de un número suficiente de pacientes afectos de SPW permitirá obtener información valiosa respecto a la evolución y comorbilidades de esta patología, que revertirán positivamente en una mejor atención a los pacientes afectos de la misma. Esto justifica la utilidad del desarrollo de un registro nacional de SPW por el GTOS.

Suprarrenales

O4/d3-026

ANÁLISIS DEL GEN *STAR* (*STEROIDOGENIC ACUTE REGULATORY PROTEIN*) EN PACIENTES CON DEFICIENCIA FAMILIAR DE GLUCOCORTICOIDES

M. Clemente León, L. Audí Parera, M. Gussinyé Canadell, N. Camats Tarruella, E. Vilaró Gordillo, A. Carrascosa Lezcano.

Servicio de Pediatría, Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

La deficiencia familiar de glucocorticoides (FGD) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que se manifiesta con deficiencia aislada de glucocorticoides. Inicialmente se describieron mutaciones en los genes *MC2R* (FGD tipo 1) y *MRAP* (FGD tipo 2), responsables de aproximadamente el

45% de los casos. Recientemente, a partir de estudios de ligamiento, se han descrito mutaciones en el gen *STAR* como causa de esta entidad, clasificada como FGD tipo 3 (5-10% de familias), presentando alguno de estos pacientes una disfunción testicular asociada.

En nuestra unidad 7 pacientes han sido diagnosticados de deficiencia aislada de glucocorticoides en los últimos 25 de años, en uno de ellos se detectó una mutación en homocigosis en *MC2R* y en los 6 restantes el estudio de *MC2R* y *MRAP* fue negativo.

Objetivo

Analizar el gen *STAR* en pacientes con deficiencia aislada de glucocorticoides primaria.

Pacientes y Métodos

6 pacientes (5 familias) diagnosticados de deficiencia aislada de glucocorticoides con estudio de *MC2R* y *MRAP* normales. Diagnóstico de deficiencia familiar de glucocorticoides en base a los siguientes criterios: 1) niveles de cortisol plasmático bajos ($< 5 \mu\text{g/dl}$) con ACTH elevada ($> 500 \text{ pg/ml}$), 2) diagnóstico durante los primeros 2 años de vida, 3) ausencia de otras enfermedades autoinmunes, 4) ecografía suprarrenal que descarte destrucción por proceso hemorrágico o infeccioso, 5) 17-OH-progesterona $< 200 \text{ ng/dL}$, y 6) ausencia de hipoaldosteronismo.

Resultados

En 2 hermanos se detectaron los siguientes cambios en heterocigosis compuesta: c.125_126insG (Thr44His fsX3) que predice un codón de parada a nivel del aminoácido 46; y el cambio c.661G>A (Gly221Ser). El padre presentó el primer cambio y la madre el segundo, ambos en heterocigosis. En el resto de pacientes no se detectó ningún cambio.

Caso 1: paciente con fenotipo femenino, cariotipo 46, XX. Actualmente tiene 32 años y presenta reglas regulares.

Caso 2: paciente con fenotipo masculino, cariotipo 46, XY. Actualmente tiene 28 años, valores de testosterona de 560 ng/dL con FSH 10 UI/L y LH 12.5 UI/L.

Los dos hermanos reciben tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.

Comentarios: mutaciones en el gen *STAR* pueden presentarse con el fenotipo de deficiencia familiar de glucocorticoides.

O4/d3-027

TRATAMIENTO TEMPRANO VERSUS TRATAMIENTO TARDÍO CON METFORMINA EN NIÑAS CON PUBARQUIA PRECOZ: RESULTADOS A 6 AÑOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO