

# XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

## CRECIMIENTO

### 1 GENOTIPADO DEL GEN GH1 EN POBLACIONES CON RETRASO CRÓNICO DE CRECIMIENTO

A. Carrascosa Lezcano, C. Esteban Redondo, L. Audí Parera, M. Fernández Cancio, P. Andaluz López y D. Yeste Fernández  
Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Valle de Hebrón. Barcelona. Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

**Antecedentes.** Para establecer las bases moleculares del déficit aislado idiopático de GH es necesario conocer la secuencia completa del gen GH1. Este gen comporta una alta densidad de polimorfismos (SNP). Para poder analizar el diagnóstico en pacientes ha sido necesario establecer el mapa completo de SNPs en una población adulta control de talla normal (-2 a + 2 SDS) (Esteban 2007).

**Pacientes y método.** Se ha estudiado una población de 683 pacientes índice con retraso crónico de crecimiento, entre los cuales 303 tenían el antecedente de retraso intrauterino de crecimiento. Se ha secuenciado el gen GH1 y se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs de la población control, detectándose además otros cambios distintos de los SNPs.

**Resultados.** 81 pacientes índice (11,8% de la población de pacientes) presentan, en heterocigosis, cambios distintos de los 25 SNPs, susceptibles de asociarse con el fenotipo. El total de cambios puntuales o múltiples detectados asciende a 53, localizándose 20 de ellos (38%) en las regiones promotora y 5'UTR (4 de ellos implican más de 5 nucleótidos y se localizan en regiones de respuesta a factores de transcripción como VDR y ácido retinoico), 24 (45%) se localizan en intrones y 9 (17%) en exones. De los 9 cambios en regiones codificantes, 7 (13,2% de los cambios) predicen un cambio de aminoácido y están presentes en un total de 9 pacientes (1,3% del total de pacientes). Se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs presentes en la población control detectándose otros cambios en la secuencia distintos de los SNPs.

**Conclusiones.** Las bases moleculares de los estados de deficiencia de GH durante la infancia comportan la implicación del gen GH1 en un 11,8% de los casos. La región promotora puede contribuir provocando disminución de la cantidad de proteína producida, mientras que algunos cambios intrónicos contribuyen a un procesamiento anómalo del mRNA y los cambios de aminoácido predicen la producción de proteínas con actividad biológica disminuida. El diagnóstico molecular deberá además analizar el genotipo para los 25 SNPs por su asociación con la talla en la población control.

### 2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DELECCIONES/DUPLICACIONES DE PAR1 EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI) MEDIANTE MLPA

S. Benito Sanz, LF. Magano, D. Gorbenco del Blanco, P. Lapunzina, R. Gracia, J. Argente y K.E. Heath

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Correo electrónico: sara\_bsanz@yahoo.es

**Introducción.** Los pacientes con talla baja idiopática (TBI) representan un grupo heterogéneo que cursan con talla baja de causa desconocida. Se han encontrado mutaciones en el gen *SHOX* en una proporción variable (2-22%) de los casos diagnosticados con TBI. El gen *SHOX* está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales. Estudios recientes en nuestro laboratorio han identificado la presencia de un nuevo tipo de deleciones de la PAR1, localizadas en el flanco distal 3' del gen *SHOX* en pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) (Benito-Sanz et al, 2005). Dichas deleciones representan la causa más frecuente de DLW (38%) en la población española (Benito-Sanz et al, 2006).

**Objetivos.** Investigar la incidencia de deleciones de PAR1, en el flanco distal 3' del gen *SHOX*, en una cohorte de pacientes con TBI.

**Pacientes y métodos.** Mediante la técnica MLPA ("Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification", MRC-Holland) hemos investigado la distribución y frecuencia de deleciones y duplicaciones a lo largo de PAR1 en un total de 93 pacientes con TBI, en los que no se detectó ninguna deleción o mutación del gen *SHOX* mediante el análisis de microsatélites y SNPs, dHPLC y secuenciación.

**Resultados.** Hemos identificado alteraciones a lo largo de PAR1 en 25/93 índices con TBI (26,9%), de los cuales 17 (18,3%) presentaron una deleción en PAR1 en el flanco distal 3' del gen *SHOX* (ver tabla). \*Verificación necesaria mediante un método alternativo.

Gen/Región	Sonda MLPA	Tipo de mutación	Frecuencia
<i>SHOX</i> exón 2*	I6220	Deleción	1 (1,1%)
<i>SHOX</i> exón 4*	I1331	Deleción	1 (1,1%)
<i>SHOX</i> exón 6b*	I0709	Deleción	1 (1,1%)
Xp22.32-PAR1*	I5097	Deleción	3 (3,2%)
Xp22.32-PAR1	I5099, I5100, I5101	Deleción	2 (2,1%)
Xp22.32-PAR1	I5101	Deleción	14 (15%)
Xp22.32-PAR1	I5101	Deleción	1 (1,1%)
	I5102, I5103	Duplicación	
OA1*	2975-L2406	Deleción	2 (2,1%)

**Conclusiones.** 1) En nuestra cohorte, el 26,9% de pacientes con TBI presentan delecciones o duplicaciones de PAR1. 2) El 18,3% de los índices con TBI presentan una delección en el flanco 3' del gen *SHOX*, donde se encuentra localizado un elemento regulador de la transcripción ("enhancer") del mismo. 3) En aquellos individuos que presentan una única sonda delecionada es necesario excluir la presencia de polimorfismos en las secuencias de hibridación de la sonda. 4) La técnica MLPA representa un método rápido, económico y fiable para el análisis del gen *SHOX* y de PAR1 en muestras individuales de pacientes con TBI.

### 3

#### DIVERSIDAD FENOTÍPICA EN ALGUNAS MUTACIONES PTPN11. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES NOONAN, LEOPARD Y WATSON

B. Ezquieta Zubizaray, M. Pinto, E. Guillen Navarro, Sanchez Pozo, P. Lapunzina, M. Zapico, M. Alonso, J. Pozo, A. Santana, E. Castillo, C. Luzuriaga, J. Cueto, R. Yturriaga y R. Muñoz-Pacheco

Hospital Universitario Infantil Gregorio Marañón Madrid. Hospital Severo Ochoa Madrid. Hospital V Arrixaca Murcia. Hospital 12 Octubre Madrid. Hospital la Paz Madrid. Hospital Universitario Alicante. Hospital Ramón y Cajal Madrid. Hospital Niño Jesús Madrid. Hospital M Insular Las Palmas. Hospital C Haya Málaga. Hospital Tarrasa. Hospital Marques Valdecilla. Laboratorio Diagnóstico Molecular Bioquímica. Madrid. Correo electrónico: bezquieta.hgugm@salud.madrid.org

**Objetivo.** Estudio molecular de PTPN11 en pacientes y familiares con S. Noonan (SN) y otros síndromes asociados, Leopard (SL) y Watson (SN+neurofibromatosis).

**Pacientes y métodos.** 74 casos índice y 21 familiares (padres y hermanos de 72 familias) procedentes de Hospitales del ámbito nacional, Servicios solicitantes: Dismorfólogos/Genetistas (G), Pediatras/Endoc Pediatras (P) y Cardiólogos (C). Secuenciación directa de PTPN11 en tres niveles: A, ex 3-7-8-13; B, ex 2-4-12; y C, resto ex.

Mutación	Pac	Fam/ Esp	Fenotipo esperado*	Servicio (G, P, C)	Fenotipo expresado
N308D	7	3/4	Noonan	G, P, C	Noonan
M504V	3	1/2	Noonan	G (2), P	Noonan
F285C, F285L, F285S	3	1/2	Noonan	G, P (2)	Noonan
G60A	1	E?	Noonan	G	Noonan
D61G	1	E?	Noonan	G	Noonan
F71L	1	E?	Noonan	P	Noonan
T73I	1	E?	Noonan	P	Noonan
Q79R	1	F	Noonan	G	Noonan
Y62D	1	E?	Noonan	P	Noonan
E139D	1	E?	Noonan	G	Noonan
Q256R	1	E?	Noonan	G	Noonan
P491T	1	E?	Noonan	P	Noonan
Y279C	1	F	Noonan	G	Leopard
T468M	1	E	Leopard	P	Noonan
T468M**	1	F	Leopard	C	Watson

\*Según Human Genome Mutation Database (HGMD) actualizado Dic 2006;

\*\*Dos hermanos y padre afectos.

**Conclusiones.** 1) El estudio aplicado tiene buen rendimiento diagnóstico, similar al descrito en otras series amplias de poblaciones (30-50%, Tartaglia et al (2006) Am J Hum Genet). 2) Se ha detectado que el % de caracterización es muy variable (100%-10%) en función del centro y/o tipo de especialista solicitante, e incluso de la progresión temporal de solicitudes. De cualquier manera debe tenerse presente que otros genes autonómicos, KRAS y SOS1, están abriendo el espectro del estudio a realizar en estos pacientes. 3) Distintos fenotipos asociados a una misma mutación, T468M (típica de SL), que hemos encontrado en una forma esporádica de SN y también asociada a neurofibromatosis, en una forma familiar (dos hermanos y padre afectos).

Financiado por FIS Proyectos 030405 y 061179.

### 4

#### TALLA ADULTA EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) DETECTADO POR CRIBADO NEONATAL

Z. Galve Pradel, E. Mayayo, J. I. Labarta y A. Ferrández Longás  
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Zaragoza.

Correo electrónico: zenagalve@yahoo.es

**Objetivo.** Evaluar la Talla adulta y los posibles factores relacionados en los pacientes con HC detectado por cribado neonatal en el periodo 1979-1988.

**Pacientes y métodos.** 24 pacientes (19 mujeres y 5 varones) tratados desde los 15,8 ± 6,0 días. Etiología: agenesia: 15 casos ectopia: 9 casos. Parámetros analizados: a) Relativos a la severidad del HC: etiología, índice clínico (Letate et al), niveles de TSH y T4t al diagnóstico, maduración ósea inicial. b) Relativos al tratamiento: edad comienzo, dosis promedio de LT4, nivel promedio de T4t en el primer año, tiempo de normalización de TSH. c) Factores genético-ambientales: Talla diana, F. socioeconómico (E. Graffar). d) Relativos al crecimiento previo: Longitud /Talla (RN, 6 m. 1 a, 2 a, comienzo pubertad, menarquia), incremento de talla desde la pubertad y desde la menarquia, edad pico máximo velocidad de crecimiento. e) Relativos a la pubertad: edad comienzo, edad menarquia, años desde la telarquia a la menarquia. Los resultados se expresan en media ± DE y en SDS respecto a los controles del Centro "Andrea Prader" de Zaragoza.

**Resultados.** G. Total: talla adulta: 0,0 ± 1,0 SDS, talla diana: -0,7 ± 0,9 SDS (p = 0,0001), Mujeres: talla adulta: 162,8 ± 5,8 cm (0,0 ± 1,0 SDS). Talla diana: 158,1 ± 5,7 cm (-0,8 ± 1,0 SDS) (p = 0,001); varones: talla adulta: 175,2 ± 6,2 cm (-0,2 ± 0,8 SDS), talla diana: 171,5 ± 3,4 cm (-0,6 ± 0,4 SDS). La talla adulta se relaciona en el grupo total y en las mujeres con la talla diana (r: 0,57; p = 0,003 y r: 0,58; p = 0,008, respectivamente), con la talla del padre y de la madre y con la talla a los 2 años, al comienzo de la pubertad y en la menarquia. También se ha constatado relación con la severidad bioquímica inicial del HC.

**Conclusiones.** 1) La talla adulta de los pacientes con HC detectados por cribado neonatal es normal con respecto a la población de referencia y superior a la talla genética. 2) El crecimiento desde los 2 años de edad hasta su finalización esta sometido a la misma influencia genética que la población general.

## 5

### UNA NUEVA FORMA DE DÉFICIT DE CRECIMIENTO POSTNATAL POR MUTACIONES EN EL GEN *IGFALS*

A. Campos Barros, V. Barrios<sup>1</sup>, F. Díaz<sup>1</sup>, J. Pozo<sup>1</sup>, G.A. Martos<sup>1</sup>, C. Bezanilla<sup>2</sup>, M. Caimari<sup>3</sup>, R. Gracia<sup>2</sup>, K.E. Heath<sup>1</sup> y J. Argente<sup>1</sup>

Endocrinología. <sup>1</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca. Correo electrónico: acamposbarros@yahoo.es

**Introducción.** Los factores de crecimiento, IGF-I e IGF-II, circulan en el suero en forma de complejo ternario de 150KDa constituido por IGF-I/II-IGBP-3/5 y una glicoproteína transportadora de 85KDa, la subunidad ácido lábil (ALS). La síntesis de ALS, al igual que IGF-I e IGFBP3 es dependiente de GH. Se han descrito dos mutaciones diferentes en el gen codificante de ALS (*IGFALS*; 16p13.3) en dos pacientes con déficit de crecimiento postnatal y niveles circulantes bajos de IGF-I e IGFBP-3 sin deficiencia de GH, lo que indica que ALS desempeña una función relevante en la regulación de la biodisponibilidad de IGF-I/II durante el crecimiento postnatal.

**Pacientes y métodos.** Presentamos tres varones no relacionados, diagnosticados de talla baja idiopática con niveles circulantes significativamente disminuidos de IGF-I, IGFBP-3 y ALS, sin deficiencia de GH. Los datos más relevantes al diagnóstico se reflejan en la tabla adjunta.

*Estudios moleculares:* Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de los genes *GHR*, *IGFBP3* e *IGFALS* mediante dHPLC y secuenciación automática.

**Resultados.** No se encontraron mutaciones en *GHR* e *IGFBP3*. En *IGFALS* se identificaron dos mutaciones en homocigosis, no descritas previamente, en los tres casos índices estudiados: N276S (casos 1 y 2) y Q320X (caso 3). La mutación N276S afecta a un residuo filogenéticamente conservado, localizado en el dominio rico en leucinas de ALS. La mutación Q320X genera una proteína truncada que carece del extremo carboxiterminal. Los progenitores eran portadores heterocigotos de las mutaciones.

**Conclusiones.** 1) Las mutaciones recesivas N276S y Q320X del gen *IGFALS* disminuyen drásticamente los niveles séricos de ALS, provocando una marcada disminución de las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 debido a la reducción de complejos ternarios. 2) La existencia de mutaciones en el gen *IGFALS* debe considerarse una posible causa de déficit de crecimiento postnatal en pacientes con deficiencia de IGF-I e IGFBP3 sin déficit de GH.

## 6

### MUTACIONES EN EL EXÓN 4 DEL GEN *NPR2* NO CONTRIBUYEN AL RETRASO DE CRECIMIENTO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

L. Audí Parera, C. Esteban Redondo, A. Carrascosa Lezcano, M. Fernández Cancio, M. Clemente León y M. Gussinyé Canadell  
Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.  
Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

**Antecedentes.** El péptido natriurético tipo B (CNP-B, referencia 4882 del NCBI) es un importante regulador del cartílago de crecimiento que actúa a través del receptor guanilil ciclasa B para iniciar la cascada de cGMP. Los ratones knockout para la proteína CNP-B son enanos (Chusho 2001). En humanos se han descrito mutaciones en el gen *NPR2* como causa de displasia acromesomélica de Maroteaux (AMDM) así como talla baja en familiares portadores obligados de mutaciones (Bartels 2004). En el exón 4 de este gen se localizan 3 mutaciones que dan lugar a cambio de aminoácido (Y338C, I364fsX376, R371X) y 2 polimorfismos (rs28764009 y rs28764010). La mutación I364fsX376, situada en el exón 4 de *NPR2*, ha sido descrita asociada a talla baja en una familia con un paciente homocigoto afecto de AMDM. Se ha postulado una incidencia de mutaciones en *NPR2* de 1/30 en la población con talla baja idiopática (Olney 2005 y 2006).

**Objetivo.** Establecer la incidencia de mutaciones en el exón 4 del gen *NPR2* en una población control española de talla normal y en niños con retraso crónico de crecimiento.

**Controles y pacientes.** La población adulta control se compone de 307 adultos (164 mujeres y 143 hombres), con talla entre -2 y +2 DS para nuestra población; la población de niños con retraso de crecimiento comprende 412 niños con talla inferior a -2SDS de los cuales 253 habían presentado retraso intrauterino de crecimiento (RIUC).

**Método.** A partir de ADN extraído de sangre periférica se realizó la amplificación por PCR del exón 4 del gen *NPR2*. El genotipado se realizó por secuenciación automática. Las secuencias obtenidas se compararon con las secuencias de referencia de ADN, ARNm y proteína para este gen (AL133410, NM\_003995 y AAH96341, respectivamente).

**Resultado.** Ningún control de talla normal ni ningún niño con retraso de crecimiento presentó mutaciones ni polimorfismos en el exón 4 del gen *NPR2*. Las secuencias obtenidas se correspondían exactamente con las secuencias de referencia para este gen (ADN genómico, ARNm) (NCBI).

**Conclusión.** Cambios en la secuencia del exón 4 del gen *NPR2* no parecen asociarse a talla baja en población española.

Caso	Edad cronol.	Edad ósea	Talla (DE)	IGF-I (ng/mL)	IGFBP-3 (mg/L)	ALS* ) ?µg/mL	Control (años)	Pubertad (años)
1	4	3	-2,2	24 ↓↓	< 0,3 ↓↓	0,51 ↓↓	11	13
2	4	3	-3,8	30 ↓↓	0,4 ↓↓	0,90 ↓↓	10	12
3	16	13	-3,0	32 ↓↓	< 0,3 ↓↓	0,30 ↓↓	5	15

\*Valores de normalidad: 14,3 ± 6,1;

## 7

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR DEL SÍNDROME DE GH BIOINACTIVA DEBIDA A LA MUTACIÓN PHE25TYR EN EL GEN GH1**

C. Esteban Redondo, A. Pérez Arroyo, L. Audí Parera, M. Fernández Cancio, P. Andaluz López y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Hospital Valle de Hebrón. Barcelona. Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

**Antecedentes.** Para establecer las bases moleculares del déficit aislado idiopático de GH se ha secuenciado el gen GH1 en una población de 683 pacientes índice con retraso crónico de crecimiento y se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs presentes en la población control (Esteban 2007), detectándose otros cambios en la secuencia, en heterocigosis, distintos de los SNPs en 81. Entre los 53 cambios detectados, 7 localizados en exones (13,2% de los cambios) predicen un cambio de aminoácido (aa) y están presentes en 9 pacientes índice (1,3% de los pacientes); 4 de estos cambios de aa (Arg19Hys, Phe25Tyr, Val173Leu, Ile179Leu) no han sido descritos en la literatura.

**Objetivos.** Analizar las características clínicas y bioquímicas de dos familias no relacionadas portadoras en heterocigosis de la mutación Phe25Tyr y realizar el estudio funcional *in vitro* de la GH mutada Phe25Tyr.

**Métodos.** Estudio antropométrico, bioquímico y molecular de un paciente y padres (familia 1) y de dos hermanos (familia 2); análisis filogenético de la mutación Phe25Tyr; estudio teórico de la interacción de Phe25Tyr con GHR; obtención de GHs recombinantes normal y mutada (Phe25Tyr); ensayos de bioactividad de GHs recombinantes normal y mutada (Phe25Tyr).

**Resultados.** Las dos familias no relacionadas son portadoras de un alelo idéntico para la mutación y para los 25 SNPs de GH1. Los 3 pacientes prepuberales afectados se diagnostican hacia los 9 años de edad con tallas inferiores a -3SDS, pruebas de secreción de GH e IGF-1 disminuidos y responden adecuadamente al tratamiento con GH. La Phe25Tyr podría haberse originado por recombinación con GH2 que presenta una Tyr en esta posición. El cambio Phe25Tyr podría afectar la interacción de GH con la 2ª molécula de GHR. La proteína Phe25Tyr presenta una inmunoreactividad 30% disminuida. En condrocitos humanos fetales la GH normal estimula la expresión de IGF-1 en presencia de vitamina D, mientras que la Phe25Tyr no estimula IGF-1 y aumenta GHR y IGFR1.

**Conclusiones.** Dos familias españolas son portadoras de un alelo de GH1 con la mutación Phe25Tyr que da lugar a un síndrome de GH bioinactiva cuyas bases moleculares demostramos *in vitro*.

## 8

**SÍNDROME DE SOTOS. HALLAZGOS CLÍNICOS, HORMONALES Y RADIOLÓGICOS**

R. Cardona Hernández<sup>1</sup>, J.M. Rial Rodríguez<sup>1</sup>, C. Toledo<sup>2</sup>, R. Duque Fernández<sup>2</sup>, D.S. Romero Ramírez<sup>2</sup> e I. Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup>

Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría. <sup>1</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Sta Cruz de Tenerife. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Santa Cruz de Tenerife. Correo electrónico: roquecardona@yahoo.es

El síndrome de Sotos fue descrito por el profesor Sotos en 1964 que describió 5 niños que presentaban rasgos faciales característicos, aumento excesivo del crecimiento corporal y retraso psicomotor.

**Objetivos.** 1) Caracterización fenotípica de una muestra de pacientes canarios afectados de Síndrome de Sotos. 2) Realizar un estudio somatométrico y endocrinológico de estos niños. 3) Hacer constar los hallazgos de neuroimagen.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo-descriptivo donde se revisaron los pacientes afectados de síndrome de Sotos seguidos en consultas externas de nuestro hospital. Se realizó una revisión multidisciplinar que comprendía valoración por neurología pediátrica, endocrinología pediátrica y genetista. Se realizaron determinaciones analíticas que incluían perfil hormonal suprarrenal, gonadal, tiroideo, hormona de crecimiento y metabolismo hidrocarbonado. Se valoró igualmente maduración ósea y estudios de neuroimagen.

**Resultados.** Se estudiaron 7 pacientes afectados de S. de Sotos, 4 de sexo femenino (57,1%) y 3 de sexo masculino (42,8%), con edades en rango: 2-16 años. La talla de recién nacido fue significativamente mayor (+2,96 DS) que la población normal, no así el peso (+0,5DS). Todos los pacientes presentaban alteraciones en el desarrollo psicomotor, siendo el más frecuente el retraso en la adquisición del lenguaje. En el momento del diagnóstico todos los pacientes presentaban peso, talla y perímetro cefálico superiores al percentil 97. La aparición de caracteres sexuales se produjo a una edad cronológica adecuada. Todos los pacientes presentaron perfil suprarrenal, tiroideo y del metabolismo hidrocarbonado normal. Dos pacientes mostraron déficit de hormona de crecimiento tras pruebas de estímulo. Los pacientes presentaron aceleración de la maduración ósea, más acentuada en los primeros años y que se aproximaba a la edad cronológica en los años cercanos a la pubertad. Se objetivó la presencia de hallazgos de neuroimagen positivos en todos los casos. Los hallazgos neurorradiológicos más frecuentes fueron las anomalías del sistema ventricular y del cuerpo calloso. **Conclusiones.** Nuestra muestra de pacientes con síndrome de Sotos constituye una muestra heterogénea. Todos presentaban aumento de la talla y la maduración ósea al nacimiento y primeros años de vida que al llegar a la pubertad se atenuaba. El retraso psicomotor y las alteraciones en las pruebas de neuroimagen sugieren la alteración de estructuras nerviosas durante el desarrollo. La elevada persistencia del quiste de *septum pellucidum* y *cavum vergae* en los niños afectados sugiere disturbios en el desarrollo de la línea media.

## METABOLISMO

9

### EL PATRÓN DE ADIPOKINAS CIRCULANTES DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO FAVORECE LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

G.A. Martos Moreno, V. Barrios<sup>1</sup>, M. Sáenz de Pipaón<sup>2</sup>, I. Dorronsoro<sup>2</sup>, M. Martínez<sup>2</sup>, J. Pozo<sup>1</sup>, J. Quero<sup>2</sup> y J. Argente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. <sup>2</sup>Neonatología. Madrid. Hospital Infantil Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

**Introducción.** Los recién nacidos pretérmino (RNPT) presentan mayor resistencia a la insulina que aquellos a término (RNT). Las adipokinas circulantes están implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono, aunque su relación con el grado de maduración y la situación metabólica del RN no está suficientemente establecida.

**Objetivos.** 1) Comparar los niveles circulantes de adiponectina, resistina, leptina, receptor soluble de leptina (sObR), interleukina 6 (IL-6) e insulina entre RNPT y RNT. 2) Investigar las posibles correlaciones entre estos parámetros bioquímicos y con la edad gestacional (EG).

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 191 RN, 98 RNPT, EG media 29,24 semanas (rango 25-36) y 93 RNT, EG media 39,4 semanas (37-41). Se calculó el índice ponderal (IP) mediante la fórmula gramos x 100/cm<sup>3</sup>. Se determinaron en sangre venosa de cordón los niveles de adiponectina, leptina e insulina por RIA (Linco®, USA); resistina, sObR e IL-6 por ELISA (Linco®, USA, BioVendor®, República Checa y R&D, USA, respectivamente).

**Resultados.** Los RNPT presentaron niveles inferiores de adiponectina y leptina y superiores de insulina, resistina, IL-6 y sObR que los RNT (Tabla: media ± EEM). La EG correlacionó positivamente con adiponectina y leptina (r = 0,80 y r = 0,40, respectivamente; p < 0,001), y negativamente con insulina, resistina, IL-6 y sObR (r = -0,23; r = -0,32, r = -0,27, r = -0,34, respectivamente; p < 0,01). El IP mostró una correlación directa con los niveles de adiponectina y leptina (r = 0,41 y r = 0,24; p < 0,001 y p < 0,05 respectivamente) e inversa con los de ObR (r = -0,20; p < 0,05).

	RNPT	RNT	Significación
Insulina(μU/ml)	8,50 ± 1,31	4,78 ± 0,43	p < 0,001
Adiponectina(μg/ml)	10,29 ± 0,76	28,52 ± 0,96	p < 0,001
Resistina(ng/ml)	54,95 ± 3,37	41,48 ± 2,21	p < 0,001
IL-6(pg/ml)	7,69 ± 0,36	6,29 ± 0,36	p < 0,001
Leptina(ng/ml)	4,54 ± 1,01	12,14 ± 0,90	p < 0,001
sObR(ng/ml)	30,20 ± 1,94	18,36 ± 1,12	p < 0,001

**Conclusiones.** 1) El patrón de adipokinas circulantes en el recién nacido está determinado por su edad gestacional. 2) El perfil de adipokinas de los RNPT favorece su resistencia a la acción de la insulina.

10

### TEST DE AYUNO EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA EN 41 PACIENTES

M. Gussinyer Canadell, C. González<sup>1</sup>, M. Clemente<sup>1</sup>, D. Yeste<sup>1</sup>, R. Cebrián<sup>1</sup>, M.A. Albu<sup>1</sup>, E. Riudor<sup>2</sup>, J.A. Arranz<sup>2</sup> y A. Carrascosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. <sup>2</sup>Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. Correo electrónico: crissonmd@yahoo.com; mgussiny@cs.vhebron.es

**Introducción.** El test de ayuno se realiza con el objetivo de confirmar la existencia de hipoglucemia y de diagnosticar su etiología en función de la respuesta metabólica-endocrina.

**Objetivo.** Describir los test de ayuno practicados en nuestro hospital.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes a los que se realizó un test de ayuno en el período comprendido entre junio 2002 y mayo 2006. 41 pacientes (26 niñas, 15 niños) con edades comprendidas entre 3 meses y 16 años. El tiempo de ayuno programado fue de 16-20 h para los menores de 6 años y 24-36 h para los mayores. La glucosa capilar se monitorizó periódicamente y el test se suspendió al transcurrir el tiempo programado, ante la presencia de hipoglicemia (glicemia venosa < 45mg/dL) o de manifestaciones clínicas de hipoglucemia. A finalizar el test se obtuvieron muestras de sangre (bioquímica, hormonas, aminoácidos, estatus redox, ácidos grasos libres totales y carnitinas) y de orina (ácidos orgánicos).

**Resultados.** Duración media del test: 11,2 h (0,5-20) en los menores de 6 años y 24,6 h (24-32) en los mayores. Glicemia final: 58,8 ± 17,0 mg/dL, en el 63,4% de los casos fue ≤ 60 mg/dl. Cinco pacientes presentaron hipoglucemia tras un ayuno inferior a 7 h, en ellos el diagnóstico definitivo fue hiperinsulinismo (n = 2), glucogenosis (n = 2) y alteración en el metabolismo de los ácidos grasos (n = 1). La prueba fue considerada normal en 13 pacientes (31,7%) y en 3 (7,3%) fue no concluyente, en los 25 restantes los diagnósticos realizados fueron: hipoglicemia cetósica (n = 14, 34,1%), déficit de ACTH (n = 6, 14,6%), hiperinsulinismo (n = 2, 4,9%), glucogenosis (n = 2, 4,9%) y alteración en el metabolismo de los ácidos grasos (n = 1, 2,4%). Los valores de alanina fueron significativamente más bajos en los casos de hipoglicemia cetósica que en el resto de los pacientes (200,2 ± 62,5 μmol/L vs 326,5 ± 116,1 μmol/L; p = 0,000) e igual ocurrió con los valores de glutamina (404,5 ± 77,4 μmol/L vs 540,0 ± 93,5 μmol/L; p = 0,001). Los pacientes diagnosticados de déficit de ACTH presentaron valores de cortisol significativamente más bajos que los demás (10,2 ± 6,5 μg/dL Vs 18,2 ± 9,6 μg/dL; p = 0,046). Todas las pruebas se realizaron sin complicaciones.

**Conclusiones.** La hipoglicemia cetósica fue la patología más frecuentemente diagnosticada tras el test de ayuno. El test de ayuno realizado en un medio hospitalario constituye una prueba segura en el estudio etiológico de la hipoglucemia en pediatría.

## 11 CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS (INTERLEUKINA-6 Y FRACCIONES SOLUBLES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL TNFA) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS AFECTOS DE SÍNDROME METABOLICO

D. Yeste Fernandez, R. Tomasini<sup>1</sup>, C. González<sup>1</sup>, J. Vendrell<sup>2</sup>,  
M. Broch<sup>2</sup>, M. Clemente<sup>1</sup>, M. Albisu<sup>1</sup>, M. Gussinyer<sup>1</sup>  
y A. Carrascosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.  
Correo electrónico: rosangela\_tomasini@yahoo.com

**Introducción.** La resistencia a la insulina y la inflamación crónica subclínica desempeñan un papel crucial en el desarrollo del síndrome metabólico en los pacientes obesos. El tejido adiposo es una fuente de producción de citoquinas que parecen actuar como mediadores de estos procesos.

**Objetivos.** 1) Determinar si las concentraciones plasmáticas de interleuquina 6 (IL6) y las fracciones solubles 1 y 2 de los receptores de TNF-alfa (sTNFR1 y sTNFR2) en niños y adolescentes obesos afectados de síndrome metabólico (SM) difieren con relación a la presencia o no de criterios de SM.

**Pacientes y método.** Estudio prospectivo de 77 pacientes (36 varones) edades comprendidas entre los 6 y 20 años (11,9 ± 3,2) con un IMC > +2 DE (53% IMC > +3 DE). La población control está integrada por 21 sujetos (10 varones) edad media: 12,6 ± 1,9. Se han utilizado los criterios de ATP-III modificados para población pediátrica para determinar la presencia de síndrome metabólico. Los niveles en plasma de IL6 y de sTNFR 1 y 2 se determinaron mediante ensayo de fase sólida en placa de microtitulación y tipo sándwich.

**Resultados.** El 29,8% de los pacientes obesos cumplen criterios de SM. La Tabla muestra los valores del IMC z-score, índice HOMA, perímetro de la cintura y concentraciones plasmáticas de las citoquinas de la población control y de los obesos sin y con criterios de SM.

Citoquinas	controles	Obesos sin SM	Obesos con SM	p
Edad (años)	12,6 ± 1,9	12,0 ± 3,4	11,8 ± 2,5	ns
IMC-z score	1,1 ± 0,5	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,0	< 0,0001
HOMA	3,1 ± 1,8	3,4 ± 2,1	5,2 ± 3,5	0,03
P. cintura (cm)	81,0 ± 6,5	86,2 ± 12,4	93,1 ± 11,9	0,005
IL6 (pg/ml)	1,56 ± 0,7	1,86 ± 0,9	2,51 ± 1,0	0,007
sTNFR1 (pg/ml)	2,25 ± 0,4	2,11 ± 0,5	2,36 ± 0,4	ns
sTNFR2 (ng/ml)	5,12 ± 1,4	5,47 ± 2,3	5,65 ± 2,4	ns

**Conclusiones.** Las concentraciones plasmáticas de IL6 están significativamente más elevadas en los pacientes obesos que cumplen criterios de SM. Esta citoquina puede ser un parámetro de utilidad para identificar los niños y adolescentes obesos con riesgo de padecer SM.

## 12 OBESIDAD INFANTO-JUVENIL Y ALTERACIÓN HEPÁTICA

M. Murillo, PS. Ventura<sup>1</sup>, E. Barluenga<sup>2</sup>, M. Llopis Diaz MA<sup>3</sup>,  
M. Lozano<sup>1</sup> y J. Bel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Radiología. <sup>3</sup>Servicio de análisis bioquímicos. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.  
Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

**Introducción.** La esteatosis hepática no alcohólica se refiere al daño hepático que engloba desde esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Esta complicación se presenta en niños y adolescentes con obesidad mórbida entre un 10-40%. Clínicamente suele ser asintomática. La alteración biológica más frecuente es un discreto aumento de transaminasas, especialmente la alaninoaminotransferasa. La patogénesis no es bien conocida pero se sabe que la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia estarían implicadas en su desarrollo.

**Objetivo.** Evaluar posible daño hepático en niños y jóvenes con obesidad (IMC-SDS > 2) esteatosis hepática y/o elevación de transaminasas, y su posible relación con el perfil lipídico, metabolismo hidrocarbonado y marcadores inflamatorios.

**Métodos y pacientes.** Se evaluaron 93 niños y jóvenes obesos (IMC-SDS > 2), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: analítica básica (valores normales de transaminasas: aspartat-aminotransferasa: 5-35 U/L, alanina-aminotransferasa: 5-43 U/L), perfil lipídico, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.), índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-a, PCR) y ecografía hepática para caracterizar o no la presencia o de esteatosis (aumento difuso de ecogenicidad hepática). Se realizaron comparaciones (U de Mann-Witney) entre los pacientes con y sin esteatosis, el comportamiento de las diferentes variables y se evaluaron las posibles correlaciones (Rho de Spearman) Análisis estadístico con el programa SPSS, versión 11.

**Resultados.**

**Comparaciones.** Resultados con diferencias significativas (p < 0,05) observados

	Obesos sin esteatosis (n = 68) (73%)	Obesos con esteatosis (n = 25) (27%)	p
Insulina basal	13 (3-40)	18 (7-48)	0,005
HOMA	2,8 (0,8-8,1)	4 (1,4-10)	0,005
Col total/HDL	3,8 (2,3-6)	4,4 (3-6)	< 0,05
LDL/HDL	2,3 (1,2-4,2)	2,8 (1,8-4)	< 0,05
Alanino AT	20 (11-61)	25 (15-97)	0,001

El resto de variables estudiadas, incluidos marcadores inflamatorios y aspartato, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Un 7% de los pacientes, presentó transaminitis leve (aspartato (n = 3, mediana: 44 (36-68); alanino (n = 6, mediana: 48 (46-97)), 2 pacientes presentaron una ecografía hepática normal.

**Correlaciones positivas.** Observadas entre las variables estudiadas

— Aspartato c/: TNF-a (r: 0,258, p < 0,01); IMC-SDS (r: 0,208, p < 0,05)

— Alanina c/: PCR (r: 0,227, p < 0,05); insulina basal (r:0,302, p < 0,005) HOMA r: 0,282, p < 0,005); LDL/HDL (r :0,200, p < 0,05); IMC-SDS (r: 0,352, p < 0,001).

**Conclusiones.** 1) La presencia de esteatosis no mostró relación con el grado de obesidad, pero el porcentaje de esteatosis hepática en la población estudiada fue alto (27%), justificando su estudio. 2) Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa en los pacientes que presentaron esteatosis, lo que también justificaría el estudio de la función hepática. 3) Se observó una relación directa entre el grado de obesidad y aumento de transaminasas. 4) Los pacientes con esteatosis presentaron valores de insulina y HOMA significativamente mayores, y una mayor alteración lipídica, corroborando la teoría de su implicancia en el desarrollo de la esteatosis.

### 13

#### COMPORTAMIENTO DE LA ADIPONECTINA EN LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

J. Bel Comos, P.S. Ventura, M. Lozano, M. Murillo y M.A. Llopis Díaz

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona). Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

**Introducción.** La adiponectina, producida por el tejido adiposo, podría poseer un papel favorecedor de la sensibilidad insulínica y protector de la arteriosclerosis además de poder tener propiedades anti-inflamatorias. Al contrario del resto de las adipocitoquinas conocidas, la adiponectina esta disminuida en la obesidad, diabetes y en la enfermedad cardiovascular, circunstancias todas ellas asociadas a la resistencia a la insulina.

**Objetivos.** Evaluar en un grupo de niños y jóvenes con obesidad de la provincia de Barcelona, el comportamiento de la adiponectina en relación con componentes del metabolismo de hidratos de carbono, perfil lipídico y marcadores inflamatorios.

**Métodos.** Se evaluaron 102 niños y jóvenes obesos (IMC-SDS > 2), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: analítica básica, perfil lipídico, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.), índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), medición de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-a, PCR). Se realizaron comparaciones entre los pacientes con obesidad y un grupo control (n = 24), de los valores de adiponectina y demás marcadores (edad, IMC-SDS, glucemia basal, insulina, HOMA, perfil lipídico, TNF-a, IL-6, PCR) mediante U de Mann-Witney (medianas y rangos). Se evaluaron las posibles correlaciones (Rho de Spearman). Análisis estadístico con el programa SPSS, 11.

#### Resultados.

**Comparaciones.** Resultados con diferencias significativas (p < 0,05) observados  
No se observan otras diferencias significativas en el resto de variables estudiadas.

**Correlaciones.** De la adiponectina observadas entre todas las variables analizadas.

**Correlaciones positivas.** HDL (r: 0,356, p < 0,0001).

	Control (n = 24)	Obesos (n = 102)	p
IMC-SDS	0,2 (-0,7-0,8)	3,6 (1,6-8,5)	< 0,0001
Glucemia basal (mg/dL)	83 (65-124)	90 (72-133)	0,001
Insulina basal (mUI/L)	5,7 (2,4-28)	13 (3-67)	< 0,0001
HDL (mg/dL)	51 (37-72)	42 (27-73)	< 0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	53 (35-123)	79 (35-215)	< 0,0001
PCR (mg/L)	0,4 (0,15-8)	1,9 (0,05-25)	< 0,0001
Adiponectina (µg/mL)	21,5 (14-30,7)	14,8 (7-37,5)	< 0,0001

**Correlaciones negativas.** Glucemia basal (r: -0,248, p < 0,05); insulina basal (r: -0,359, p < 0,0001); HOMA (r: -0,365, p < 0,0001); triglicéridos (r: -0,203, p < 0,05).

**Conclusiones.** La adiponectina esta disminuida en los pacientes obesos. La adiponectina se comportó de forma favorable en nuestro grupo de niños y adolescentes, presentando un comportamiento inverso al resto de los factores de riesgo de la obesidad (insulina basal, HOMA, triglicéridos), apoyando la hipótesis de cumplir un papel en la prevención la resistencia a la insulina.

Aunque los valores de PCR son mayores en nuestra población de obesos, no encontramos relación entre la adiponectina y los marcadores inflamatorios, no pudiendo demostrar relación entre ambos, ni su posible papel anti-inflamatorio.

### 14

#### EFFECTO DEL POLIMORFISMO DEL GEN PPAR-GAMMA 2 EN LA RELACION ENTRE PESO AL NACER Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES. ESTUDIO AVENA

G. Bueno Lozano, I Labayen, LA Moreno, A Martí, D González-Lamuño, S Gómez, J Ruiz, J.M. Garagorri, A Martínez, M García Fuentes, M Bueno y Grupo Estudio AVENA  
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Departamento de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad del País Vasco, E.U. Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza. Departamento de Fisiología y Nu Endocrinología Pediátrica. Zaragoza.  
Correo electrónico: gbuenez@yahoo.es

**Objetivo.** Evaluar la influencia del polimorfismo Pro12Ala en la relación entre el tamaño corporal del recién nacido y su composición corporal en la adolescencia.

**Material y métodos.** La variante genética Pro12Ala del gen PPAR-G2 se genotipó en 273 adolescentes nacidos a término y con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. La prevalencia del polimorfismo fue del 16% (44 (22 chicos y 22 chicas), mientras que en 229 adolescentes (111 chicos y 118 chicas) se obtuvo un genotipo normal. Se midieron el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC). La composición corporal se valoró a partir de los pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco, mediante las fórmulas de Slaughter et al.

**Resultados.** El IMC en el grupo un mutado Pro12Pro fue 21,9 ± 0,3 kg/m<sup>2</sup> y en los mutados: Pro12Ala y Ala12Ala, de 22,1 ± 0,5 kg/m<sup>2</sup>. En el grupo Pro12Pro el peso al nacer mostró correlaciones positivas y significativas tanto con la masa

grasa ( $P < 0,05$ ), como con la masa magra ( $P < 0,05$ ); una vez ajustado el Z score con la edad gestacional, el sexo, la actividad física, el nivel socioeconómico y la edad, dicha correlación positiva se mantuvo con la masa grasa ( $P < 0,05$ ) y el peso ( $P < 0,01$ ). En los individuos portadores del polimorfismo Pro12Ala, el peso al nacer se correlacionó positivamente con la masa magra ( $P < 0,01$ ) y dicha asociación persistía una vez realizado el ajuste con las variables de confusión ( $P < 0,05$ ).

**Conclusión.** El bajo peso al nacer podría programar menor cantidad de masa magra en los adolescentes con genotipo Pro12Ala y Ala12Ala y menor cantidad de masa grasa y peso en aquellos con el genotipo Pro12Pro.

## 15 LA REDUCCIÓN PONDERAL SEVERA INCREMENTA LOS NIVELES SÉRICOS DE ADIPONECTINA EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, M.T. Muñoz-Calvo y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

**Introducción.** La adiponectina favorece la sensibilidad a insulina en niños obesos, aunque su relación con el contenido graso corporal y sus cambios no está bien establecida, como en el caso de los niveles de leptina y de su receptor soluble (sObR). La influencia de resistina e

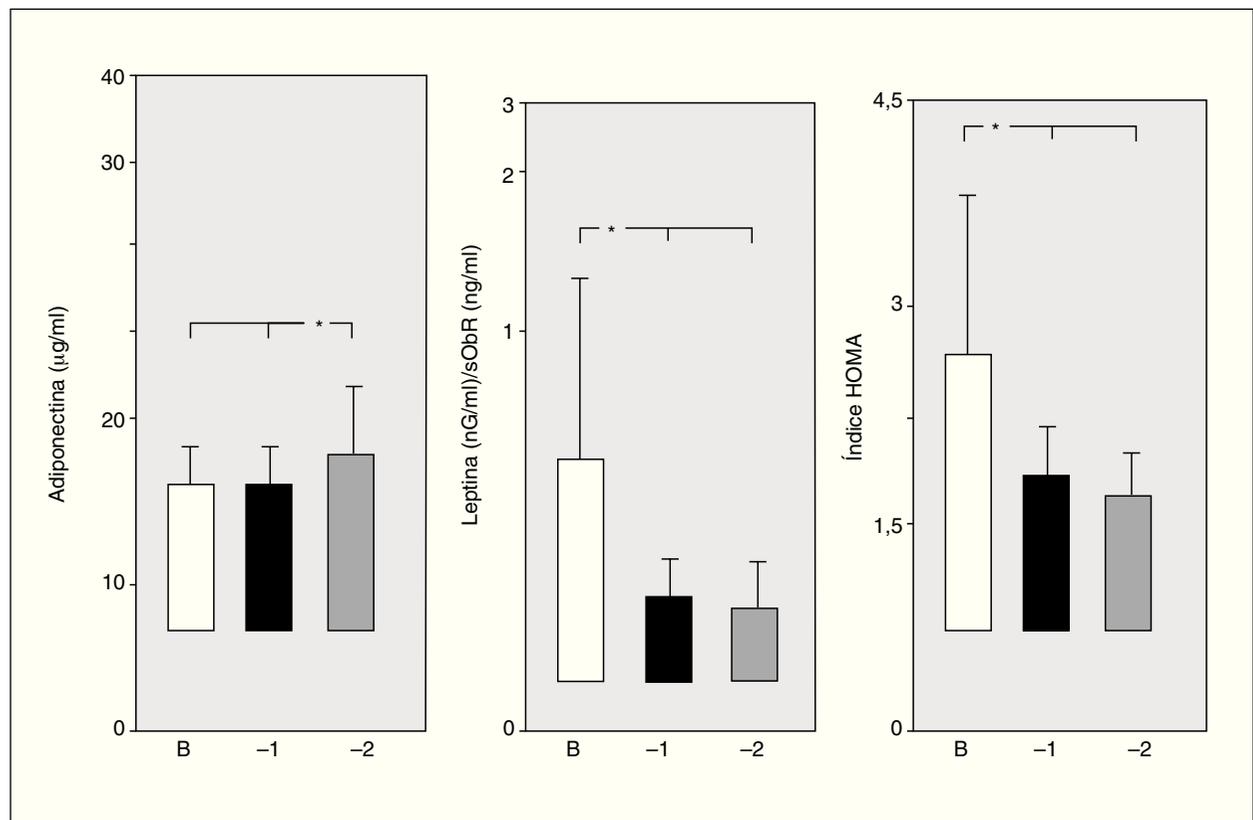
interleukina 6 (IL-6) en la resistencia a insulina en niños es controvertida.

**Objetivos.** 1) Investigar si el grado de reducción ponderal determina modificaciones diferenciales en los niveles circulantes de adiponectina, resistina, IL-6, leptina y sObR en niños obesos. 2) Analizar la evolución de las concentraciones de estos péptidos en relación con la sensibilidad a la insulina.

**Pacientes y métodos.** 70 niños obesos (Tanner I, 48 niños y 22 niñas) fueron seguidos durante 2 años, estudiándose al diagnóstico y tras la reducción moderada (-1DE,  $n = 49$ ) y severa (-2DE,  $n = 19$ ) del índice de masa corporal (IMC). Tras ayuno nocturno se determinaron los niveles plasmáticos de adiponectina y leptina por RIA (Linco®, USA); resistina, sObR e IL-6 por ELISA (Linco®, USA, BioVendor®, República Checa y R&D, USA, respectivamente), así como el índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [ $\mu$ UI/ml]/22,5).

**Resultados.** Los niveles de adiponectina aumentaron tras la reducción ponderal severa ( $p < 0,01$ ) mientras que el cociente leptina/sObR y el índice HOMA disminuyeron tras la reducción moderada ( $p < 0,01$ ), permaneciendo estables posteriormente (fig. 1). Las concentraciones de resistina e IL-6 no se modificaron. Se observó una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y el índice HOMA ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), pero no con el IMC.

**Conclusiones.** 1) Los cambios en el patrón de adipokinas circulantes en el niño obeso dependen del grado de reducción ponderal. 2) El índice HOMA es mejor predictor de los niveles de adiponectina que el IMC.



**Figura 1.** B: Basal; -1: Reducción de 1 DE de IMC; -2: Reducción de 2 DE de IMC; \* $p < 0,01$

## 16 LOS ADOLESCENTES OBESOS PRESENTAN UN ESTADO PRO-INFLAMATORIO CRÓNICO Y MAYOR GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

M. Chiné Segura, A. Feliu Rovira, B. Coll Crespo,  
F. Capdevila Muñoz, L. Franco Bonafonte, N. Paris Miró,  
G. Méndez Riera y J. Escribano Subías

Hospital Universitari Sant Joan Universitat Rovira i Virgili Centre  
de Recerca Biomèdica. Pediatria. Reus. Tarragona.  
Correo electrónico: mchine78@yahoo.es

**Introducción.** Existen estudios que relacionan la obesidad en la adolescencia con cambios ateroscleróticos precoces, como el aumento del grosor íntima-media carotídeo (GIM), y con un estado inflamatorio. Aunque la ecografía de carótidas y la determinación del GIM es una herramienta valiosa para objetivar dichos cambios, existen pocos datos sobre el territorio idóneo a explorar.

Presentamos estudio caso-control para analizar el impacto de la obesidad y las alteraciones metabólicas e inflamatorias relacionadas con el GIM carotídeo.

**Material y métodos.** Se reclutaron 71 pacientes, procedentes de consultas externas de pediatría, 55 eran obesos y 16 no obesos. Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron tener 9-14 años.

La obesidad definida como IMC > percentil 95, según los valores de referencia para obesidad, (Cole et al, 2000). Criterios de exclusión: infección activa, vacunación 2 semanas previas, enfermedad inflamatoria crónica, DM tipo I, hipercolesterolemia familiar, cardiopatía congénita y tratamiento inmunosupresor.

Se recogieron variables clínicas, nutricionales y antropométricas. Se realizó analítica sanguínea con perfil lipídico, glucosa, insulina, PCR ultrasensible, hemograma y perfil renal y hepático. Se calculó el colesterol LDL y el VLDL y el índice HOMA. Para medir el GIM se realizó ecografía de las arterias carótidas.

**Resultados.** No se encontraron diferencias significativas en el sexo, edad ni altura de los pacientes. Los sujetos obesos presentaban, de forma significativa, mayores cifras de tensión arterial y mayor peso de los padres. También presentaban mayores cifras de leucocitos totales, triglicéridos, colesterol HDL y VLDL, insulina, índice HOMA y PCR ultrasensible que los sujetos control (diferencias estadísticamente significativas). Aunque los adolescentes obesos presentaban un mayor GIM en todos los territorios explorados, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel de la carótida interna.

**Conclusiones.** La obesidad se relaciona con cambios que aumentan el riesgo cardiovascular que se manifiestan ya en la adolescencia: estado inflamatorio, cambios en el perfil lipídico, aumento de las cifras de TA y aumento del GIM carotídeo. El mejor segmento carotídeo para medir los cambios precoces, es a nivel de la carótida interna.

## DIABETES

### 17 UTILIZACIÓN DE LA BOMBA DE INSULINA EN LAS EDADES PEDIÁTRICAS

E. García García, M.D. Gámez Gómez, J.L. Gómez Llorente  
y A. Bonillo Perales

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.  
Correo electrónico: diabetesjuvenil@hotmail.com

**Objetivo.** Comparar la demanda de bomba de insulina, sus indicaciones, aceptación y rendimiento en las distintas edades pediátricas.

**Pacientes y métodos.** Estudio transversal de 193 pacientes (97 mujeres), rango de edad 2,1-18,1 años, con diabetes tipo 1 diagnosticada antes de los 14 años, más de un año de evolución y seguimiento regular en nuestra consulta. Se considera "control óptimo" un nivel de HbA1c < 7,5% mantenido. Prueba estadística de Fisher.

**Resultados.** Se han tratado con bomba de insulina 16 pacientes (el 8,3%), 15 indicadas por el especialista (4 prepúberes por mal reconocimiento de las hipoglucemias y 11 púberes por mal control metabólico) y una adquirida por los padres para mejora de la calidad de vida. El grupo de edad con mayor proporción de pacientes con indicación de infusor es el de menores de 5 años y con menor el de 5 a 10 años ( $p < 0,001$ ). En casi la mitad de los casos (13/28) las familias rechazan la bomba indicada por el especialista, sin diferencias entre edades ( $p = 0,3$ ). En los grupos de mayor edad gran parte de los pacientes tratados con infusión continua no mantienen un control metabólico óptimo.

	Total	< 5 años	5-10 a	10-15 a	15-18 a
Pacientes en seguimiento	193	12	57	74	50
Han demandado la bomba (no indicada)	8 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)	2 (4%)
Bomba indicada por el especialista	28 (14%)	5 (42%)	1 (2%)	12 (16%)	10 (20%)
Tratados con bomba	16 (8%)	3 (25%)	2* (4%)	6 (8%)	5 (10%)
Tratados con bomba que mantienen control óptimo	9	3	2	4	0

\*Un caso sin indicación por el especialista y coste a cargo de los padres.

**Conclusión.** En nuestro medio la terapia con bomba de insulina se utiliza poco en todas las edades pediátricas porque es poco demandada por los pacientes, está indicada en una pequeña parte de los casos y muchas veces no es aceptada. Los niños preescolares con mal reconocimiento de las hipoglucemias constituyen una indicación bien definida y son los que mayor rendimiento sacan al infusor.

## 18 INSULINOTERAPIA INTENSIVA FRENTE A CONVENCIONAL EN LOS CUATRO PRIMEROS AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES INFANTIL

E. García García, M. D. Gámez Gómez, J.L. Gómez Llorente y A. Bonillo Perales

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.  
Correo electrónico: diabetesjuvenil@hotmail.com

**Objetivo.** Comparar control metabólico, requerimiento insulínico y efectos adversos del tratamiento intensivo frente al convencional en los cuatro primeros años de evolución de la diabetes tipo 1 en la infancia.

**Pacientes y métodos.** Se incluyen 66 pacientes con diabetes tipo 1 que han cumplido cuatro años de evolución sin inicio puberal. Se dividen en dos grupos, los diagnosticados entre 2000 y 2002 tratados con una pauta intensiva con tres administraciones al día de NPH y lispro y los diagnosticados antes de 1996 tratados con dos dosis de mezcla comercial de NPH y regular. El índice de masa corporal se expresa en Escala de Desviación Estándar (EDE) según las referencias del estudio español "enKid". Pruebas t de Student y chi-cuadrado.

VARIABLES AL DEBUT	Convencional (n = 35)	Intensivo (n = 31)	P
Sexo (mujeres / varones)	13/22	13/18	0,8
Edad (años)	4,6 ± 2,6	5,2 ± 2,8	0,3
Hiper glucemia previa (semanas)	3,7 ± 4,2	2,6 ± 2,6	0,2
Glucemia (mg/dL)	394 ± 201	440 ± 171	0,3
CO <sub>3</sub> H (mEq/L)	15,1 ± 5,8	17,1 ± 6,9	0,2
Dosis de insulina al alta (UI/kg/día)	0,62 ± 0,21	0,66 ± 0,30	0,5
Estudios padres (1º, 2º, universitarios)	17/13/5	18/8/5	0,6

### Resultados.

	Convencional	Intensivo	p
Hemoglobina A1c (%) 1er año	7,04 ± 1,11	6,83 ± 0,90	0,4
4º año	7,76 ± 1,07	7,63 ± 0,85	0,6
Dosis de insulina (UI/kg/día) 1er año	0,67 ± 0,19	0,65 ± 0,21	0,7
4º año	0,87 ± 0,17	0,81 ± 0,15	0,09
Fase de "luna de miel" (meses)	7,26 ± 8,65	7,77 ± 7,73	0,8
Índice de masa corporal (EDE) 1er año	0,52 ± 0,94	0,32 ± 0,68	0,5
4º año	0,20 ± 0,67	0,29 ± 0,51	0,6
Hipoglucemia grave (episodios/paciente/año)	0,20 ± 0,32	0,02 ± 0,09	0,004
Cetoacidosis (episodios / paciente / año)	0,04 ± 0,18	0,01 ± 0,04	0,3

**Conclusión.** En los cuatro primeros años de evolución de la diabetes infantil la insulino terapia intensiva frente a la convencional no cambia el control metabólico ni el requerimiento insulínico, pero disminuye el riesgo de hipoglucemia grave.

## 19 ANÁLISIS MUTACIONAL DE LOS SEIS GENES RESPONSABLES DE DIABETES MODY EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN *GCK*

A. Campos Barros, O. Rubio Cabezas<sup>1</sup>, I. Soriano Guillén<sup>1</sup>, A. Aragón Gallego<sup>2</sup>, J.L. Lechuga Campoy<sup>3</sup> y J. Argente Oliver<sup>1</sup>  
Endocrinología. <sup>1</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.  
Correo electrónico: acamposbarros@yahoo.es

**Introducción.** La diabetes tipo MODY es una forma familiar de diabetes mellitus secundaria a una alteración de la secreción de insulina que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante y se diagnostica en edades tempranas (< 25 años).

**Pacientes.** Se estudiaron 15 familias no relacionadas con diagnóstico clínico de diabetes MODY. 7 de ellas seguían revisiones en el Hospital Infantil Universitario "Niño Jesús" y las restantes fueron remitidas desde otros centros sanitarios.

**Estudios moleculares.** Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas de los genes *HNF-4α* (MODY1), *GCK* (MODY2), *HNF-1α* (MODY3), *IPF-1* (MODY4), *HNF-1β* (MODY5) y *NeuroD1/BETA2* (MODY6) mediante dHPLC (WAVE Transgenomic) y secuenciación automática.

**Resultados.** En 13 familias (86,7%) se encontró una mutación en alguno de los genes MODY. MODY2 fue el diagnóstico más frecuente (73,3%), con 6 mutaciones nuevas del gen *GCK* en 7 familias (Ile19Asn, Arg43Ser en 2 familias, Tyr61TERM, Asp205His, Tyr289TERM, His416Arg) y 4 mutaciones descritas previamente (Gly44Ser, Ile130Thr, Gly223Ser, Glu256Lys). Sólo una familia presentó una mutación previamente descrita en el gen *HNF-1α* (Arg200Gln). En dos familias (13,3%) no se encontró ninguna mutación en ninguno de los 6 genes (MODY-X).

**Conclusiones.** 1) MODY2 es el subtipo más frecuente en la población estudiada. 2) Existe una gran variabilidad alélica en este tipo de diabetes, con un elevado número de mutaciones no descritas previamente. 3) En un porcentaje no desdeñable de las familias no se encuentran mutaciones en ninguno de los 6 genes conocidos, por lo que deben existir otros genes implicados.

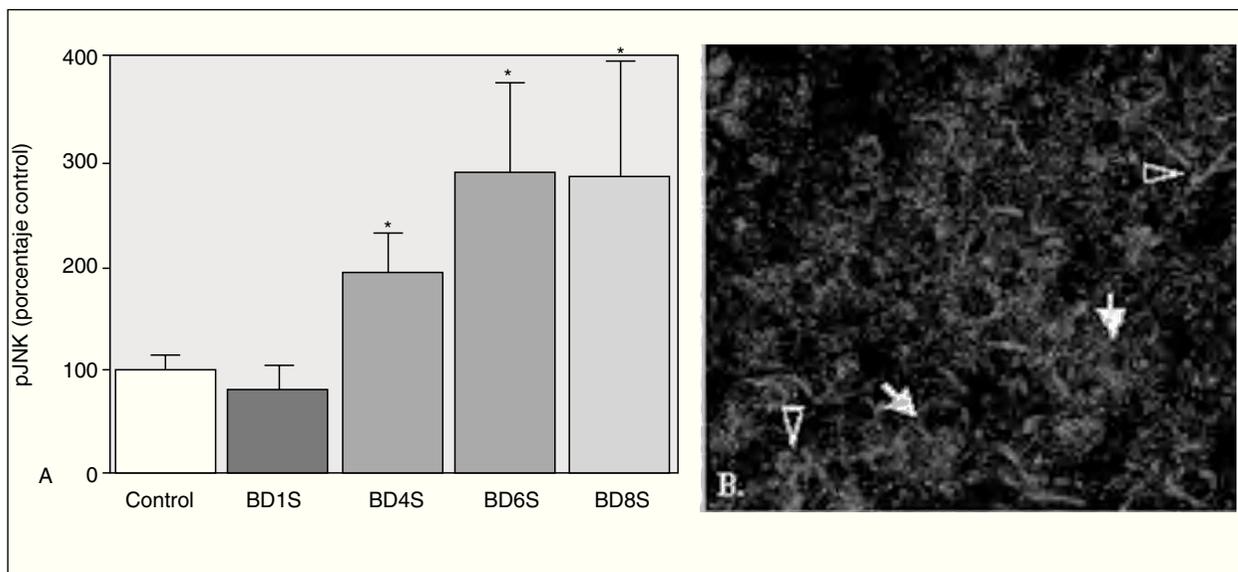
## 20 LA ACTIVACIÓN DE JNK EN EL HIPOTÁLAMO DE RATAS DIABÉTICAS NO ESTÁ IMPLICADA EN LA MUERTE DE ASTROCITOS

C. García Cáceres, L.M. Frago Fernández, A. Delgado Rúbín de Célix, A.M. Lechuga Sancho, J. Argente Oliver y J.A. Chowen

Endocrinología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Correo electrónico: jachowen@telefonica.net

**Introducción.** En la diabetes mellitus (DM) mal controlada se producen cambios en el número y la morfología de los astrocitos. Dado que estas células desempeñan funciones tan importantes como proporcionar soporte trófico a las neuronas, modular la plasticidad sináptica, el metabolismo de la glucosa y la neuroprotección, su regulación puede estar implicada en las modificaciones neuroendocrinas que suceden en la DM. Aunque la apoptosis en respuesta a la DM en otros tejidos está



**Figura 1.** A) Niveles de JNK fosforilada (pJNK) en el hipotálamo de ratas diabéticas a 1, 4, 6 u 8 semanas. B) Inmunohistoquímica de pJNK (verde, flecha sólida) y un marcador de astrocitos (GFAP, rojo, flecha abierta) en el núcleo arcuato de una rata diabética.

relacionada con la activación de la vía intrínseca de muerte celular, se desconoce el mecanismo intracelular involucrado en la muerte de los astrocitos en el hipotálamo.

**Hipótesis.** Durante la DM mal controlada se activa la vía intrínseca en la glía hipotalámica causando su muerte.

**Materiales y métodos.** Ratas Wistar macho adultos fueron inyectadas con STZ (70 mg/kg, ip). Las ratas diabéticas (glucemia > 300 mg/dl) y sus controles fueron sacrificadas tras 1 (DB1S), 4 (DB4S), 6 (DB6S) y 8 (DB8S) semanas del desarrollo de la enfermedad (n = 5 ó 6). Se utilizaron ensayos de Western blot, inmunocitoquímica y ELISA de muerte.

**Resultados.** La muerte en el hipotálamo incrementa significativamente a las 4 semanas del debut de la diabetes (Control  $100 \pm 11$ ; DB1S  $112 \pm 9$ ; DB4S  $152 \pm 19$ ; DB6S  $149 \pm 13$ ; DB8S  $155 \pm 8$ ;  $p < 0,01$ ). No se observaron cambios significativos en las caspasas iniciadoras 12, 9, 8 y 2, ni tampoco en las efectoras 7, 6 y 3, sugiriendo que la vía de muerte intrínseca no está activada, ni tampoco la vía extrínseca. Sin embargo, después de 4 semanas de diabetes hay un incremento significativo en la fosforilación, o activación, de JNK (fig. 1A), una quinasa implicada en otros mecanismos de muerte celular. No obstante, mediante inmunohistoquímica observamos que pJNK no está colocalizada con el marcador de astrocitos GFAP (fig. 1B).

**Conclusiones.** 1) La muerte de astrocitos hipotalámicos no está mediada por las vías intrínseca o extrínseca típicamente activadas en otros tipos celulares en ratas diabéticas mal controladas. 2) La activación de JNK no está implicada en la muerte de los astrocitos, sugiriendo que esta quinasa está desempeñando otras funciones en el hipotálamo en respuesta a la diabetes.

## 21 ESTRÉS OXIDATIVO EN NIÑOS DIABÉTICOS TIPO-1 CON BUEN CONTROL GLICÉMICO E HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR

C. del Castillo Villaescusa, S. Pons Morales<sup>1</sup>, R. Hernández Marco<sup>1,2</sup>, V. Valls Bellés<sup>2</sup> y P. Codoñer Franch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y ginecología. <sup>2</sup>Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Correo electrónico: crisi\_dc@hotmail.com

**Objetivo.** Investigar la relación entre la hiperfiltración glomerular (HF) y el estrés oxidativo sistémico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo-1 (DM1).

**Pacientes.** Veintinueve jóvenes DM1 normotensos, sin retinopatía y HbA1c < 9% se seleccionaron para el estudio. Se incluyó un grupo control de niños sanos de sexo y edad similares.

**Métodos.** El filtrado glomerular (CCr) y la microalbuminuria (MA) se midieron en muestras urinarias de 24 h. La actividad antioxidante se estimó por la glutatión-peroxidasa eritrocitaria (GPx), el glutatión-reducido (GSH) y las concentraciones plasmáticas de  $\alpha$ -tocoferol y  $\beta$ -caroteno; la lipoperoxidación por las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el daño oxidativo a proteínas por los grupos carbonilo. Se compararon variables clínicas, metabólicas y del estrés oxidativo en pacientes con HF (CCr  $\geq 150$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y con CCr normal (No-HF). Las diferencias entre grupos se midieron mediante análisis de la varianza y tests no-paramétricos (SPSS-12.0).

**Resultados.** Se refieren en la tabla (media  $\pm$  d.e.).

**Conclusiones.** Globalmente, respecto al grupo control, los pacientes DM1 evidenciaron estrés oxidativo con incremento ( $p < 0,05$ ) de TBARS ( $34,20 \pm 11,84$  nmol/ml) y de GC ( $1,51 \pm 0,54$  nmol/mg proteína), a pesar del buen control glicémico (HbA1c =  $7,56 \pm 0,79\%$ ). En los pacientes DM1, aquéllos con HF mostraron un mayor daño oxidativo ( $p < 0,05$ ) y un ligero incremento de la excreción urinaria de albúmina, sugiriendo una estrecha relación entre el estrés oxi-

Variable	Controles (n = 13)	No-HF < 150 ml/ min/1,73m <sup>2</sup> (n = 14)	HF ≥ 150 ml/ min/ 1,73m <sup>2</sup> (n = 15)
Edad (años)	11,49 ± 3,08	11,69 ± 4,67	15,94 ± 3,60 <sup>b,c</sup>
Niños (%)	61,54	42,86	53,33
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,52 ± 2,39	20,15 ± 4,55	21,97 ± 3,08
Edad debut (años)		8,37 ± 3,62	9,72 ± 3,71
Evolución (meses)		40,40 ± 18,23	75,68 ± 31,92 <sup>c</sup>
Insulina (U/kg/día)		0,78 ± 0,32	1,11 ± 0,28 <sup>c</sup>
HbA1c (%)	4,75 ± 0,26	7,14 ± 0,67 <sup>a</sup>	7,96 ± 0,68 <sup>b,c</sup>
CCr (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	116,65 ± 9,76	128,46 ± 11,07	166,39 ± 14,99 <sup>b,c</sup>
MA (mg/g creatinina)	5,96 ± ,61	10,98 ± 5,81 <sup>a</sup>	11,24 ± 5,96 <sup>b</sup>
GPx (U/g Hb)	91,58 ± 47,0	98,29 ± 44,80	96,20 ± 40,94
GSH (µmol/g Hb)	1,78 ± 0,48	1,71 ± 0,95	1,60 ± 1,04
α-tocoferol (nmol/g Co+Tg)	1,75 ± 0,40	1,53 ± 0,58	3,03 ± 6,08
β-caroteno (nmol/ml)	1,42 ± 1,15	1,05 ± 0,54	0,95 ± 0,39
G. carbonilo (nmol/mg prot.)	1,17 ± 0,20	1,38 ± 0,37	1,62 ± 0,65 <sup>b</sup>
TBARS (nmol/ml)	25,31 ± 6,61	31,88 ± 10,74	36,36 ± 12,82 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>p < 0,05 No-HF vs Controles; <sup>b</sup>p < 0,05 HF vs Controles; <sup>c</sup>p < 0,05 No-HF vs HF.

dativo y la disfunción renal subclínica en la DM1 de corta evolución.

## 22 INSULINOTERAPIA ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)

M.G. Lou Francés, Z. Galve Pradel, P. Higuera Sanjuan,  
S. oto de Ruiz, M.T. Llorente Cereza y M. Rodríguez Rigual

Unidad Diabetes Pediátrica. Hospital Miguel Servet Zaragoza. Zaragoza.  
Correo electrónico: gracielaoufrances@yahoo.es

### Necesidades medias y control metabólico obtenido

	Total (n)	Insulina	U/Kg/d precambio	U/Kg/d postcambio	Diferencia (% NPH)	HbA1c precambio	HbA1c postcambio	Diferencia (p)
PREPUBERES	37	NPH	0,81			7,64%		
		Lantus	0,69	0,85	0,16 (23,1%)	7,3%	7,03%	-0,27*
		Levemir	0,87	0,96	0,09 (10,3%)	8,07%	7,63%	-0,37
		Levemir desde inicio	0,84			7,05%		
PUBERES	94	BICI	0,98	0,81	-0,17 (17,3%)	8,70%	7,40%	-1,3
		NPH	1,13			7,44%		
		Lantus	1,11	0,94	-0,17 (15,3%)	8,11%	7,89%	-0,22*
		Levemir	1,15	1,25	0,1 (8,6%)	8,30%	8,39%	0,09
PREPUBER A PUPUBER		Levemir desde inicio	0,76			6,65%		
		BICI	1,1	0,8	-0,3 (27,2%)	7,92%	8,12%	0,2
		Lantus	1,08	0,98	-0,1 (9,2%)	7,90%	7,93%	0,03
		Levemir	0,82	1,06	0,24 (29,2%)	7,83%	8,02%	0,19

\*p ≤ 0,05

**Objetivo.** Presentar la insulino terapia actual de la diabetes tipo1 (DM-1) tras aparición de las pautas basal-bolus y bombas de infusión continua de insulina (BICD). Valorar necesidades de insulina (U/kg/d), proporción insulina lenta (basal) y rápida (bolus), y su repercusión en el control metabólico.

**Material y método.** Analizamos pautas de 131 pacientes. 73 varones (55,7%), 58 mujeres (44,3%), 37 prepúberes (28,2%) y 94 púberes (71,8%). Edad media ± DE: 13,07 ± 3,48 (rango 3-19). Años de evolución 6,15 ± 3,73 (rango 1-17). El control metabólico se valora con HbA1c media de 3 controles pre y post-cambio.

**Resultados.**

### Pautas

Lenta/ Basal	n (% total pacientes)	+ HUMALOG	+ NOVORAPID	+ANALOGOS/ R.CLASICA
NPH	35 (26,7%)	11 (31,4%)	5 (14,3%)	14 (54,3%)
LANTUS	49 (37,0%)	34 (69,4%)	15 (30,6%)	
LEVEMIR	41 (31,3%)	36 (87,8%)	5 (12,2%)	
BICI	6(4,6%)		6(100%)	

### Proporción de insulina lenta/basal del día

NPH	Lantus	Levemir
67,57%	53,30%	62,71%

### HbA1c según nº Bolus/día

N. de bolus	Insulina	HbA1c
2 (n: 1)		7,4% (1paciente)
3 (n: 34)	NPH	7,53%
3 (n: 26)	+análogo lento	8,53%
4 (n: 65)		7,28%
5 (n: 4)		7,75% (3pacientes)

Entre 3 y 4bolus p < 0,001.

**Conclusiones.** Actualmente mantienen tratamiento con NPH: 26,7% de los pacientes.

Los transferidos de NPH a basal con Lantus® necesitan disminuir (aprox.10-15%) la dosis (U/Kg/d) y la proporción: 50-55% de la dosis total. Los transferidos a basal con Levemir® necesitan incrementar (aprox. 8-10%) y la proporción es: 60-65%. Con BICI la disminución sería 15-25%.

Exceptuando el grupo que pasaron de prepúberes a púberes coincidiendo con el cambio, hemos encontrado mejoría metabólica tras la pauta de Basal/Bolus, siendo significativa en prepúberes que cambiaron a Levemir® y en púberes que cambiaron a Lantus®, así como en prepúberes tras BICI.

HbA1c es significativamente mejor en el grupo de 4 bolus que en el de 3.

## 23

### HOMA EN PACIENTES JÓVENES CON FIBROSIS QUÍSTICA

I. Rica Etxebarria, J. de la Heras, A. Vela, A. Aguayo, P. Jiménez, C. Vázquez<sup>1</sup> y P. Martul

Endocrinología Pediátrica. <sup>1</sup>Neumología Pediátrica. Hospital de Cruces. Bizkaia. Pediatría. Baracaldo. Bizkaia. Correo electrónico: irica@hcr.u.osakidetza.net

La diabetes secundaria a fibrosis quística (DRFQ) es una enfermedad compleja en la que juega un papel determinante la disminución de la secreción de insulina. La importancia de la insulinoresistencia en su génesis ha sido motivo de controversia. El HOMA (homeostasis model assessment) es un modelo matemático sencillo que permite valorar la resistencia insulínica, habiéndose demostrado su buena correlación con técnicas basadas en clamps. El estudio del HOMA en estos pacientes puede ayudar a avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la DRFQ.

**Objetivos.** Estudiar la evolución del metabolismo hidrocarbonado (MH) según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (OGTT), HbA1c y HOMA en pacientes con FQ durante la segunda década de la vida. Conocer su relación con parámetros de función respiratoria y nutricional.

**Pacientes y metodología.** Estudio de 33 pacientes con FQ (edad: 13,4 ± 2,4 años; 22V/11M) seguidos en un protocolo prospectivo de estudio del MH que incluye: exploración física y HbA1c semestral (HPLC, Biorad; vn: 4,8-6,2%) y realización bianual OGTT (medición a los 0 y 120' de glucemias e insulinemias; RIA competitivo, DiaSorin) y HOMA. Hemos estudiado la evolución en 4 años de la OGTT, HOMA y HbA1c, y su relación con la función respiratoria (FEV1%) y el estado nutricional (IMC-SDS).

**Resultados.** *Resultados OGTT:* Estudio inicial: 73% normofunción, 18% intolerancia hidrocarbonada (IH) y 9% diabetes con normogluceemia basal. Los resultados empeoraron de forma estadísticamente significativa a los 4 años: 42% normofunción, 31% IH y 27% diabetes (T. Binomial, p = 0,004). *Resultados HOMA:* El valor inicial de 2,7 ± 0,35, es superior al normal a esta edad publicado en un estudio poblacional británico por Whincup et al. El HOMA a los 4 años aumentó de forma estadísticamente significativa: 4,09 ± 0,46 (T. Wilcoxon, p = 0,001).

La HbA1c se mantuvo en cifras normales. El FEV1% (86,4 ± 14,6 vs. 79,6 ± 21,6; p = 0,001) y el IMC-SDS (-0,21 ± 0,93 vs.

-0,48 ± 0,84; p = 0,04) empeoraron de forma estadísticamente significativa (T. Wilcoxon). En el subgrupo de pacientes (n = 13) que mostró un empeoramiento de la OGTT a los 4 años, la HbA1c aumentó de forma estadísticamente significativa (5,6 ± 0,5 vs. 5,8 ± 0,6; T. Wilcoxon, p = 0,05). No hemos encontrado ninguna variable que se relacione con el empeoramiento de la OGTT.

**Conclusiones.** 1) La patología hidrocarbonada en pacientes con FQ existe y se agrava durante la segunda década de la vida. 2) Estos pacientes tienen una insulinoresistencia demostrable incluso antes de objetivarse trastornos en la OGTT, que progresa rápidamente a pesar de su buena función respiratoria y estado nutricional.

## 24

### IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA GLUCOKINASA MEDIANTE DHPLC

J. Solera, I. González Casado, P. Arias, C. Amiñoso, P. Garre y R. Gracia

Bioquímica y Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid. Correo electrónico: igonzalezc.hulp@salud.madrid.org

La diabetes tipo MODY es una forma monogénica de la enfermedad que muestra un patrón de herencia autosómico dominante, aparición en etapas tempranas de la vida y cierta incapacidad funcional de la célula beta pancreática. Mutaciones en el gen de la Glucocinasa dan cuenta de entre el 7 y el 41% de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo MODY.

Nuestro grupo ha realizado un estudio molecular en el que se han rastreado mediante dHPLC la posible presencia de mutaciones en todas las regiones funcionalmente importantes del gen de la Glucocinasa, en una población seleccionada de pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de la Paz.

Los estudios se han realizado en muestras de DNA purificadas de muestras de sangre obtenidas por venopuntura. Todas las regiones funcionalmente importantes del gen eran amplificadas mediante PCR y sometidas a estudio con dHPLC, en condiciones determinadas por nosotros. Si se observaba algún patrón sugerente de la presencia de una mutación, el fragmento era secuenciado para determinar el tipo de mutación.

El número total de familias diferentes incluidas en el estudio, asciende a 23, y el número de pacientes analizados es de 81. Se han identificado 11 mutaciones en las 23 familias estudiadas, 5 de esas mutaciones no habían sido previamente descritas. En todos los casos se han realizado los controles pertinentes para garantizar que las alteraciones encontradas no correspondiesen con variantes alélicas normales en la población.

## MISCELÁNEA

## 25 CONSECUENCIAS RENALES EN LA OBESIDAD PEDIÁTRICA NO RELACIONADAS CON LA HIPERTENSIÓN NI DIABETES

S. Ventura Paula, M.A. Llopis Díaz, M. Murillo, G. Pintos G y J. Bel

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría.  
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.  
Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

**Introducción.** La obesidad esta asociada con una hiperperforación e hiperfiltración renal, resultado de una mala adaptación vasodilatadora de la arteriola aferente. Esta alteración renal es exacerbada por la presencia concomitante de dislipemia, hiperglicemia o resistencia a la insulina, la inflamación y la hipertensión. La lesión renal se manifiesta clínicamente como microalbuminuria, proteinuria y/o disminución de la función renal, y esta histológicamente caracterizada por una glomerulomegalia, expansión mesangial y/o esclerosis, siendo definida como "glomerulopatía relacionada con la obesidad".

**Objetivos.** Evaluar en un grupo de niños y jóvenes con obesidad de la provincia de Barcelona, las alteraciones renales existentes, y su posible relación con otras complicaciones de la obesidad.

**Métodos.** Se evaluaron 108 niños y jóvenes obesos (IMC > pc97), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: toma de medidas antropométricas: peso, talla, IMC-SDS; control de presión arterial (Diagnóstico de HTA: 3 mediciones de presión

arterial sistólica y/o diastólica > P95 para edad y sexo con una semana de diferencia, Task Force Report, Pediatrics 1996); analítica básica, perfil lipídico, función renal, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.) e índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), microalbuminuria (relación albuminuria/creatininuria, 3 tomas con una semana de diferencia de la primera micción del día). Análisis estadístico con el programa SPSS, 11. Resultados. Se estudio la existencia de microalbuminuria en 108 niños, con un resultado de una mediana de 6 mg/g creat (rango: 932), 2 jóvenes presentaron macroalbuminuria (ver cuadro), los pacientes restantes presentaban valores alb/cr menor a 30 mg/gr, valor considerado máximo de la normalidad (n: 106, mediana: 23, rango: 5).

**Conclusiones.** Si bien ambos pacientes con macroalbuminuria (alb/creat > 200), presentaron intolerancia a la glucosa, ninguno de los dos jóvenes presentaron diabetes mellitus ni hipertensión, por lo que la patología renal sería consecuencia directa de la obesidad e independiente de los factores de riesgo clásicos de nefropatía (HTA, dislipemia), sin poder descartar absolutamente patología renal concomitante en ausencia de biopsia renal.

## 26 EL ANÁLOGO DE GRELINA, GHRP-6 INHIBE LA MUERTE DE NEURONAS HIPOTALÁMICAS INDUCIDA POR GLUTAMATO MONOSÓDICO

A. Delgado Rubín de Célix, J.A. Chowen, C. García Cáceres, J. Argente Oliver y L.M. Frago Fernández

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.  
Correo electrónico: laura.frago@uam.es

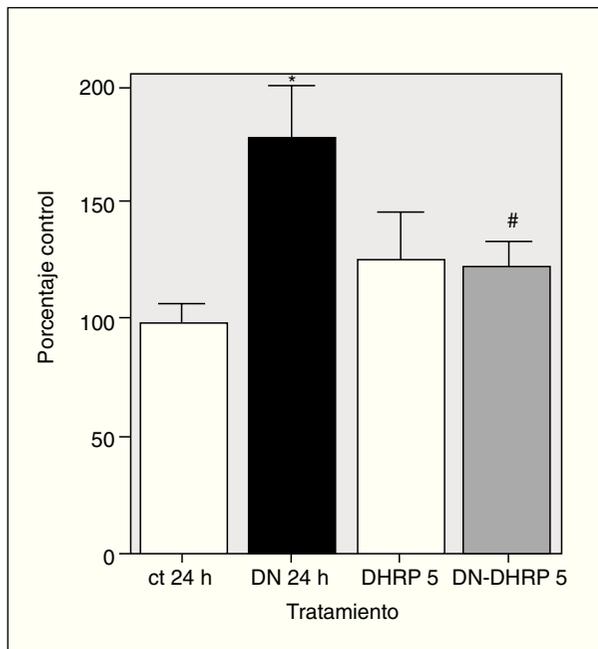
**Introducción.** El GHRP-6, análogo sintético de la grelina, posee efectos protectores y antiapoptóticos en diversos tipos celulares. Recientemente hemos demostrado que el GHRP-6 protege las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato frente a citotoxicidad inducida por glutamato en un modelo *in vivo*, perfilándose como posible tratamiento frente a diversos trastornos neurológicos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos intracelulares mediante los que ejerce su efecto beneficioso. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo *in vitro* para estudiar los mecanismos intracelulares involucrados en las acciones neuroprotectoras del GHRP-6.

**Hipótesis.** El GHRP-6 inhibe la apoptosis de las neuronas hipotalámicas en un modelo de citotoxicidad por glutamato monosódico (MSG).

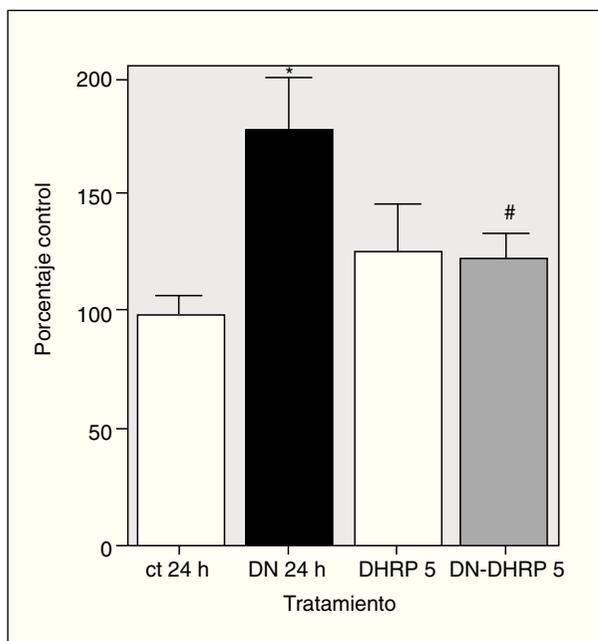
**Materiales y métodos.** Se empleó la línea celular hipotalámica embrionaria RCA-6, a la que se trató con MSG, GHRP-6 o ambos. Los estudios de proliferación celular y apoptosis se realizaron mediante tinción con cristal violeta y ELISA de detección de muerte celular. Se analizó la activación de las caspasas por Western Blot.

**Resultados.** Se observó que a las 48 h de tratamiento con MSG (100 mM), los niveles de apoptosis se incrementaron un 75% con respecto al control (fig. 1). La adición al medio de cultivo de GHRP-6 (25 µg/ml) junto con MSG inhibió la apoptosis. Esta apoptosis comenzó a manifestarse a las 24 h de tratamiento, con la activación de caspasa-9 inducida por el tratamiento con MSG (fig. 2), y este efecto fue completamente revertido por la adición de GHRP-6 junto con el MSG.

Paciente	A	B
Sexo, edad, IMC	l, 17 años, IMC 45,5	l, 15 años, IMC 47,9
Años de evolución obesidad (teórica)	14	9
Microalbuminuria (alb/cr mg/gr)	244 ↑	935 ↑
Alteración metabólica de Hidratos de Carbono	Intolerancia a la glucosa (glu basal: 85, ins basal: 21, glu a los 120': 146, HOMA: 2,54)	Intolerancia a la glucosa (glu basal: 117, ins basal: 67, glu a los 120': 163, HOMA: 19,35)
Alteraciones lipídicas	HDL: 33 ↓, TG: 158 ↑	HDL: 37 ↓, TG: 149
Presión arterial	Registro de 24 hs normal	Pc 75-85
Inflamación PCR: (mg/L)	8,1 ↑	6 ↑
Grosor intima media	Normal (0,05/0,05)	
Ecocardio	Dentro de normalidad	Diámetro diastólico VI ↑ Ligera dilatación
Función hepática	esteatosis leve, sin elevación transaminasas	Transaminasas normales
Tratamiento con IECA		Favorable



**Figura 1.** Niveles de muerte celular por apoptosis en respuesta a los diferentes tratamientos



**Figura 2.** Niveles relativos de activación de caspasa-9 con los diferentes tratamientos.

**Conclusiones.** EL GHRP-6 protege las neuronas hipotálamicas de la línea RCA-6 inhibiendo la apoptosis inducida por el glutamato monosódico, pudiendo considerarse este sistema un buen modelo para estudios de neuroprotección por GHRP-6.

## 27 EFECTOS DE LA METFORMINA SOBRE EL PESO, IMC, MASA GRASA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES AFECTOS DE OBESIDAD

C. Azcona San Julián, M. Martín Izquierdo, M. Suárez Rodríguez, A. Echebarría Barona, M. Garraus Oncea y G. Miranda Ferreiro

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. Correo electrónico: cazcona@unav.es

**Objetivos.** Valorar el efecto de la metformina sobre el peso, IMC, masa grasa y sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes afectados de obesidad.

**Métodos.** Estudio prospectivo en 21 pacientes de 12,31 (3,87) años (8 varones) con obesidad simple. Criterios de inclusión: porcentaje de masa grasa (% MG) superior a 25% y 30% en niños y niñas respectivamente; IMC superior al percentil 95; no respuesta a pautas de alimentación y estilo de vida durante 3 meses. El tratamiento con metformina se realizó de forma compasiva. Todos los pacientes fueron tratados durante 6 meses con metformina y modificación de hábitos de alimentación y estilo de vida. Durante los 6 meses posteriores se suspendió de forma aleatoria el tratamiento con metformina (gupos 1 y 2). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 13.5.

**Resultados.** El tratamiento con metformina asociado a tratamiento dietético y conductual produce una disminución del peso-SDS ( $p < 0,001$ ), IMC-SDS ( $p < 0,001$ ), % MG ( $p = 0,002$ ), índice cintura/cadera (ICC) ( $p = 0,09$ ), HOMA ( $p = 0,19$ ) y glucemia 120 min ( $p = 0,008$ ) a los 6 meses de seguimiento. El 38% de los pacientes presenta glucemia (120 min)  $> 140$  mg/dL y el 42% HOMA  $> 3,8$ . Al comparar los grupos 1 y 2, no existen diferencias significativas a los 0, 6 ni 12 meses. En el grupo 1 la disminución del IMC-SDS y % MG es significativa entre los 0 y 12 meses. La dosis media de metformina es 1.275 mg/día. El 23,8% de los pacientes presentó diarrea y/o dispepsia.

Meses de seguimiento	0	6	12	
			Grupo 1	Grupo 2
N =	21	20	10	5
Peso-SDS	3,04 (1,49)	2,35 (1,47)	2,22(1,41)	2,80 (1,43)
IMC-SDS	3,35 (1,08)	2,47 (1,20)	2,6 (1,32)	2,56 (1,29)
ICC	0,9 (0,05)	0,87 (0,05)	0,88(0, 03)	0,72 (0,45)
MG %	33,28 (5,13)	28,35 (7,93)	33,67 (4,69)	28,25 (11,58)
HOMA	4,48 (3,6)	3,53 (2,31)	2,6 (1,96)	3,61 (1,83)
Glucemia 120 min	129,8 (28,27)	99,57 (24,15)	96,33 (20,50)	123 (17,08)

Datos expresados en media +/- DE. Grupo1: con metformina, grupo 2: sin metformina.

**Conclusión.** El tratamiento con metformina durante 6 meses, asociado a pautas de alimentación y estilo de vida, puede facilitar la disminución del peso, IMC, masa grasa y mejorar el índice HOMA.

## 28

## ESTUDIO GENÉTICO DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

I. Garin Elcoro, T. López-Euba, C. Fernández Ramos, C. Luzuriaga Tomás, M. Martínez Pardo, A. Vela Desojo y G. Pérez de Nanclares Leal

Servicios de Endocrinología Infantil del Hospital de Basurto, del Hospital de Valdecilla, del Hospital Ramon y Cajal y del Hospital de Cruces. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces. Vizcaya.

Correo electrónico: igarinel@bbknet.com

**Introducción.** El hiperinsulinismo congénito constituye la causa más frecuente de hipoglucemias recurrentes en neonatos. Anatomopatológicamente el hiperinsulinismo se clasifica en dos formas: la focal y la difusa. La distinción entre ambas es de gran relevancia porque su pronóstico y tratamiento son diferentes, intentando éste último evitar las hipoglucemias y el consecuente daño cerebral. Hasta el momento se ha relacionado con alteraciones en 5 genes: *GCK*, *SCHAD*, *GDH*, *ABCC8* y *KCNJ11*, no habiéndose encontrado las anomalías genéticas identificadas en las formas focales entre las formas difusas.

**Objetivo.** El objetivo de este trabajo es caracterizar clínica y genéticamente a 6 familias con hiperinsulinismo.

**Pacientes y métodos.** Se analizaron un total de 6 pacientes (2 varones, 4 mujeres) de familias independientes diagnosticados de hiperinsulinismo con una edad media de 6,6 meses (+9,55 DE) y un peso medio de 3.246,6 gr (+951,7 DE). El estudio para la detección de mutaciones en los genes de la glucocinasa (*GCK*), L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (*SCHAD*), glutamato deshidrogenasa (*GDH*) y de las dos subunidades de los canales de potasio dependiente de ATP: SUR1 (*ABCC8*) y KIR6.2 (*KCNJ11*) se realizó mediante PCR con cebadores específicos y secuenciación automática directa en ambas direcciones.

**Resultados.** Tres de los pacientes presentaban alteraciones en *ABCC8* consistentes en delecciones en heterocigosis en distintos exones: L1191fs y 1208delE (ambas en el exon 29) y 2965-2968delGAGA (exon 24). Dichas alteraciones generan un cambio en la pauta de lectura con la consiguiente pérdida de la región proteica donde residen los sitios de unión para la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP que regulan la secreción de insulina. En todos los casos, la mutación fue heredada del padre. En uno de los pacientes, diagnosticado de nesidioblastosis, se ha estudiado el gen *ABCC8* en el tejido hiperplásico y se ha podido observar pérdida alélica de origen materno en ese gen.

Una de las pacientes (diagnosticada de hiperinsulinismo e hiperamonemia) presentaba una mutación en el exón 7 del gen *GDH* heredada de la madre (diagnosticada a los 30 años). Esta mutación provoca un cambio de aminoácido (Arg269His) en la proteína generando su activación. Ello conduce a un exceso en la producción de ATP dentro de la célula beta, con el consiguiente cierre de los canales KATP y la subsiguiente estimulación en la secreción de insulina, y a un exceso en la producción de amonio en el hígado junto con alteraciones en el proceso de detoxificación del mismo.

El resto de los pacientes y genes analizados fueron normales.

**Conclusiones.** El hiperinsulinismo presenta mayoritariamente mutaciones en *ABCC8*. Tres de los seis pacientes no presentaron ninguna alteración en los genes estudiados. Esto hace pensar en la posible implicación de otros genes en la enfermedad, que habría que identificar en el futuro.

## TIROIDES

## 29

## CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA TIROIDEA TRANSITORIA EN CANTABRIA DURANTE EL AÑO 2004

J.L. Guerra Díez, C. Luzuriaga Tomás, A. Eriguren y J.R. Galván Robles

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Correo electrónico: guerdiez@hotmail.com

**Introducción.** La inmadurez del eje tiroideo en recién nacidos pretérmino (RNPT) favorece la existencia de una *hipotiroxinemia transitoria*, acentuada en pacientes de muy bajo peso y/o edad gestacional inferior a 30 semanas. La determinación de T4 total (T4t) junto con TSH en screening metabólico nos acerca más a este tipo de patología.

**Objetivo.** Describir las características bioquímicas de pacientes con alteración del screening metabólico y valorar su eficacia.

**Método.** Pacientes ingresados en neonatología durante el año 2004. Realizada punción de talón y determinación bioquímica por inmunofluorimetría (DELFI). Descartado hipotiroidismo congénito. Análisis de comprobación de hormonas tiroideas por Elisa a los 15 días de vida.

**Resultados.** 46 pacientes: 21,7% con peso < 1.000gr al nacimiento. El 39,1% < 30 semanas, 47,8% entre 30 y 35 semanas y 13,1% > 35 semanas. Los valores de T4 total (T4t) en < 30 semanas y en < 1.000 gr. son significativamente inferiores respecto a los otros grupos. Sólo un caso con TSH superior a 10 mUI/ml y T4t normal, precisó tratamiento. Análisis de confirmación realizados a los 18,93 ± 9,41 días de vida, niveles de T4 libre (T4l) inferiores en pacientes más inmaduros pero sin significación estadística.

	< 30 sem	30-35 sem	> 35 sem	< 1.000 gr	> 1.000 gr
T4 total 1ª	3,37	5,49	6,06	3,33	5,12
T4 total 2ª	3,94	5,50	4,70	4,10	4,92
T4 libre	0,92	1,11	1,09	0,88	1,07
TSH	3,32	3,82	3,49	2,60	3,84

Iniciaron tratamiento con levotiroxina 31 pacientes, dosis media 8,40 ± 2,03 µgr/kg. Existen diferencias significativas de T4 libre y TSH entre tratados y no tratados.

Controlados 28 pacientes, finalizan tratamiento a los 1,33 ± 0,45 años. Dos casos con elevación de TSH y disminución de T4 libre tras retirar levotiroxina, se reinstauró tratamiento hasta los dos años de vida, normalización posterior del eje tiroideo.

**Conclusiones.** El screening con determinación T4 total y TSH permite mejorar el estudio de función tiroidea en los recién nacidos. Los valores hormonales de T4 total y libre en los RNPT inferiores a 30 semanas de gestación y/o peso < 1000 gr. al nacimiento, son significativamente menores. Los análisis de confirmación a los 15 días permiten definir que niños hay que tratar. Debemos realizar un seguimiento de al menos un año en aquellos pacientes en los que exista una hipotiroxinemia

	TTO	N	Media	Desviación típ.		TTO	N	Media	Desviación típ.
T4L cof.	si	31	0,8974	0,22542	T4T1 <sup>a</sup>	si	31	46.242	2,29476
	no	13	1,37	0,29152		no	13	50.123	1,89432
TSH conf.	si	31	41.230	350.904	T4T2 <sup>a</sup>	si	26	45.565	1,76776
	no	13	2,3135	1,1362		no	13	50.554	1,17563

comprobada que requieran tratamiento y estudiar la función tiroidea tras su supresión.

### 30

#### CIFRA SIGNIFICATIVA DE TSH A PARTIR DE LA CUAL ES MÁS PROBABLE ENCONTRAR UN TRASTORNO DE AUTOINMUNIDAD ASOCIADO

S. Ares Segura<sup>1</sup>, M. García Ascaso<sup>2</sup>, M.A. Molina Rodríguez<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>2</sup> y R. Gracia Bouthelie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neonatología. <sup>2</sup>Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Correo electrónico: sares@telefonica.net

**Introducción.** La elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en respuesta a una alteración tiroidea puede ser debida a varias causas. Algunas de ellas son transitorias (infecciones glandulares, intoxicación puntual por yodo...etc.) por lo que la necesidad de ser controladas de manera exhaustiva es menor que otras, entre las que se incluye el desarrollo de autoinmunidad tiroidea.

**Objetivo.** Definir el nivel de TSH a partir del cual la probabilidad de presentar anticuerpos antitiroideos positivos sea significativa.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 98 pacientes de edades comprendidas entre los 2 meses y los 14 años de edad. Todos los niños presentaron niveles de TSH por encima 5.0 con niveles de T4 libre normales. Ningún caso presentó alteraciones en las pruebas neonatales de hipotiroidismo congénito. En todos los casos se recogieron datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla y patología asociada así como los niveles de anticuerpos antitiroglobulina (ATG) y anticuerpos antiperoxidasa (APO). Se definieron los niveles de TSH mediante la determinación de una curva ROC.

**Resultados.** El 17,6% de los pacientes presentaron niveles de ATG y APO superiores a 60 U.I./mL. Los niveles de TSH oscilaron entre 5,0 y 34,6 uUI/mL. Se encontró que cifras de TSH superiores a 11,55 uUI/mL eran muy sugerentes de presentar niveles de anticuerpos tiroideos positivos con una especificidad superior al 90%.

**Conclusión.** En nuestro estudio hemos determinado un nivel representativo de TSH en el cual es muy probable que el niño estudiado haya desarrollado un proceso autoinmune tiroideo, lo que prevé una cronificación del trastorno tiroideo que no encontraríamos en otros casos. Nosotros proponemos que los niños con cifras de TSH superiores a 11,55 uUI/mL deberían ser controlados de manera más frecuente, evaluando de manera regular la presencia de autoanticuerpos.

### 31

#### YODO EN EL EMBARAZO: REPERCUSION SOBRE FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA Y NEONATAL Y SOBRE DESARROLLO PSICOMOTOR

C. Azcona San Julián, M. Suárez Rodríguez, M. Martín Izquierdo, M. Garraus Oneca, P. Bastero Miñón y V. Alzina de Aguilar

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

Correo electrónico: cazcona@unav.es

**Objetivos.** 1) Analizar la relación entre la ingesta de yodo durante la gestación y la función tiroidea materna en la semana 37 y TSH neonatal. 2) Determinar si la ingesta de yodo se adecua a las recomendaciones actuales. 3) Valorar la relación entre el consumo de yodo durante el embarazo y el desarrollo psicomotor de la descendencia.

**Material y métodos.** Se determinaron en 147 gestantes en la semana 37 los niveles séricos de TSH y T4 libre en sangre. La ingesta de yodo se determinó mediante un cuestionario dietético y en orina de 24 h (método de Sandell-Kolthoff). La TSH neonatal se obtuvo del cribado de hipotiroidismo neonatal. El desarrollo psicomotor de los niños fue evaluado con las escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad.

**Resultados.** De las 147 mujeres que iniciaron el estudio, 7 fueron excluidas por presentar hipotiroidismo. Sólo el 21% de las gestantes consumen cantidades de yodo superiores a 200 mcg al día. El 90% de las mujeres presentan niveles de yodo en orina inferiores a 200 mcg/L. Existe una relación estadísticamente significativa entre la concentración de yodo en orina y su ingesta diaria ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ). El 64% de las gestantes presentan valores séricos de T4 libre  $< 10$  pmol/L y el 79% TSH  $< 2$  mcU/mL. En el 3,6% de los recién nacidos los valores séricos de TSH son inferiores a 5 mcU/mL. Se evaluó el desarrollo psicomotor en 27 niños (entre 38-44 meses de edad) dividiendo la muestra en función de los valores de T4 libre maternos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias de los coeficientes verbales y manipulativos de los 2 grupos.

**Conclusión.** La concentración urinaria de yodo y su ingesta diaria muestran que la mayoría de estas mujeres no ingieren las cantidades de yodo recomendadas. Este bajo consumo de yodo podría justificar el alto porcentaje (3,6%) de neonatos con TSH  $> 5$  mcU/mL.

### 32

#### EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL YODO EN UNA POBLACIÓN DE GESTANTES CONSIDERANDO DOS INDICADORES DISTINTOS

A. Aguayo Calcena, G. Grau, M. Espada, A. Vela, I. Rica, I. Ocerin, M.A. Busturia, M.A. Aniel-Quiroga, J.R. Bilbao, J.I. Pijoan, J.C. Vitoria, L. Castaño y P. Martul

Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces/Laboratorio Normativo de Salud Pública. Baracaldo. Bizkaia.

Correo electrónico: anibalaguayo@bbknet.com

**Introducción.** La deficiencia de yodo durante la gestación puede producir en la madre y el niño diversas alteraciones conocidas como trastornos por deficiencia de yodo.

**Objetivo:** Evaluar el estado nutricional en yodo de una población de gestantes considerando como indicadores la yoduria y los valores de TSH  $> 5 \mu\text{U/ml}$  obtenido a través del cribado neonatal para hipotiroidismo. Indicadores aceptados por organismos internacionales: OMS, UNICEF y Consejo Internacional para Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD) y observar si existe una correlación adecuada entre estos indicadores en nuestra población.

**Material y método.** Se estudian 2.246 mujeres gestantes que consultaron en los Centros de Salud del área del Hospital de Cruces. Las muestras de sangre y orina se recogieron en el 1º y 2º trimestre del embarazo con consentimiento informado. La yoduria se determinó por HPLC en fase reversa usando par iónico con detección electroquímica y electrodo de plata y la creatinuria por métodos colorimétricos (basado en la reacción de la creatinina con picrato de sodio descrito por Jaffe).

Las muestras de sangre para la determinación de la TSH neonatal se recogieron en papel de filtro entre el 2º y 3º día de vida según el protocolo habitual entre los años 2002 y 2005. Para su análisis se utilizaron kits comerciales (DELFA neonatal hTSH kits Wallac Oy). Se excluyeron de este estudio los casos de prematuridad, embarazos múltiples, gestantes con patologías tiroideas en tratamiento, hipotiroidismo congénito, abortos y los recién nacidos fallecidos o nacidos en otras comunidades autónomas.

**Resultados.** Se estudian los resultados de 1880 mujeres gestantes en el primer trimestre y de ellas 1.323 en el segundo trimestre. Los resultados de la yoduria se expresan en mg de yodo por gramo de creatinina. En el primer trimestre la mediana de la yoduria es de 88 mg/gr. y en el segundo trimestre 151 mg/gr. diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los recién nacidos la edad gestacional media es de  $277,54 \pm 3$  días (39,6 semanas), el peso medio es de  $3.266,28 \pm 436$  g y la longitud media =  $49,94 \pm 5,5$  cm. La media de la TSH neonatal =  $2,48 \pm 1,01 \mu\text{U/ml}$ . Un 5,27% de los recién nacidos presenta una TSH  $\geq 5 \mu\text{U/ml}$ . No se observa diferencia significativa en la media de la yoduria de las madres cuyos hijos tienen una TSH  $< 5$  ó  $\geq 5 \mu\text{U/ml}$  y no hay correlación entre la yoduria en el 2º trimestre de gestación y la TSH neonatal.  $R = -0,02$   $p < 0,05$ . No encontramos correlación entre la yoduria en el 1º y 2º trimestre con respecto al peso y la longitud de los recién nacidos.

**Conclusiones.** 1) Las mujeres gestantes presentan deficiencia de yodo según los dos indicadores considerados y recomendados por los organismos internacionales OMS, UNICEF, ICCIDD, para la evaluación del estado nutricional del yodo en esta población. 2) No encontramos una correlación entre la yoduria en el segundo trimestre y las TSH neonatales. Lo que puede atribuirse al aumento comprobado de aporte de yodo en el segundo trimestre.

*Este trabajo se ha realizado con la ayuda del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, de la Fundación Salud 2000, de la Red de Centros del FIS (RCMNCO3-08), de la Beca José Igea de la SEEP y la Fundación IKERTU.*