

Documentos

XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes. Coquimbo, Noviembre 2009

Premio al Mejor Trabajo Clínico

LA OBESIDAD CENTRAL Y EL SÍNDROME METABÓLICO SE ASOCIAN A HIPERCORTISOLISMO PORTAL Y NO SISTÉMICO SUSTENTADO POR LA ELEVACIÓN DE TETRAHIDRODERIVADOS URINARIOS

R. Baudrand¹, C. Campino¹, CA. Carvajal¹, O. Olivieri², G. Guidi², G. Faccini², F. Pasini², J. Sateler³, J. Cornejo⁴, B. San Martín⁵, JM. Domínguez¹, LM. Mosso¹, G. Owen⁴, AM. Kalerig⁶ y C. Fardella¹.

Departamentos de Endocrinología¹, Medicina Familiar³, Ciencias Fisiológicas⁴ y Genética Molecular⁶, Pontificia Universidad Católica; Universidad de Verona², Italia; Medicina Veterinaria⁵, Universidad de Chile.

Introducción: En la obesidad central y el síndrome metabólico (SM) existiría un hipercortisolismo esplácnico-portal derivado de la producción de glucocorticoides en el tejido adiposo visceral e hígado por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), que genera cortisol (F) a partir de cortisona (E) inactiva. El cortisol es metabolizado por las reductasas hepáticas a sus tetrahidrometabolitos (THs) inactivos, siendo THF proporcional al F portal. **Objetivos:** Cuantificar los THs urinarios y su correlación con F y E plasmáticos y urinarios, y determinar su asociación con parámetros antropométricos, bioquímicos y SM. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 220 sujetos en un consultorio [edad: 52,5 \pm 9,6 años, 76% de sexo femenino, IMC: 29,3 \pm 4,4 Kg/m²; SM en 130/220 pacientes (59%) por criterios ATPIII]. Se evaluaron en plasma: F y E, creatinina, aldosterona, actividad de renina (ARP), glicemia y perfil lipídico; en orina de 24 hrs: F y E libres mediante HPLC-MS/MS y los metabolitos THE, THF, α THF, Cortolona, β Cortolona, Cortol y β Cortol por GC/MS. **Resultados:** Se observó una correlación positiva entre peso, IMC, perímetro abdominal (PA) y relación cintura cadera (RCC) con THF, α THF y THE (r entre 0,19 y 0,36; todas las correlaciones con p < 0,001), que se mantiene al analizar hombres y mujeres por separado. No hubo asociación entre peso, IMC, PA y RCC con F y E plasmático ni urinario. Los niveles de THF se correlacionaron directamente con THE (r = 0,84, p < 0,001), α THF (r = 0,65, p < 0,001) y mayor número de variables de SM (r = 0,15, p = 0,03); inversamente con HDL (r = -0,18, p < 0,001) y no se correlacionaron con F y E plasmáticos. Los pacientes con SM presentaron mayores concentraciones de THF (p = 0,01), α THF (p = 0,01), THE (p < 0,01), Cortol (p = 0,02) y Cortolona (p < 0,001), pero sin diferencias en los niveles de F y E plasmáticos ni urinarios. Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la obesidad y el SM se asocian a un síndrome de Cushing visceral y no sistémico. El aumento progresivo de la grasa visceral genera una mayor producción de cortisol por acción de la 11 β -HSD1, causando un hipercortisolismo esplácnico y portal que sería clave en la patogenia de los trastornos metabólicos asociados. La metabolización hepática del cortisol explicaría el fenotipo similar de la obesidad con el síndrome de Cushing pero con F plasmático y urinario normal. Financiamiento: FONDECYT N° 1070876 a C.F. y Núcleo Milenio P04/030-F.

Premio al Mejor Trabajo Libre en Diabetes

TRATAMIENTO CON METFORMINA EN ADOLESCENTES HIPERANDROGÉNICAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: UN ESTUDIO RANDOMIZADO-DOBLE CIEGO

Codner E, Iñiguez P, López P, Eyzaguirre FC, Asenjo S, Torrealba I, Ávila A, Pérez-Bravo F, Cassorla F.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán, Santiago, Chile. Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad Concepción. Esc. de N.

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con metformina en pacientes hiperandrogénicas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Método Se reclutaron adolescentes con DM1 (N = 24) con hiperandrogenismo clínico (Ferriman-Gallwey \geq 5) y/o bioquímico (testosterona > 0,6 ng/ml o índice de andrógenos libres (IAL) > 6), con control metabólico insuficiente y en tratamiento con dosis altas de insulina (\geq 0,7 UI/kg/día). Se evaluaron ciclos menstruales y ovulación los tres meses antes del inicio del tratamiento. Se realizó una asignación a metformina (850 mg cada 12 hr) o placebo randomizada en forma doble ciego y asignada por programa computacional. Se trataron las niñas por nueve meses, periodo en que se evaluaron los ciclos menstruales y ovulación durante el tratamiento. Al inicio y final del protocolo se midieron esteroides y gonadotropinas. La ovulación se determinó con progesterona medida en papel filtro los días 18-23-28 de cada ciclo menstrual. Se realizó una un análisis por intención de tratamiento. Estadística: Prueba T test pareado o Wilcoxon para variables paramétricas o no paramétricas, respectivamente.

	Basal		Delta Final-Inicial	
	Metformina	Placebo	Metformina	Placebo
N	13	11	13	11
Puntaje Ferriman-Gallwey (mediana [rango])	5 (4-24)	11 (8-15)*	0,1 \pm 0,8	0,6 \pm 0,7
Tasa ovulatoria (N/100 días)	1,0 \pm 1,4	0,7 \pm 1,4	0,1 \pm 1,0	0,4 \pm 1,0
17OH Progesterona (ng/ml)	1,5 \pm 0,8	1,3 \pm 0,6	-0,5 \pm 0,7+	-0,2 \pm 0,7
Testosterona (ng/dl)	59,7 \pm 22,2	49,9 \pm 21,2	-13,0 \pm 16,4+*	2,8 \pm 19,6
Índice de andrógenos libres	11,0 \pm 10,9	8,8 \pm 9,3	-7,3 \pm 10,1+	-3,3 \pm 10,2
DHEAS (ng/ml)	1.867 \pm 1.019	1.440 \pm 473	-138 \pm 485	228 \pm 504
Androstenediona (ng/ml)	2,1 \pm 0,7	1,8 \pm 0,7	-0,4 \pm 0,5+	-0,1 \pm 0,8

*p < 0,05 Metformina vs placebo. +p < 0,05 Final versus inicial.

Resultados: Las niñas tratadas con metformina y placebo mostraron similares niveles de hirsutismo, tasa de ovulación, HbA1c y dosis de insulina. Las niñas tratadas con metformina mostraron una mayor disminución en los niveles de testosterona, IAL, androstenediona, 17OH Progesterona y estradiol. **Conclusiones:** El tratamiento con metformina en adolescentes hiperandrogénicas con DM1 produce una disminución significativa en los niveles de andrógeno comparado con el tratamiento con placebo, pero no produce ningún efecto significativo en los parámetros clínicos tales como en el hirsutismo, tasa de ovulación o control metabólico (Fondecyt 1050452).

Premio al Mejor Trabajo Básico

EXPRESIÓN GÉNICA Y PROTEICA DE LA SUB UNIDAD ÁCIDO LABIL (ALS) EN PLACENTAS DE TÉRMINO DE RECIÉN NACIDOS (RN) PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA SU EDAD GESTACIONAL

Iñiguez G¹, Argandoña F¹, Medina P¹, Martínez J¹, González CA¹, Kakarieka E², Márquez L², San Martín S³, Cassorla F¹, Johnson MC¹.

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile¹. Hospital Clínico San Borja Arriarán². Universidad de Valparaíso³.

Introducción: IGF-I aumenta su vida media en circulación al formar un complejo ternario con IGFBP-3 y ALS. La placenta humana expresa el mRNA y la proteína para IGF-I e IGFBP-3, sin embargo no se ha descrito que lo haga para ALS. Se han descrito recientemente pacientes con mutaciones en el gen para ALS, las que se han asociado a una mayor susceptibilidad para desarrollar resistencia a insulina y alteraciones en el crecimiento post natal. **Objetivo:** Estudiar si la placenta humana es capaz de expresar el mRNA y la proteína para ALS e investigar posibles diferencias en placentas de RN PEG, AEG y GEG. **Métodos:** Se seleccionaron 61 placentas provenientes de gestaciones de término (37 a 41 semanas), de RN PEG (n = 24), AEG (n = 22) y GEG (n = 15). Se evaluó la expresión génica por RT-PCR normalizado con la expresión de rRNA18S y los contenidos proteicos por un inmunoensayo específico tanto en la placa coriónica (PC) como basal (PB) de las placentas. Estudio estadístico: ANOVA y correlación de Spearman. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio ± EEM.

	PEG (24)	AEG (22)	GEG (15)
Peso Nacimiento (SDS)	-2,18 ± 0,13*	0,17 ± 0,22	2,54 ± 0,33***
ALS/ rRNA 18S	PC 0,88 ± 0,11*	0,69 ± 0,08	0,45 ± 0,04
	PB 1,00 ± 0,12*	0,71 ± 0,08	0,53 ± 0,07
ALS ng/g placenta	PC 41,5 ± 8,5*	26,6 ± 4,2	26,3 ± 5,8
	PB 31,7 ± 4,4**	23,4 ± 3,1	18,8 ± 2,3

p < 0,05; * PEG vs AEG y GEG; ** PEG vs GEG; *** GEG vs AEG

La expresión génica y proteica de ALS fue confirmada por secuenciación y por inmunohistoquímica respectivamente. Se encontró una relación inversa entre el peso de nacimiento y la expresión del mRNA y la concentración proteica de ALS en la PC de las placentas (r = -0,324, p < 0,05 y r = -0,237, p < 0,05, respectivamente). **Conclusión:** Se describe por primera vez que el mRNA y la proteína de ALS se expresan en placentas humanas. Encontrándose una mayor expresión génica y contenido proteico de ALS en las placentas de niños PEG, lo que estaría sugiriendo un posible rol para esta proteína, en el crecimiento fetal en humanos. Protocolo aprobado por Comité de Ética Institucional. Financiamiento: FONDECYT 1061082.

DIFERENCIAS EN LAS CONCENTRACIONES DE LAS HORMONAS DEL EJE SOMATROFICO EN SANGRE DE CORDÓN DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG) ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL

Iñiguez G¹, Argandoña F¹, Rivera J¹, González CA, Kakarieka E², Márquez L², Johnson C¹, Cassorla F¹.

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile¹. Hospital Clínico San Borja Arriarán¹.

Introducción: El crecimiento fetal es el producto de la disponibilidad adecuada de oxígeno y nutrientes, combinado con el efecto de los factores de crecimiento. El sistema IGFs es un importante factor endocrino que participa en el crecimiento fetal. **Objetivo:** Estudiar las concentraciones de GH placentaria (pGH), IGF-I/II, IGFBP-1/2/3, ghrelina y ALS en sangre de cordón (SC) de recién nacidos (RN) de término (37-41 semanas de gestación) PEG, AEG y GEG. **Métodos:** Se estudiaron la sangre de cordón de 80 PEG (Peso nacimiento (PN) = -1,97 ± 0,08 SDS), 66 AEG (PN = 0,36 ± 0,10 SDS) y 63 GEG (PN = 2,69 ± 0,12 SDS). Se utilizaron inmunoensayos específicos. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio ± EEM, y las diferencias estadísticas se determinaron por ANOVA.

	PEG (n = 80)	AEG (n = 66)	GEG (n = 63)
IGF-I (ng/ml)	68,0 ± 3,1 (#,§)	78,2 ± 2,9	109,4 ± 4,3 (&)
IGF-II (ng/ml)	577,9 ± 18,9 (#)	655,1 ± 22,1	624,4 ± 34,4
IGFBP-1 (ng/ml)	165,5 ± 21,5 (#,§)	100,5 ± 20,3	62,4 ± 16,0
IGFBP-2 (mg/L)	2,8 ± 0,1 (#,§)	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2
IGFBP-3 (mg/L)	0,98 ± 0,08 (#)	1,10 ± 0,07	1,40 ± 0,08
ALS (nmol/L)	42,4 ± 3,8 (§)	46,7 ± 2,7	58,8 ± (§)
Ghrelina (pg/ml)	531,9 ± 30,3 (#,§)	607,9 ± 29,2	456,4 ± 31,8 (&)
pGH (pg/ml)	996 ± 190	636 ± 157	722 ± 156

p < 0,05, # PEG vs AEG, § PEG vs GEG, & GEG vs AEG

Se encontró una correlación directa entre PN y las concentraciones de IGF-I (r = 0.530), IGFBP-3 (r = 0.431) y ALS (r = 0.380). Además se encontraron correlaciones inversas entre PN y las concentraciones de IGFBP-1 (r = - 0.521) e IGFBP-2 (r = - 0.426). Conclusión: Las bajas concentraciones de IGF-I, IGFBP-3 y ALS y las altas concentraciones de pGH, IGFBP-1 e IGFBP-2 en SC encontradas en los RN PEG sugieren que estos factores de crecimiento pueden tener un rol en el desarrollo de la restricción del crecimiento intrauterino. Por otro lado, las altas concentraciones en SC de IGF-I, IGFBP-3 y ALS y las bajas IGFBP-1 e IGFBP-2 observadas en los RN GEG sugieren que podrían estar facilitando el desarrollo de macrosomía fetal. Financiamiento: FONDECYT 1061082.

Documentos

FUNCIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES SANAS CON MORFOLOGÍA DE OVARIO POLIQUÍSTICO: EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

Eyzaguirre FC¹, Merino P¹, Iñiguez G¹, López P², Villarroel C¹, Pérez-Bravo F³, Ávila A¹, Cassorla F¹, Codner E¹.

¹Instituto de Investigación Materno-Infantil, Escuela de Medicina; ²Hospital San Borja Arriarán; ³Departamento de Nutrición. Universidad de Chile.

Introducción: La morfología de ovario poliquístico (PCOM) es uno de los criterios diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS) en la mujer adulta. No está claro el significado de este hallazgo en adolescentes. **Objetivo:** Evaluar prospectivamente la frecuencia de PCOM y su asociación con función ovárica, ovulación y composición corporal en adolescentes sanas entre los 2 y 5 años postmenarquia (PM). **Métodos:** Estudio prospectivo de 20 adolescentes sanas ($13,8 \pm 0,8$ años) a los 2, 3, 4 y 5 años PM. Evaluación anual: perfil hormonal (basal y post leuprolide), ultrasonido pelviano y evaluación de composición corporal (DEXA). Evaluación ovulación con medición de progesterona salival por 6 meses entre 2-2,9 y 3-4 años PM (181 ciclos). Se estableció un punto de corte de progesterona salival mayor de 0.06 ng/ml como sugerente de ovulación (estudio en 20 mujeres jóvenes ovulatorias. sensibilidad: 90 y especificidad: 100%). Definición de PCOM según criterios de Rotterdam. Análisis estadístico: GEE, Kappa, X² y Mann-Whitney. **Resultados:** PCOM se observó en 40, 40, 33,3 y 0% de las adolescentes normales a los 2, 3, 4 y 5 años PM, respectivamente. Concordancia en el diagnóstico de PCOM fue de 52,6% entre los 2 y 4 años PM ($p = 0,6$). PCOM no tuvo un efecto significativo sobre la frecuencia de ciclos ovulatorios ni duración del ciclo menstrual (Tabla). A los 2 años PM el grupo PCOM (+) mostró niveles más bajos de FSH ($p = 0,04$), y más altos de DHEAS ($p = 0,01$) y estradiol estimulados ($p = 0,01$) a diferencia del grupo PCOM (-). Al control de los 3 y 4 años PM el perfil hormonal, los niveles de andrógenos y la composición corporal fue similar en ambos grupos.

		PCOM (+)	PCOM (-)	p
Duración ciclos (días)	2-3 años PM	32,1 ± 4,0	33,4 ± 6,1	ns
	3-4 años PM	32,1 ± 1,8	32,2 ± 6,1	ns
Tasa ovulación (n/100 días)	2-3 años PM	1,1 ± 0,9	1,2 ± 0,6	ns
	3-4 años PM	1,2 ± 1,1	1,6 ± 1,1	ns

Conclusiones: La presencia de PCOM es un hallazgo frecuente en adolescentes sanas no hiperandrogénicas y no persiste en el tiempo. PCOM no afecta ovulación, perfil hormonal ni composición corporal. Estos datos sugieren que PCOM en adolescentes sanas es un hallazgo fisiológico y no debe ser incluida como criterio diagnóstico de PCOS a esta edad. (FONDECYT 1050452).

POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO (Fat Mass and Obesity Associated Gene) AFECTA EN FORMA PRECOZ LOS INDICADORES ASOCIADOS A RESISTENCIA INSULÍNICA, SELECTIVAMENTE EN POBLACIÓN DE SEXO FEMENINO

Riffo T, Ulloa N, Aguayo C, Sáez K, Bustos P, Muñoz I, Salomón C, Asenjo S.

Facultades de Farmacia, Medicina y Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

La obesidad común es una enfermedad crónica de alta prevalencia en población infantil. Ciertos polimorfismos genéticos condicionarían su aparición. El polimorfismo rs9939609 del gen FTO se ha asociado a obesidad común y DM2. **Objetivo:** Evaluar la relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO, con obesidad e indicadores metabólicos asociados a resistencia a la insulina en población escolar. Diseño experimental: Estudio descriptivo en la población de 6-11 años de escuelas municipales de Hualpén. **Materiales y Métodos:** Se seleccionó una muestra de escolares ($n = 366$; 184 niñas y 182 niños, 126 normopeso y 240 obesos), se midieron y pesaron, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y su estado nutricional se clasificó según el criterio percentilar de IMC del CDC. Se determinó C-HDL, triglicéridos (TG), glicemia, insulina, adiponectina y se calculó la razón TG/C-HDL y el HOMA-IR. El polimorfismo rs9939609 se determinó mediante RT-PCR acoplado al sistema de High Resolution Melting (HRM). **Resultados:** Se determinó que la frecuencia de la mutación rs9939609 en escolares con peso normal es: 27% heterocigoto y 15% homocigoto, y en obesos: 29% heterocigoto y 25% homocigoto ($p < 0,05$). La condición de obesidad en ausencia de la mutación se asoció a valores de C-HDL y adiponectina significativamente inferiores en comparación a normopesos (22,4% y 27,5% respectivamente), y a valores de TG, HOMA-IR y razón TG/C-HDL significativamente superiores (50,2%, 74,5% y 87,5% respectivamente), diferencias que se acentúan en obesos portadores homocigotos de la mutación. Se observó que el impacto negativo de la mutación estuvo selectivamente asociado al sexo femenino, de esta forma, las niñas obesas portadoras rs9939609 presentaron un valor de HOMA-IR 71 % superior al de niñas obesas sin la mutación ($p < 0,001$), en tanto que dicho indicador no fue distinto entre niños obesos portadores y no portadores de tal mutación. **Conclusión:** Nuestros resultados demuestran que el SNP rs9939609 del gen FTO, en su forma homocigota, es más prevalente en escolares obesos que en aquellos de peso normal. En edades tempranas, este polimorfismo magnifica el deterioro de indicadores metabólicos de resistencia a insulina asociados a obesidad, selectivamente en población de sexo femenino. Su detección temprana en niñas con sobrepeso y/o factores de riesgo de obesidad pudiera servir para predecir mayor susceptibilidad de padecer precozmente de alteraciones metabólicas asociadas a resistencia a insulina.