

Conclusiones:

El método de HPLC comercial utilizado no es capaz de obtener una sensibilidad/especificidad adecuadas para detectar MIT y DIT. El diagnóstico de hiper-yodotirosinemia requiere un mayor rendimiento analítico, como el que actualmente ofrecen las nuevas técnicas de espectrometría de masas en tándem.

Suprarrenales

O2/d2-009

FRECUENCIA DE PORTADORES Y AFECTOS EN FAMILIAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA ¿ES SUPERIOR A LA ESPERADA?

B. Ezquieta Zubizaray, A. Tabernero, J.L. Santomé Collazo, A. Sánchez Muñoz, A. Simon Zárate, L. Galbis Martínez y Grupo de trabajo HSC de la SEEP.

Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Madrid.

Introducción:

La HSC por déficit de esteroide 21-hidroxilasa (21OHD), aunque es una enfermedad que limita la procreación de los individuos afectados, es una enfermedad no infrecuente, siendo en sus formas no clásicas la enfermedad recesiva más frecuente. La conversión génica y el efecto fundador en la creación y diseminación de nuevos alelos, respectivamente, contribuyen a explicar este fenómeno pero otros aspectos potenciales como una transmisión preferente de alelos mutados no han sido valorados con detalle.

Pacientes y Métodos:

Se seleccionaron 326 familias (1.430 individuos, 656 progenitores y 774 hijos/as) completamente genotipadas con segregación de alelos verificada, más de un hijo/a y al menos un caso afecto de HSC (forma clásica n=138; 322 individuos o no clásica n=188; 448 individuos). En 23 familias (104 individuos) el número de descendientes era superior a tres. El estudio molecular incluyó análisis directo CYP21A2 por PCR e hibridación específica de alelo, estudio de deleciones/conversiones/duplicaciones, secuenciación complementaria y análisis indirecto microsatélites. Test estadísticos: comparación de proporciones y chi-cuadrado.

Resultados:

Se observó una significativa ($p < 0,0001$) desviación del número de afectados y portadores que se esperaría para un patrón mendeliano: 441 afectados, 233 portadores y 100 no portadores (57%/30%/13%). Dado que las familias son seleccionadas por presentar un caso índice, se evitó el sesgo introducido eliminando del recuento un caso afecto por familia. La distri-

bución observada 115 (25%)/233 (52%)/100 (23%) se aproxima a la mendeliana esperada del 25/50/25 ($p=0,6713$). Cuando se examinaron separadamente las familias con formas clásicas (34/101/49) y no clásicas (77/131/52), las distribuciones 18% / 55% / 27% y 30% / 50% / 20%, respectivamente, fueron similares a la esperada ($p=0,31$ CL y $p=0,29$ NC). En las familias con número elevado de hijos ($n=23$, 104 individuos) se analizaron pedigríes completos ya que el efecto del caso índice queda diluido. La distribución obtenida 31%/51%/15% no arrojó diferencias ($p=0,42$), si bien la reducción de individuos analizados *per se* también contribuiría a una menor significación.

Conclusión:

La proporción de afectados y portadores en las familias con HSC-21OHD tanto clásicas como tardías es próxima a la esperada en la distribución mendeliana. Un mayor número de descendientes portadores de los alelos deficientes no parece contribuir a la probada transmisión preferente de algunos alelos 21OHD.

O2/d2-010

TRATAMIENTO PRECOZ CON METFORMINA (DE LOS 8 A LOS 12 AÑOS) EN NIÑAS CON PUBARQUIA PRECOZ PARA PREVENIR EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA ADOLESCENCIA: ESTUDIO ALEATORIZADO DURANTE 7 AÑOS.

L. Ibáñez Toda^(1,5), A. López-Bermejo⁽²⁾, M. Díaz^(1,5), M. Victoria Marcos^(3,5), F. de Zegher⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, ⁽²⁾ Endocrinología, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, ⁽³⁾ Endocrinología, Hospital de Terrassa, Terrassa, ⁽⁴⁾ Department of Woman & Child, Universidad de Lovaina, Bélgica, ⁽⁵⁾ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

Introducción:

Las niñas con historia de pubarquia precoz (PP), bajo peso al nacer y recuperación rápida de peso y talla postnatal tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico (SOP) en la adolescencia. En estas pacientes, hemos comparado los efectos del tratamiento precoz y prolongado con metformina con los del tratamiento tardío y de corta duración sobre el desarrollo de SOP en la adolescencia.

Diseño del Estudio:

Estudio aleatorizado y abierto de 7 años de duración, realizado en 38 niñas con bajo peso al nacer y PP. A la edad de 8 años, las pacientes fueron aleatorizadas en dos subgrupos: a) grupo de tratamiento precoz ($n=19$), en las que se administró metformina

durante 4 años y que permaneció sin tratamiento en los siguientes 3 años; b) grupo de tratamiento tardío (n=19), en las que no se realizó tratamiento durante los primeros 5 años, y que posteriormente recibió metformina durante 1 año, seguido de 1 año de evolución espontánea.

Variables Principales:

Ciclicidad menstrual, perfil endocrino-metabólico (fase folicular), talla, composición corporal (densitometría), cuantificación de grasa abdominal (subcutánea y visceral), y contenido de lípidos intrahepáticos (resonancia magnética).

Resultados:

A los 15 años de edad, la prevalencia de SOP (según criterios del NIH) fue 7 veces superior en las niñas tratadas tardíamente (SOP en 7 de 19) que en las pacientes que recibieron tratamiento precoz (SOP en 1 de 19). Además, las niñas que recibieron tratamiento precoz tenían una talla 4 cm superior (como promedio), menos grasa visceral e intrahepática y concentraciones séricas de proteína C-reactiva de alta sensibilidad más bajas -comparadas con las pacientes que recibieron un tratamiento tardío.

Conclusión:

En niñas con historia de bajo peso al nacer y PP, el tratamiento precoz con metformina (de los 8 a los 12 años) se asocia a una menor prevalencia de SOP en la adolescencia. La administración de metformina durante la pubertad podría tener la capacidad de reprogramar el metabolismo en este período crítico, determinando una talla superior, menor aposición de grasa visceral e intrahepática, y un estado menos pro-inflamatorio, lo que conllevaría un menor riesgo de desarrollar SOP en la adolescencia.

Gónadas

O2/d2-011

MUTACIONES EN EL GEN *MAMLD1* (*Cxorf6*) EN PACIENTES CON ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY

M. Fernández Cancio⁽¹⁾, L. Audí Parera⁽¹⁾, N. Camats Tarruella⁽¹⁾, P. Andaluz López⁽¹⁾, N. Toran Fuentes⁽¹⁾, J.P. López Sigüero⁽²⁾, J.A. Bermúdez de la Vega⁽³⁾, A. Blanco⁽⁴⁾, M.L. Granada Ybern⁽⁴⁾, M. Gussinyé Canyadell⁽¹⁾, M.A. Albisu Aparicio⁽¹⁾, D. Yeste Fernández⁽¹⁾, M. Clemente León⁽¹⁾, A. Carrascosa Lezcano⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona,

⁽²⁾ Hospital Infantil Carlos Haya. Málaga, ⁽³⁾ Hospital Infantil Virgen de la Macarena. Sevilla, ⁽⁴⁾ Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY pueden ser consecuencia de

mutaciones, en su mayoría inactivadoras, en alguno de los genes necesarios para la normal diferenciación y función del testículo y/o de la virilización genital.

Mutaciones en el gen *MAMLD1* (*Cxorf6*) fueron inicialmente descritas en pacientes con miopatía mio-tubular e hipospadias. Sin embargo, recientemente se han descrito mutaciones inactivadoras en pacientes que sólo presentan hipospadias. Este gen localizado en el cromosoma X se expresa en células de Leydig y Sertoli fetales durante el período crítico de diferenciación genital fetal masculina, modulando la secreción de T e interaccionando con *NR5A1* (*SF1*).

Hemos analizado la secuencia del gen *MAMLD1* en una serie de 68 pacientes (20 niñas y 48 niños) con ADS 46,XY, fenotipo genital variable (desde femenino hasta parcialmente virilizado) y en los que se había descartado la presencia de mutaciones en los genes *AR*, *SRD5A2* y *NR5A1*.

Se han detectado mutaciones no descritas en 3 de ellos (4,4% de la serie): 2 mutaciones se localizan a nivel del exón 3 [paciente 1: c.822C>A (p.His274Gln); paciente 2: c.1289C>A (p.Ala430Glu)] y 1 mutación silente a nivel del exón 5 [paciente 3: c.1971G>A (p.Ser657Ser)]. La paciente 1 presentó genitales externos femeninos, mientras que en los otros dos fueron ambiguos, asignándose sexo femenino a las pacientes 1 y 3. El test de estimulación con hCG mostró una respuesta normal de T, precursores y DHT en los pacientes 1 y 2, no habiéndose realizado en el paciente 3.

Además, en otros 7 pacientes (10,3%) se ha detectado la presencia de los polimorfismos (p.Pro286Ser y p.Asn589Ser) y en otro del polimorfismo (p.Val432Ala), polimorfismos que han sido descritos como posibles factores de riesgo para el hipospadias.

Los pacientes con ADS 46,XY pueden presentar mutaciones en el gen *MAMLD1* (*Cxorf6*). En total, 11 pacientes (16,2%) presentan algún cambio en la secuencia del gen *MAMLD1* que podría estar asociado con su fenotipo. Su efecto es dominante por estar localizado en el cromosoma X, de forma similar al efecto de las mutaciones en el gen *AR*.

O2/d2-012

HIPERKISSPEPTINEMIA EN SANGRE DE CORDÓN Y DIMORFISMO SEXUAL EN LA POBLACIÓN ADULTA.

J. Pita⁽¹⁾, I. Aragón⁽¹⁾, A. Rovira^(2,3), V. Barrios⁽⁴⁾, J. Argente⁽⁴⁾, L. Soriano Guillén^(1,3).

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica-

Fundación Jiménez Díaz. Madrid, ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología. Instituto de Investigación Biomédica-Fundación Jiménez Díaz. Madrid, ⁽³⁾ Laboratorio de Endocrinología. Instituto de Investigación Biomédica-Fundación Jiménez Díaz. Madrid, ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología. Laboratorio de Investigación. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

Introducción:

La kisspeptina, regulador primordial del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG), es el estimulador más potente de gonadotropinas conocido, asociándose las mutaciones de *KISS1* y *KISS1R* tanto a hipogonadismo hipogonadotropo como a pubertad precoz central.

La interacción kisspeptina/leptina podría establecer un nexo entre metabolismo y reproducción. Además, se sabe que la leptina presenta dimorfismo sexual en sangre de cordón y en adultos.

Hipótesis:

La kisspeptina podría participar en la regulación del eje HPG desde el nacimiento. También se relacionaría con la leptina desde el periodo neonatal, presentando, al igual que ésta, dimorfismo sexual tanto en sangre de cordón como en adultos.

Objetivo:

Analizar los niveles plasmáticos de kisspeptina, leptina y gonadotropinas en sangre de cordón y en adultos.

Sujetos y Métodos:

Se incluyeron 86 recién nacidos (RN) (44 de sexo masculino, 42 de sexo femenino) y 55 sujetos en estadio puberal Tanner V (29 hombres, 26 mujeres). En RN se determinó edad gestacional e índice ponderal. En los individuos adultos se recogieron los datos de edad cronológica e IMC. Los niveles plasmáticos de kisspeptina, gonadotropinas y leptina fueron analizados por RIA e inmunoensayo múltiple, respectivamente. Se construyó un modelo de regresión lineal multivariante analizando separadamente kisspeptina y LH como variables dependientes.

Resultados:

Los niveles de kisspeptina (pmol/l) fueron significativamente más elevados en RN que en adultos: 127,01 (113-141,02) vs. 2,70 (2,17-3,23). En RN no hubo diferencias debidas al sexo, mientras que en adultos presentó dimorfismo sexual: mujeres: 3,72 (2,95-4,49) vs. hombres: 1,77 (1,23-2,31). En el análisis multivariante se objetivó que los niveles de kisspeptina en adultos estaban influenciados positivamente por los valores sanguíneos de LH y, negativamente, por la edad cronológica. Por otro lado, no existía interacción significativa con leptina ni en RN ni en la población adulta.

Conclusiones:

Los altos niveles de kisspeptina junto con la ausencia de diferencias debidas al sexo sugieren que la fuente de producción de este péptido en los recién nacidos sea la placenta y diferente al de la población adulta. El dimorfismo sexual observado en la población adulta indica diferentes fuentes de síntesis y/o regulación entre hombres y mujeres.

O2/d2-013

FUNCIÓN OVÁRICA EN FIBROSIS QUÍSTICA.

D. Sánchez Garvín ⁽¹⁾, R. Corripio Collado ⁽¹⁾, J. Pérez Sánchez ⁽¹⁾, R. Nosàs Cuervo ⁽¹⁾, M. Bosque García ⁽²⁾, R. Baraibar Castelló.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica. Servicio de Medicina Pediátrica. Hospital de Sabadell.

Introducción:

La mayor supervivencia de los enfermos de fibrosis quística (FQ) permite valorar su capacidad reproductiva. En las mujeres son comunes la pubertad retrasada y la amenorrea.

Objetivo:

Evaluar la función ovárica de mujeres con FQ de nuestro centro.

Material y Métodos:

Estudio transversal en mujeres con FQ postpuberal (3 años post-menarquia) controladas en nuestro centro. Se recogen datos de menarquia y ciclo menstrual mediante encuesta telefónica. Se obtienen datos antropométricos y espirométricos por revisión del historial clínico. Se realiza una extracción sanguínea en cada fase del ciclo menstrual (3-5 días post-menstruación y a los 21 días). Se valoran parámetros bioquímicos: glicemia, insulinemia, HOMA y HbA1c y hormonales: estradiol folicular (E), FSH, LH, progesterona lútea (P), testosterona total (T), androstendiona (A4), DHEA-S, SHBG e índice de andrógenos libres (FAI). Expresión de los datos: media (rango).

Resultados:

Se estudian 8 de las 11 pacientes tributarias por edad. Edad 22,1 años (15-33). IMC 20.5 (18.3-23,6). Porcentaje de grasa corporal 26.4 (20,4-33%). Edad de la menarquia 13,2 años (11-15). Presentan menstruación cada 28.3 días (21-35), durante 5,1 días (1-7), con fases de oligo/amenorrea en 2 casos. Función pulmonar alterada en 3 casos (FEV1 <80%). Un caso presenta diabetes relacionada con FQ. Se detecta intolerancia a la glucosa en ayunas en 3 casos, con HOMA normal.

Comentarios:

- Ninguna de nuestras pacientes presentó pubertad retrasada.

Nº	E pg/ml	P ng/ml	FSH mU/ml	LH mU/ml	LH/FSH	T ng/ml	A4 ng/ml	DHEA-S mcg/ml	SHBG nmol/l	FAI	PRL ng/ml
1	46	15,57	5,85	8,26	1,4	0,2	2,1	1,09	91,94	0,7	37,57
2	71	31,06	9,14	6,99	0,7	<0,025	0,8	0,49	82,49	0,1	13,38
3	62	4,07	5,18	5,71	1,1	<0,025	0,5	0,05	46,4	0,18	12,26
4	30	12	7,56	4,89	0,6	0,28	3,9	2,1	46,23	2,1	25,21
5	104	0,08	5,1	3,12	0,6	<0,025	<0,3	0,11	18,4	0,47	11,21
6	46	0,87	8,75	10,72	1,2	0,39	3,2	3,13	59,21	2,28	34,03
7	28	12,36	4,75	4,27	0,9	0,24	2,1	1,64	18,14	4,5	26,11
8	21	0,23	4,54	4,78	1	0,14	1,5	1,45	21,16	2,3	10,56

- Presentan una función ovárica normal 5 de los 8 casos, sin relación con su función pulmonar.
- Anovulación en 3 casos: uno asociado con hiperandrogenismo (nº 6) compatible con síndrome de ovario poliquístico.

Metabolismo y nutrición

O2/d2-014

EL GEN FTO VINCULA LA DURACIÓN DEL SUEÑO NOCTURNO CON EL RIESGO DE OBESIDAD INFANTIL.

A. Prats Puig ⁽¹⁾, P. Grau Cabrera ⁽¹⁾, F. de Zegher ⁽²⁾, L. Ibáñez Toda ⁽³⁾, J. Bassols Casadevall ⁽⁴⁾, A. López Bermejo ⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Fundació Salut Empordà. L'Escala, Girona ⁽²⁾ Universidad de Leuven. Bélgica, ⁽³⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, ⁽⁴⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona.

Introducción:

Es conocido que una menor duración del sueño nocturno predispone a la obesidad infantil, pero los mecanismos implicados en esta asociación son desconocidos. El gen *fat mass and obesity-associated (FTO)* regula la ingesta alimentaria. El alelo T del polimorfismo común rs9939609 del gen *FTO* se asocia a un menor índice de masa corporal (IMC).

Objetivo:

Nuestra hipótesis es que el gen *FTO* puede mediar la asociación entre la duración del sueño nocturno y el peso corporal en niños de edad escolar.

Diseño y Población:

Se estudiaron 277 niños caucásicos prepuberales sanos (138 niños y 139 niñas; edad 7.2 ± 0.1 años). Se midió el IMC, las horas del sueño nocturno (cuestionario auto-administrado) y el genotipo rs9939609 del gen *FTO* (discriminación alélica mediante tecnología Taqman). La asociación entre la duración del sueño nocturno y el peso corporal se analizó en función del genotipo para el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*.

Resultados:

Una menor duración de sueño nocturno se asoció a un mayor IMC y a concentraciones más ba-

jas de adiponectina de alto peso molecular (APM; $p < 0.05$ para ambos; ajustado por edad y sexo). Se observó una interacción significativa ($p < 0.05$) del polimorfismo rs9939609 del *FTO*: en niños homocigotos TT (n=95), se observaron asociaciones significativas entre la duración del sueño nocturno y el IMC ($p = 0.005$), la adiponectina de APM ($p = 0.03$) y el grosor de la íntima media de la carótida (GIMC; $p = 0.009$), como marcador de riesgo cardiovascular. Estas asociaciones eran inexistentes en niños heterocigotos AT (n=127) y en homocigotos AA (n=52). En análisis de regresión múltiple en homocigotos TT, tanto el IMC como el GIMC fueron explicados por las horas de sueño independientemente de la edad, el sexo, la calidad de la alimentación y la presencia o ausencia de obesidad parental [($\beta = -0.313$, $p = 0.003$, $R^2 = 0.087$) y ($\beta = 0.430$, $p = 0.004$, $R^2 = 0.05$), respectivamente].

Conclusiones:

En niños sanos de edad escolar, el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* modifica la relación entre la duración del sueño nocturno y el peso corporal. Estos resultados sugieren que el gen *FTO* podría ser un mecanismo a través del cual la duración del sueño nocturno condiciona el riesgo de obesidad infantil.

O2/d2-015

EFECTO DE LA CARGA GLUCÉMICA EN EL DESARROLLO DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES EN UN MODELO MURINO DE RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

M. Ramon Krauel ⁽¹⁾, T. Pentinat Pelegrín, J. Cebrià Romeo, R. Díaz Naderi, J.C. Jiménez-Chillaron.

Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Introducción:

El bajo peso al nacer se relaciona con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes en la vida adulta.

Hipótesis:

Dietas de baja carga glucémica, diseñadas para disminuir la hiperglucemia postprandrial, pueden ser una herramienta segura y efectiva para prevenir este fenotipo en niños con retraso del crecimiento intrauterino (RCI).

Objetivos:

Modular el fenotipo diabético de ratones con RCI utilizando una dieta de baja carga glucémica.

Material y Métodos:

Utilizamos un modelo murino de RCI que desarrolla intolerancia a la glucosa y diabetes al alcanzar la vida adulta. Después del período de lactancia, alimentaremos los ratones RCI y control con una dieta estándar (E) o con una dieta de baja carga glucémica (B).