

XIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Hotel Patagonia Meliá, Puerto Varas. 20, 21 y 22 de noviembre de 2008

Premio 2008 al mejor trabajo libre en Endocrinología

Nombre : Amaya Oyarzún Arancibia
Especialidad : Alumno X
Dirección : Avda. El Libano 5524, Macul. Santiago
Teléfono : 9781477
E-mail : amaya.oyarzun@gmail.com

¿ES LA ELEVADA CONCENTRACION DE ANTICUERPOS ANTICASPASA 8 UN POSIBLE MARCADOR DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)?

Oyarzún A¹, Contreras L¹, Lera L¹, Angel B¹, Carrasco E, ², Codner E³, Pérez-Bravo F¹.

¹Lab. Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, ² Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Fac. Medicina. Universidad de Chile y ³ IDIMI, Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile (Proyecto FONDECYT 1060790).

Introducción: La desregulación de la apoptosis a través de la vía Fas-FasL es un fenómeno cada vez más relevante en los mecanismos patogénicos asociados a enfermedades autoinmunes. La caspasa 8 inicia la activación del proceso apoptótico e interactúa directamente con Fas en la membrana del linfocito T. La alteración linfocitaria generada a nivel de células T reactivas podría inducir la producción de autoanticuerpos agresores contra la célula β pancreática. **Objetivo:** Estandarizar un ensayo ELISA para medir la concentración de anticuerpos anticaspasa 8 en plasma de pacientes DM1 y analizar su distribución y posible asociación con características de la enfermedad. **Pacientes y Método:** Se reclutaron 116 pacientes con DM1 de diagnóstico reciente y 149 niños y jóvenes controles. Se estandarizó un ensayo ELISA para la detección de anticuerpos anticaspasa 8 en plasma y se correlacionó la concentración de este anticuerpo con marcadores clásicos de autoinmunidad como IA-2 y GAD65 y las características clínicas al debut de la diabetes. El análisis estadístico incluyó distribución por rangos intercuartiles y regresión logística. **Resultados:** Los pacientes con DM1 tuvieron una elevada concentración de anticuerpos anticaspasa 8 en relación a los controles (89,1 ng/mL *versus* 32,9 ng/mL, $p < 0,0001$, valores expresados como mediana). La proporción de pacientes con DM1 con altas concentraciones de anticaspasa 8 (percentiles 50-75) fue significativamente mayor al grupo control ($p < 0,0001$). Anticaspasa 8 mostró una fuerte asociación con anti-GAD65 positivo (OR = 3,48; $p < 0,035$) y con eventos de cetoacidosis (OR = 10,74; $p < 0,0001$), con los factores glicemia y edad de debut como variables contribuyentes. **Conclusión:** Este es el primer reporte en la literatura de anticuerpos anti-caspasa 8 en DM1 mediante ELISA. Su elevada concentración en pacientes y su alta correlación con anti-GAD65 podrían sugerir su posible utilización como marcador de apoptosis asociado con autoinmunidad y severidad clínico-metabólica en los pacientes con DM1.

Premio 2008 al mejor trabajo libre en Diabetes

Nombre : Ethel Codner
Especialidad : Médico X
Dirección : Casilla 226-3 Santiago
Teléfono : 977-0850
E-mail : ecodner@med.uchile.cl

ESTUDIO MOLECULAR DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NEONATAL (DMN) PERMITE SUSPENSIÓN DE INSULINA Y TRATAMIENTO EXITOSO CON SULFONILUREAS

Codner E¹, Ugarte F², Vidal T³, García H⁴, Gaete X⁵, Silva R^{4,5}, Arriaza M⁶, Mericq V¹, Hodgson MJ⁷, Ellard S⁸, Hattersley AT⁸

¹ Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), U. de Chile; ² Hosp. Exequiel González Cortés (Santiago, Chile); ³ Hospital Dr. Hernán Henríquez, Temuco; ⁴ Clínica Santa María; ⁵ Hospital Roberto del Río; ⁶ Hospital Gustavo Frick; ⁷ Pontificia Univ. Católica de Chile, ⁸: Peninsula Medical School (Exeter, UK)

Introducción: La DM diagnosticada en niños menores de 6 años puede ser causada por mutaciones en el canal Kir6.2 (gen *KCNJ11*) o en el receptor de sulfonilurea (gen *SUR1*), que forman el canal sensible a ATP de la célula β . **Objetivo:** Estudiar la etiología de DMN, y la respuesta a largo plazo al tratamiento con sulfonilureas en aquellos niños con mutación *KCNJ11* o *SUR1*. **Método:** Niños con DMN (N=12) fueron estudiados. Se estudiaron en forma secuencial los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* (insulina) y *GCK* (glucocinasa). Se realizó secuenciación de los intrones y límites intron-exon. Aquellos pacientes con mutación de *KCNJ11* o *ABCC8* fueron transferidos a sulfonilurea y se describe su respuesta al tratamiento y evolución a los 2 años. **Resultados:** Se detectó una mutación en la mitad de los pacientes, tres de ellos tenían una mutación activante heterocigota de *KCNJ11* (R201H (n = 2, PT1-2); R201L N = 1, PT3), y tres tenían mutaciones en *ABCC8*: uno de ellos presentó la mutación Q211K heterocigota (N = 1, PT4); y otros dos eran hermanos con una mutación heterocigota compuesta L438F/M1290V (PT5-6), cuyos padres, portadores de un solo alelo afectado, presentaron DM2 en la 4ª y 5ª década. Los PT1-4 fueron transferidos exitosamente a sulfonilureas (glibenclamida-tolbutamida). Los PT 4-5 rechazaron el cambio. PT 1-4 han estado con este tratamiento por 26 ± 62 meses con una disminución de la HbA1c desde $8,9 \pm 1,8$ a $6,2 \pm 0,8\%$. **Conclusiones:** El diagnóstico molecular permite suspender la insulina y realizar un tratamiento con sulfonilureas con un control metabólico óptimo sostenido a largo plazo en un porcentaje importante de los niños con DMN.

XIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Premio 2008 al mejor trabajo Clínico

Nombre : Christofer Sorli
Especialidad : Médico
Teléfono : 9-3343296
E-mail : caylwin@mi.cl

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE TRATAMIENTO DE DIABETES TIPO 2 CON BY-PASS YEYUNO DUODENAL COMPLETO CON DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO. INFORME PRELIMINAR.

Sorli C¹, Rodríguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Alamo M, Aylwin CG, Riedemann K, Arias P, Tarnoff M², Ramos A³, Galvao M³. Billings Clinic, Billings, MT¹, Tufts University Boston, MA², Sao Paulo, Brasil³, Centro Cirugía Obesidad y Unidad de Diabetes Hospital Dipreca.

La rápida mejoría del control glicémico en diabéticos tipo 2 (DM2) posterior a la cirugía de by-pass gástrico, en gran medida se explica por mecanismos neurohormonales asociados al bypass. **Objetivo:** Primer reporte de bypass duodeno-yeyunal completo con implante de dispositivo endoscópico de 61 cms. (DE) en DM2 obesos para evaluar eficacia en control glicémico y peso. **Material y Método** Previo consentimiento informado, 18 DM2, con IMC 38,4 (30-50) kg/m² y HbA1c > 7 %, se randomizaron a instalación de DE (N = 12) vs endoscopia sola (N = 6). Ambos grupos se mantuvieron sin cambios en la ingesta calórica basal por 2 semanas e indicación en controles posteriores de reducción calórica y ejercicio. Se comparó glicemia de ayunas (GA), perfil glicémico de 7 puntos (G7) y cambios en área bajo la curva en test de tolerancia a comida basal (AUC-TTC) y HbA1c a las 12, 24 y 52 semanas. Se evaluó la seguridad y reducción de peso en el período. **Resultados:** Una semana después del implante, el cambio promedio AUC-TTC fue -18,6% y +10,1% en DE y grupo control (C), respectivamente, (p = 0,05), GA -51,6 + 43,5 mg/dL y +16,5 + 77,7mg/dL (p = 0,17), y la reducción en G7 fue -54,8 + 54,5 mg/dL y +1,1 + 45,7 mg/dL (p < 0,05). La pérdida de peso total fue similar -4,5 + 1,3 kg y -3,9 + 1,3 Kg. en grupo DE y controles, (p > 0,05). A 2 semanas la GA se redujo en -62,3 mg/dL y -22,8 mg/dL en DE y C (p = 0,02) diferencia que se mantuvo en 24 semanas de observación. HbA1c basal 8,9% en grupo DE, y 9% en grupo C. A las 24 semanas hubo una reducción absoluta de -2,90% y -0,76%, respectivamente (p = 0,04). Hasta la semana 12 la pérdida absoluta de peso fue similar en los 2 grupos, -8,55 kg en grupo con DE y -7,76 en C. A la semana 20 el grupo C -7,2 kg y DE -11,44 kg. Ocho pacientes con DE presentaron dolor abdominal leve, 3 náuseas, 2 hipoglicemias. **Conclusión:** El Bypass yeyuno-duodenal con dispositivo endoscópico se asoció a rápida mejoría del control glicémico, independiente del peso y la dieta. Los resultados preliminares sugieren mejoría del control metabólico, y baja de peso durante el período de implante.

Nombre : Bárbara Angel Badillo
Especialidad : Ciencias Básicas X
Dirección : El Líbano 5524 Macul, Santiago
Teléfono : 9781442
E-mail : bangel@inta.cl

RESISTENCIA A LA APOPTOSIS DE LINFOCITOS T EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE DM1 PORTADORES DE LA VARIANTE +49A/G DEL ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA4)

Angel B.¹, Codner E.², Carrasco E.³, Lera L.¹, Arredondo M.⁴, Pérez-Bravo F.¹

¹ Lab. Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, ² IDIMI, Universidad de Chile, ³ U. de Diabetes. Hosp. San Juan de Dios, Fac. Medicina y ⁴ Lab. Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile (Fondecyt 1060790).

Introducción: CTLA-4 es una molécula co-estimuladora que cumple la función de regular negativamente la actividad de células T. La apoptosis es uno de los principales mecanismos de control de la respuesta inmune, siendo caspasa3 (casp3), su principal ejecutor en linfocitos. **Objetivo:** Determinar en un estudio *in vitro* la expresión y actividad de caspasa 3 en células mononucleares periféricas (CMPs), simulando el estrés de glucosa observado en niños con DM1 de diagnóstico reciente y correlacionarlo con los genotipos de CTLA4. **Metodología:** se determinaron las frecuencias genotípicas para el polimorfismo +49A/G y -318C/T en CTLA-4 en 260 niños menores de 15 años con diabetes tipo1 (DM1) y 255 niños controles mediante PCR y cortes con enzimas de restricción. El estudio *in vitro* incluyó 20 DM1 de diagnóstico reciente (primeros 15 días) y 14 controles. Se analizó la expresión de RNAm de casp3 mediante RT-PCR semicuantitativa y su actividad mediante un ensayo colorimétrico, las CMPs fueron estimuladas con 0, 5 y 14 mM de glucosa por 20 h. **Resultados:** No se observaron diferencias en las frecuencias genotípicas al comparar DM1 v/s controles +49G p = 0,768 y -318C/T p = 0,709. Se observó una clara diferencia en la expresión de Casp3/β-actina en los pacientes DM1 portadores del alelo G.

		Expresión Casp3/β-actina			p
		0 mM G	5 mM G	14 mM G	
DM1	AA	0,470	0,443	0,780	0,0264
	AG/GG	0,600	0,457	0,218	
Controles	AA	0,357	0,311	0,370	0,2114
	AG/GG	0,439	0,396	0,432	

Conclusión: Nuestros datos muestran que los DM1 de diagnóstico reciente, portadores de la variante +49A/G en CTLA4, presentan una disminución en la expresión del principal ejecutor de apoptosis de CMPs, condición que podría favorecer la infiltración linfocitaria pancreática de estos pacientes.

XIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Nombre : Carmen Campino
Especialidad : Ciencias Básicas X
Dirección : Depto Endocrinología, F de Medicina, PUC. Lira 85-5° piso. Santiago
Teléfono : 3543095-3543018
E-mail : ccampino@med.puc.cl

EXCRECIÓN URINARIA DE ANDRÓGENOS EN MUJERES HIPERTENSAS ESENCIALES. RESULTADOS PRELIMINARES.

C. Campino¹, C. Carvajal¹, O. Olivieri², F. Pasini², J. Sateler³, L. Mosso¹, A. Kalergis⁴, C. Fardella¹ Dptos.: Endocrinología¹ y Medicina Familiar⁴, Facultad de Medicina, ²Depto. de Genética Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Depto. de Clínica y Medicina Experimental, Escuela de Medicina, Universidad de Verona, Italia.

Se ha postulado que la disminución de los niveles sanguíneos de DHEA(-S) en la mujer, que se produce con la edad, estaría asociado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios recientes muestran que la DHEA favorecería la expresión de la enzima 11 β HSD2 en desmedro de la 11 β HSD1, regulando los niveles de cortisol, y que la razón cortisol/cortisona elevada se asocia al desarrollo de hipertensión arterial (HTA). **Objetivo:** Investigar si la excreción urinaria de los andrógenos está disminuida en mujeres hipertensas esenciales, lo cual pudiese contribuir a la patogenia de la HTA. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 18 mujeres hipertensas esenciales (PAS = 170 $\pm$ 2,8 mmHg y PAD = 104 $\pm$ 2,4 mmHg) y 7 mujeres normotensas (PAS = 112,4 $\pm$ 2,1 mmHg y PAD = 69,0 $\pm$ 3,6 mmHg) de edades similares (54,7 $\pm$ 1,83 vs 49 $\pm$ 3,0 años). En orina de 24 horas se midió: DHEA, androsterona y etiolanolona por cromatografía de gases asociada a espectrometría de masa. Los resultados se expresaron como X $\pm$ EE en mg/24h y se analizaron mediante el test de Mann-Whitney. **Resultados:**

	Hipertensas	Normotensas	p
DHEA	0,18 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,03	< 0,05
Androsterona	0,60 $\pm$ 0,12	1,57 $\pm$ 0,34	< 0,05
Etiolanolona	0,68 $\pm$ 0,12	1,39 $\pm$ 0,28	< 0,05

Conclusiones: Estos resultados muestran que las mujeres hipertensas tienen una menor excreción de los andrógenos analizados. Postulamos que existiría una asociación entre los niveles de andrógenos y glucocorticoides, los que en conjunto podrían tener un papel en la etiopatogenia de la HTA. Sin embargo, otros efectos pro-hipertensivos no son posibles de descartar en el momento actual de nuestra investigación. Financiado por Proyecto Fondecyt 1070876 y Núcleo Milenio P04/030F

Nombre : Carmen Campino
Especialidad : Ciencias Básicas X
Dirección : Depto Endocrinología, F de Medicina, PUC. Lira 85-5° piso. Santiago
Teléfono : 3543095-3543018
E-mail : ccampino@med.puc.cl

LAS ENZIMAS 11 β HIDROXISTEROIDE DEHIDROGENASA TIPO 2 Y TIPO 1 (11 β HSD-2 y 1) Y LA ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.

C. Campino¹, C. Carvajal¹, J. Cornejo², B. San Martín², O. Olivieri³, F. Pasini³, J. Sateler⁴, L. Mosso¹, A. Kalergis⁵, C. Fardella¹ Deptos: Endocrinología¹ y Medicina Familiar⁴, Facultad de Medicina, ⁵Depto. de Genética Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Chile. ³Depto de Clínica y Medicina Experimental, Escuela de Medicina, Universidad de Verona, Italia.

Los glucocorticoides son importantes en el control de la presión arterial. A nivel tisular, las concentraciones de cortisol se encuentran reguladas por la actividad de 2 enzimas: la 11 β HSD-2, protege el receptor mineralocorticoideo del exceso de cortisol (F) transformándolo en cortisona (E) y la 11 β HSD-1 que convierte principalmente E en F. **Objetivo:** Investigar si la actividad de la 11 β HSD-2 y de la 11 β HSD-1 están alteradas en hipertensos esenciales pudiendo explicar la etiopatogenia de la HTA. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 111 pacientes hipertensos esenciales (PA=147/89 mmHg) y 18 normotensos (PA=116/74 mmHg) en un consultorio de Puente Alto. En orina de 24 horas se midió: F, E y sus respectivos tetrahidroderivados libres: THFs (Tetrahidrocortisol + allo-tetrahidrocortisol) y THE (Tetrahidrocortisona) por HPLC asociada a espectrometría de masa. La actividad de la 11 β HSD-2 se evaluó midiendo la razón F/E y la de la 11 β HSD-1 calculando la razón THFs/THE. Las actividades de las enzimas 5 β y 5 α reductasa, y 3 α -HSD se estimaron en conjunto midiendo la razón F/THFs y E/THE. Se consideró alterada la actividad de estas enzimas cuando sus respectivas razones fueron mayor al X+2DE respecto al grupo control. **Resultados:** En 19 de los 111 hipertensos (17,1%) se encontró elevada la razón F/E, diagnóstico de déficit de 11 β HSD-2. En los 92 hipertensos restantes, 2 pacientes (2,1%) tenían la razón THFs/THE elevada sugiriendo aumento de la actividad de la 11 β HSD-1. Además, el 26,3% (5/19) del primer grupo y 14% (13/92) del segundo, tenían la razón F/THFs y E/THE elevada. **Conclusión:** Se demuestra un alto porcentaje de pacientes hipertensos mal catalogados como esenciales, que serían secundarios a un déficit de 11 β HSD-2, y en menor medida, a una mayor actividad de 11 β HSD-1. Estos porcentajes podrían ser aún mayores, si se considera que alteraciones a nivel de las enzimas 5 α /5 β -reductasas y/o de la 3 α HSD podrían enmascarar su etiología. Estos resultados apoyan la necesidad de considerar las enzimas 11 β HSD tipo1 y 2 en el manejo futuro de pacientes hipertensos. Financiado por Proyecto Fondecyt 1070876 y Núcleo Milenio P04/030F

XIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Nombre : Sylvia Flores Rubilar
Especialidad : Ciencias Básicas X
Dirección : Avda. El Libano 5524, Macul. Santiago
Teléfono : 9781477
E-mail : pekkysue@hotmail.com

INTERACCIÓN ENTRE POLIMORFISMOS ASOCIADOS AL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4) Y RECEPTOR DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1) EN DIABÉTICOS TIPO 1: MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNO-REGULADORA NEGATIVA DE LAS CELULAS T.

Flores S, Momim S, Beems M, Carrasco E, Codner E, Pérez-Bravo F.

¹ Lab. Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, ²Unidad de Diabetes. Hosp. San Juan de Dios, Fac. Medicina y ³IDIMI, Universidad de Chile, Santiago, Chile (Proyecto FONDECYT 1060790).

Introducción: El inmuno-receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) y el CTLA-4 han sido reconocidos como elementos cruciales en la regulación negativa en la tolerancia periférica. Recientemente, se ha demostrado que ciertos polimorfismos en zonas reguladoras del gen PD-1 se asocian con fuerte susceptibilidad a patologías de origen autoinmune como Lupus y Esclerosis Múltiple. **Objetivo:** Explorar la contribución del gen PD-1 en la diabetes tipo 1 (DM1) y su posible interacción con otro polimorfismo asociado a la inmuno-regulación negativa de las células T como CTLA-4. **Pacientes y Método:** este estudio involucró a 189 casos incidentes con DM1 y 235 niños controles, menores de 15 años, de Santiago. Se realizó estudio de polimorfismo genético para +49 A/G de CTLA-4 y dos variantes genéticas para el receptor PD-1 mediante PCR y enzimas de restricción. Además, se cuantificó la molécula CTLA-4 soluble (sCTLA-4), mediante ensayo ELISA. **Resultados:** Se encontró una mayor frecuencia del alelo T de la variante PD-1,5 en niños controles comparado a niños con DM1 (54,6% *versus* 39,6 %, $p < 0,03$). Los niveles circulantes de sCTLA-4 estuvieron elevados en DM1 en relación al grupo control ($2,57 \pm 0,18$ ng/ml *versus* $1,18 \pm 0,57$, $p < 0,001$). En los pacientes con DM1 la interacción entre los haplotipos de CTLA-4 y PD1 evidenciaron que el principal efecto modificador en los niveles plasmáticos de sCTLA-4 estuvo relacionado a la presencia del alelo de riesgo G en CTLA-4, mostrando un fuerte efecto de “dosage genético” comparado con el alelo A ($5,89 \pm 3,21$ vs $2,50 \pm 1,70$ ng/mL, $p < 0,008$ en el haplotipo T – C y $1,89 \pm 0,43$ vs $1,41 \pm 0,55$ ng/mL, $p < 0,016$ sobre el haplotipo C-T). **Conclusión:** Se observaron mayores niveles de la molécula soluble CTLA-4 en pacientes con DM1. Nuestros datos sugieren un fuerte papel regulador del alelo G asociado al polimorfismo +49 A/G de CTLA-4, incluso sobre un haplotipo de protección asociado a PD-1.

Nombre : Manuel Alejandro Maliqueo Yevila
Especialidad : Alumno X
Dirección : Las Palmeras 299. Interior Quinta Normal. Santiago
Teléfono : 6816693
E-mail : mmaliqueo@med.uchile.cl

EFFECTO DE INSULINA Y CITOQUINAS SOBRE LA ACTIVIDAD 3 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 1 (3 β -HSD-1) PLACENTARIA

Manuel Maliqueo¹, Pablo Aranda¹, Pablo Amigo¹, Bárbara Echiburú¹, Susana Oliva², Hernán Lara³ y Teresa Sir-Petermann¹.

¹Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Juan de Dios. ³Laboratorio de Neurobioquímica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Se ha descrito que durante el embarazo aumenta la concentración sérica de insulina y citoquinas, las cuales podrían incidir sobre la actividad de enzimas claves de la esteroidogénesis placentaria. Se ha observado que insulina y citoquinas pueden regular la actividad 3 β -HSD-1 en algunos tejidos esteroidogénicos, lo cual ha sido escasamente estudiado en placenta humana. Dado que la 3 β -HSD-1 cataliza la conversión de dihidroepiandrosterona fetal a androstenediona, una desregulación de esta enzima podría llevar a una mayor síntesis y suministro de andrógenos para el feto. Nuestro objetivo fue evaluar in vitro el efecto de insulina y de las citoquinas TNF- α e IL-6 sobre la actividad 3 β -HSD-1 placentaria. Explantes de vellosidades coriales provenientes de placentas de término de 5 mujeres sin embarazos patológicos y con indicación cesárea, fueron cultivados en presencia de insulina (10-100 mUI/mL), TNF- α (100-500 ng/mL) e IL-6 (100-500 ng/mL) por 24 hr a 37 °C. La actividad 3 β -HSD-1 fue evaluada por la reducción de NAD a NADH mediante espectrofotometría. La cantidad de mRNA se semicuantificó mediante RT-PCR y la expresión de la proteína por inmunohistoquímica. La insulina en concentraciones de 10-100 mUI/mL; e IL-6 y TNF- α en concentraciones de 250 y 500 ng/mL aumentaron significativamente la actividad 3 β -HSD-1. La cantidad de mRNA, al igual que la expresión de la proteína, no se modificó mayormente frente a ninguno de los estímulos. Estos resultados sugieren que insulina y citoquinas inducirían aumento de la actividad 3 β -HSD-1 placentaria, lo cual en condiciones de embarazos patológicos que cursan con un aumento de estos factores (diabetes y síndrome de ovario poliquístico) podría traducirse en una mayor síntesis y suministro de andrógenos para el feto. Proyecto AT 23070167 y Fondecyt 1071007

XIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Nombre : Ana María Oyarzún Mejía
Especialidad : Alumno X
Dirección : Avda. El Libano 5524, Macul. Santiago
Teléfono : 9781477
E-mail : kaoru2908@gmail.com

VARIANTE Asp358Ala DEL GEN DEL RECEPTOR DE IL-6: ASOCIACIÓN CON DIABETES TIPO 1 (DM1) E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES CHILENAS CON DM1.

Oyarzún AM¹, Pérez-Bravo F¹, López P², Iñiguez G², Eyzaguirre F², Cassorla F², Codner E².

¹ Lab. Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, ² IDIMI, Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile (Proyecto FONDECYT 1050452).

Introducción: El receptor de IL-6 (rIL-6) es un heterodímero compuesto por dos glicoproteínas unidas a membrana; se encuentra en hepatocitos, células de la corteza adrenal y leucocitos. Se han identificado 7 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en su gen. El SNP, Asp358Ala, localizado en el exón 9, ha sido asociado con diabetes tipo 2 y obesidad, en diversas poblaciones. **Objetivo:** Explorar la contribución del polimorfismo Asp358Ala del gen del r-IL-6 en pacientes con DM1 y su posible asociación con índice de masa corporal (IMC) e hiperandrogenismo en mujeres con DM1. **Pacientes y Método:** Se reclutaron 101 pacientes con DM1 y 86 mujeres controles ©. Se realizó estudio de polimorfismo genético para Asp358Ala del rIL-6 mediante PCR y enzimas de restricción (*HindIII* y *TfiI*). Además, se determinó la concentración sérica de testosterona, androstenediona, DHEA-S y SHBG en fase folicular y se registraron características antropométricas en ambos grupos de mujeres. **Resultados:** La frecuencia del polimorfismo Asp358Ala fue diferente al comparar pacientes DM1 vs C: Ala/Ala 23,8% versus 43,0%; Asp/Ala: 55,5% versus 45,4% y Asp/Asp: 20,8% versus 11,6%, respectivamente (P global = 0,014). La frecuencia alélica en DM1 para Asp fue 76,2% versus 43,0% y Ala de 23,8% versus 56,9% (P = 0,005). En el grupo total, los portadores del alelo Asp mostraron una mayor asociación con IMC (portadores Asp: $23,3 \pm 4,2$ kg/m² versus no portadores Asp: $21,8 \pm 4,3$ kg/m², $p < 0,037$). En mujeres con DM1 se observó una tendencia similar entre portadores y no portadores del alelo Asp ($22,9 \pm 3,8$ vs $21,3 \pm 4,2$ kg/m², respectivamente; $p = 0,069$). No se detectaron asociaciones con hiperandrogenismo. **Conclusión:** El polimorfismo Asp358Ala del r-IL-6 se asocia a mayor peso corporal e IMC en pacientes DM1 y mujeres sanas. Este estudio demuestra por primera vez una fuerte asociación de esta variante genética con DM1. El posible mecanismo por el cual este polimorfismo estaría relacionado con la patogénesis de DM1 estaría dado por un incremento tanto de IL-6r soluble, como IL-6 circulante.

Nombre : Alejandra Villavicencio Galdeano
Especialidad : Ciencias Básicas X
Dirección : El Líbano 5524 Macul, Santiago (INTA, Laboratorio de Biología Celular, 3º piso)
Teléfono : 02-9781510
E-mail : avillavicencio@inta.cl

EFFECTOS DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN LA PROLIFERACIÓN ENDOMETRIAL Y EN LA ACTIVACIÓN DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MEDIADAS POR ERK Y AKT

A. Villavicencio¹, D. Diazgranados¹, G. Aguilar², M. Celis³, F. Gaette³, P. Peñaloza³, F. Gabler⁴, J. Acuña⁴, E. Soto⁴. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA)¹, Hospital Dr. Luis Tisné³, Complejo de Salud San Borja Arriarán⁴, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Universidad de Michigan², USA.

La obesidad ha alcanzado caracteres de epidemia en las últimas décadas, y dada la fuerte asociación epidemiológica con el carcinoma endometrial (CE) tipo I, la búsqueda de nexos moleculares entre estas dos condiciones suscita gran interés. **Objetivos:** Evaluar si las condiciones de sobrepeso y obesidad se asocian con: i) activación de vías de señalización intracelular mediadas por las quinasas ERK y AKT (asociadas a proliferación dependiente de estrógenos y adipoquinas, y que son activadas en etapa de iniciación del CE tipo I) e ii) incremento en la proliferación endometrial. **Metodología:** Las muestras de tejido endometrial fueron obtenidas de mujeres cíclicas fértiles en fase proliferativa (sin CE tipo I), con índice de masa corporal (IMC) = 18-24,9 kg/m² (control, $n = 7$), IMC = 25-29,9 (sobrepeso, $n=8$), IMC > 30 kg/m² (obesas, $n = 10$) previo consentimiento informado escrito y aprobado por el Comité de Ética Científico del INTA y del Área Oriente. Mediante "western blot" se evaluó la activación de ERK y AKT. La proliferación celular fue medida por la detección de Ki67 a través de inmunohistoquímica. **Resultados:** La proliferación de las células epiteliales endometriales aumentó 9,9 y 12,6 veces ($P < 0,05$) en las mujeres con sobrepeso y obesidad, respectivamente, al comparar con las mujeres controles. Además, se observó un incremento significativo en la fosforilación de ERK (2,3 veces) y AKT (0,7 veces) en las pacientes con sobrepeso respecto a las controles ($P < 0,05$). Por otro lado, las mujeres obesas presentaron un aumento en la fosforilación de ERK (8,7 veces, $P < 0,05$) y AKT (1,6 veces, $P < 0,05$), respecto de las mujeres controles. **Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el sobrepeso y la obesidad afectan la función endometrial normal, promoviendo la proliferación de las células endometriales a través de la activación de vías de señalización asociadas a ERK y AKT. Estos eventos tempranos podrían conducir al potencial desarrollo de CE tipo I en mujeres con sobrepeso y obesidad.

Financiamiento: Proyecto FONDECYT de Iniciación en Investigación N° 11060479