

de mejoría del control glucémico ($\text{HbA1c } 6,28 \pm 0,8\%$; $\text{IMC } 31,88 \pm 5,59 \text{ Kg/m}^2$). Se analizaron biomarcadores de IC (NT-proBNP, GDF-15, hs-cTnT, sST-2, Galectina-3) mediante métodos comerciales automatizados. El perfil de miRNAs se determinó mediante el kit miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR System (Qiagen), tras extracción del RNA con miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen). El volumen de TAE se determinó mediante tomografía computarizada. El proyecto ha sido parcialmente financiado por la Ayuda SED a Proyectos de Investigación Clínica en Diabetes.

Resultados: Los pacientes con DM 2 presentaron mayor volumen de TAE que disminuyó en el seguimiento, sin alcanzar los valores de la población control (tabla). No encontramos diferencias entre los 3 grupos en los biomarcadores más clásicos (hs-cTnT, NT-proBNP). Sin embargo, comparado con los controles, la población con diabetes tuvo mayores niveles de los otros biomarcadores de IC tanto basales como en el seguimiento (tabla). GDF-15 y sST2, se asociaron con el volumen de TAE ($r = 0,523$ y $r = 0,39$, respectivamente; $p < 0,001$ ambos). Tras la optimización, hubo una tendencia a la disminución de los biomarcadores, sin diferencias estadísticamente significativas. Hubo una correlación positiva entre GDF-15 y el resto de biomarcadores. El perfil de miRNAs está en proceso y estará disponible para presentarlos en el congreso.

Volumen de TAE y biomarcadores de IC en pacientes con DM tipo 2 (al debut y al seguimiento) y en controles

	Basal	Seguimiento	Controles
TAE (cc^3/m^2)	$58,64 \pm 21,58$	$55,28 \pm 18,77^*$	$36,84 \pm 16,58^{*\dagger}$
hs-cTnT (ng/L)	$9,172 \pm 4,153$	$9,920 \pm 4,407$	$8,401 \pm 3,794$
NT-proBNP	$58,55 \pm 73,47$	$57,33 \pm 89,05$	$42,22 \pm 38,03$
GDF-15 (ng/L)	2199 ± 1644	1893 ± 1219	$665 \pm 84,4^{*\dagger}$
sST-2 (ng/mL)	$22,72 \pm 10,53$	$20,65 \pm 8,6$	$14,46 \pm 5,57^{*\dagger}$
Galectina-3 (ng/mL)	$26,91 \pm 7,38$	$26,19 \pm 7,85$	$20,04 \pm 3,58^{*\dagger}$

Valores como media \pm DE; * $p < 0,05$ vs. basal; † $p < 0,05$ vs. seguimiento.

Conclusiones: Los nuevos biomarcadores analizados, están elevados en pacientes con diabetes a pesar de no presentar alteración los biomarcadores más clásicos, sugiriendo que galectina-3, GDF-15 y sST2 podrían ser marcadores de IC incipiente. GDF-15 y sST2, se asociaron con el volumen de TAE.

CO-006. DISFUNCIÓN VENTRICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1. PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA AFECTACIÓN MIOCÁRDICA

A.M. Gómez Pérez, M. Damas Fuentes, I. Moreno-Indias, V. M. Becerra Muñoz y F.J. Tinahones

^aHospital Universitario Virgen de la Victoria, UGC Endocrinología y Nutrición, Málaga, España. ^bInstituto de Investigación biomédica de Málaga, Plataforma IMIBA-Bionand, Málaga, España. ^cHospital Universitario Virgen de la Victoria, Unidad del Corazón, Málaga, España.

Introducción y objetivos: La insuficiencia cardíaca (IC) es una complicación frecuente y grave de la diabetes *mellitus*, especialmente conocida en la diabetes tipo 2. Se ha sugerido un posible papel de la microbiota intestinal y sus metabolitos en la fisiopatología. Sin embargo, los datos en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1)

son muy escasos, si bien parece que este tipo de pacientes también presentan mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Objetivos: estudiar diferencias en la microbiota intestinal, en función de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con DM1.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo, transversal, donde se incluyeron de forma consecutiva pacientes con DM1 > 10 años de evolución con cualquier tipo de terapia insulínica y cualquier control metabólico, excluyendo el uso de antidiabéticos orales, hipertensión arterial u obesidad ($\text{IMC} > 30$). Variables principales: la FEVI y el perfil de microbiota en heces. Variables secundarias: parámetros bioquímicos de control metabólico, NT-proBNP, antropométricos, presión arterial, y datos de glucometría si estaban disponibles. Proyecto financiado por la Ayuda a la Investigación Clínica para jóvenes investigadores de la Sociedad Española de Diabetes (2021).

Resultados: Tamaño muestral = 80. El 46,3% ($n = 37$) fueron varones y el 53,8% ($n = 43$) mujeres. Edad media 42,92 años ($\pm 11,28$), mediana del tiempo de evolución de la DM1 23,5 años (rango intercuartílico (RIC)17-30), IMC medio $25,25 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,016$), HbA1c media 7,17% ($\pm 0,74$), mediana de la FEVI 65,5% (RIC 64-67), mediana del NT-proBNP 42 pg/mL (RIC 29,75-70,75). En cuanto a complicaciones crónicas, el 28,7% ($n = 23$) tenían retinopatía diabética, el 3,8% ($n = 3$) tenían nefropatía y un 5% ($n = 4$) tenían neuropatía diabética. Para el análisis de microbiota se dividió la muestra en dos grupos según la mediana de la FEVI. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad ($p = 0,035$), que fue mayor en el grupo por encima de la mediana, la edad al diagnóstico ($p = 0,022$) que fue superior en el grupo sobre la mediana y el IMC ($p = 0,019$) que fue mayor en el grupo bajo la mediana. Si bien las poblaciones microbianas entre ambos grupos no presentaron diferencias ($p = 0,194$), el grupo bajo la mediana mostró una tendencia estadística a una menor riqueza ($p = 0,070$) y diversidad ($p = 0,069$), así como una mayor abundancia de *Phascolarctobacterium* ($p = 0,009$), y menor cantidad de *Veillonella* ($p = 0,002$), *Akkermansia* ($p = 0,007$).

Conclusiones: La ecocardiografía en pacientes DM1 asintomáticos no tuvo utilidad en la detección de IC, si bien la FEVI fue menor en pacientes más jóvenes al diagnóstico y con un IMC mayor. Se encontraron diferencias en la riqueza y abundancia de la microbiota intestinal que podrían relacionarse con la FEVI.

SESIÓN ORAL 2: TRATAMIENTO DE LA DM2

CO-007. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CANAGLIFLOZINA 100 MG/DÍA Y SU INTENSIFICACIÓN A 300 MG/DÍA SOBRE EL HEMATOCRITO Y LA URICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN LA COHORTE DEL ESTUDIO INTENSIFY

J.J. Gorgojo Martínez, A. Galdón Sanz-Pastor^b, F. Almodóvar Ruiz^a, J. Cárdenas Salas^c, T. Antón Bravo^d, M. Brito Sanfiel^e y P.J. Ferreira Ocampo^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid. ^eServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Objetivos: Los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular y renal con iSGLT-2 en pacientes con DM2 sugieren que el descenso de

la uricemia y el aumento del hematocrito, 2 marcadores de activación de la señalización de deprivación de nutrientes, son los principales mediadores estadísticos de la reducción del riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca y de eventos renales. El objetivo del presente análisis del estudio de vida real INTENSIFY es evaluar el efecto de la intensificación del tratamiento con canagliflozina sobre el hematocrito y la uricemia en pacientes adultos con DM2.

Material y métodos: Estudio observacional multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes de 5 servicios de Endocrinología tratados inicialmente con canagliflozina 100 mg/d (CANA100) e intensificados posteriormente a canagliflozina 300 (CANA300). El objetivo primario del presente análisis fue evaluar el cambio en hematocrito y ácido úrico sérico durante el tratamiento con CANA100 y tras incremento de dosis a CANA300. El estudio estadístico se realizó mediante una t de Student para datos pareados.

Resultados: Se incluyeron 317 pacientes, 59,6% varones, edad media 60,9 (DE 9,8) años, HbA1c 8,4 (1,6), uricemia 5,5 (1,5) mg/dl y hematocrito 43,3 (4,5%). El tratamiento con CANA100 durante una mediana de 9,9 meses redujo el ácido úrico -0,5 mg/dl ($p < 0,0001$) e incrementó el hematocrito +2,1% ($p < 0,0001$). Los pacientes con hiperuricemia >7 mg/dl redujeron el ácido úrico -1,9 mg/dl. El aumento de dosis de CANA100 a CANA300 no tuvo efecto significativo sobre el ácido úrico (-0,1 mg/dl, p NS) ni sobre el hematocrito (+0,2%, p NS) a lo largo de una mediana de seguimiento de 20,8 meses. Esta falta de efecto contrastó con la mejoría adicional observada en la HbA1c (-0,47%, $p < 0,0001$), el peso (-2,9 kg, $p < 0,0001$) y presión arterial (PA) sistólica (-5,3 mmHg, $p = 0,002$) tras la intensificación a CANA300. Considerando el periodo completo de tratamiento con CANA100/CANA300 (mediana 38,8 meses), se observó una reducción significativa ($p < 0,0001$) en HbA1c (-1,30%), peso (-5,8 kg), PA sistólica (-9,6 mmHg) y úrico (-0,5 mg/dl) y un aumento significativo ($p < 0,0001$) del hematocrito (+2,2%).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el tratamiento con canagliflozina presenta efectos dependientes e independientes de la dosis en pacientes con DM2. El incremento de dosis de CANA100 a CANA300 no tuvo efectos clínicos significativos sobre el ácido úrico o el hematocrito, a diferencia del beneficio dosis-dependiente mostrado sobre control glucémico, peso y PA.

CO-008. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA ACTUACIÓN DE UNA UNIDAD EN DIABETES SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO Y LA ESTANCIA HOSPITALARIA DE PACIENTES INGRESADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

O. Simó Servat^{a,b}, J. Amigó^{a,b}, Á. Ortiz-Zúñiga^{a,b}, M. Sánchez^a, F. Cuadra^a, R. Lara^a, M.J. Abadias^a, C. Hernández^{a,b} y R. Simó^{a,b}

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ^bVall d'Hebron Research Institute, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La diabetes mellitus (DM) en el paciente ingresado es un factor de riesgo de complicaciones, mortalidad y estancia hospitalaria más prolongada. Las unidades especializadas en diabetes dedicadas al paciente hospitalizado han demostrado reducir la estancia hospitalaria si la intervención se realiza en las primeras 24 horas, y disminuir el gasto hospitalario. En 2022 se ha creado en nuestro centro una unidad compuesta por un endocrinólogo y una enfermera de práctica avanzada para intervenir de forma proactiva en el control glucémico de los pacientes ingresados con conexión directa con el Hospital de Día de Diabetes (Unidad de Enlace). Las plantas que se han seleccionado para una primera intervención (estudio piloto) han sido plantas quirúrgicas de media y de alta complejidad y la de trasplante de órgano sólido. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de esta intervención sobre el control glucémico de los pacientes diabéticos durante el ingreso y la estancia hospitalaria.

Material y métodos: Se recogieron datos clínicos y de los registros de glucemia capilar durante el ingreso hospitalario entre septiembre y diciembre de 2021 de pacientes ingresados en las plantas seleccionadas. Se incluyeron todos los pacientes con DM ingresados durante más de 4 días (N = 97). Durante este período el manejo de la diabetes lo realizaban los equipos médicos responsables del ingreso del paciente, y cuando éstos lo solicitaban mediante interconsulta, también el servicio de Endocrinología. En enero de 2022 empezó su actividad la unidad, responsabilizándose de forma proactiva del control glucémico de todos los pacientes diabéticos ingresados. Entre enero y marzo de 2022 se recogieron datos de los pacientes ingresados en las plantas seleccionadas (N = 136), con los mismos criterios de inclusión y se compararon con los obtenidos previamente a la actuación de la Unidad de Enlace.

Resultados: Durante el período de estudio se observó una reducción de la estancia hospitalaria media de 3,5 días ($p = 0,04$). También se detectó una disminución significativa de la glucemia media capilar por paciente ($162,1 \pm 44,4$ vs. $145,5 \pm 48$ mg/dl, $p = 0,02$) así como una disminución de los episodios de hipoglucemias (19,6% de los pacientes diabéticos vs. 9%, $p = 0,002$). Por otro lado, se realizaron más nuevos diagnósticos de diabetes en el período de intervención (3 vs. 12, $p = 0,002$). No se detectaron diferencias en cuanto a la mortalidad o el número de reingresos.

Conclusiones: Los resultados de la intervención han demostrado reducir la estancia media, mejorar el control glucémico durante el ingreso, reduciendo los episodios de hipoglucemias. Es necesario ampliar la muestra para ver el impacto que tiene a largo plazo la creación de la Unidad de Enlace y confirmar estos prometedores resultados iniciales.

CO-009. LA EXPOSICIÓN TOTAL A LA INSULINA ICODEC UNA VEZ A LA SEMANA SE COMPARA ENTRE DIFERENTES ZONAS DE INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

E. Delgado^a, L. Plum-Moerschel^b, L.R. Andersen^c, S. Hansen^d, U. Hövelmann^b, P. Krawietz^b, N.R. Kristensen^d, L. Lang Lehrskov^e y H. Haahr^e

^aSección de diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ^bProfil Mainz GmbH & Co, KG, Mainz, Alemania. ^cNovo Nordisk A/S, Aalborg, Dinamarca. ^dNovo Nordisk A/S, Soborg, Dinamarca. ^eNovo Nordisk A/S, Copenhague, Dinamarca.

Objetivos: Las personas con diabetes pueden inyectarse insulina s.c. en diferentes regiones del cuerpo. Para determinar si la elección de la zona de inyección afecta la exposición a la insulina icodec y el efecto hipoglucemiante, este estudio comparó la administración s.c. de icodec en diferentes zonas de inyección de los pacientes.

Material y métodos: En un estudio cruzado de tres períodos, aleatorizado, abierto, 25 personas con DM2 que recibían insulina basal (22 hombres de 60 ± 7 años e IMC $30,7 \pm 4,6$ kg/m²) recibieron la dosis de icodec en una sola inyección s.c. (5,6 U/kg) en el muslo, el abdomen y la parte superior del brazo (lavado de 9 a 13 semanas). Se tomaron muestras de sangre para farmacocinética (PK) hasta 840 h (35 días) después de la dosis. El efecto reductor de la glucosa se evaluó a las 36-60 h después de la dosis en una pinza de glucosa automatizada (objetivo de 135 mg/dl).

Resultados: La exposición total a icodec ($AUC_{0-,\text{SD}}$) fue similar después de una dosis única en una inyección s.c. en el muslo, el abdomen y la parte superior del brazo. La concentración máxima ($C_{\max,\text{SD}}$) fue mayor para el abdomen/parte superior del brazo que para el muslo. La extrapolación de los perfiles farmacocinéticos al estado estacionario utilizando un modelo farmacocinético mostró diferencias más pequeñas en la $C_{\max,\text{SS}}$ para el abdomen/parte superior del brazo frente al muslo que después de una dosis única. El

efecto hipoglucemante parcial 36-60 h después de la dosis única ($AUC_{GIR,36-60h,SD}$) fue comparable en todas las zonas de inyección (media geom. [CV%] de 1961 [51], 2130 [52] y 2391 [40] mg/kg para muslo, abdomen y parte superior del brazo).

Conclusiones: En conclusión, la insulina icodec se puede administrar s.c. en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con una exposición y un efecto hipoglucemante esencialmente similares.

CO-010. LA ADMINISTRACIÓN DE *PEDIOCOCCUS ACIDILACTICI* PA1C® MEJORA LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO DE METFORMINA EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

M. Barajas^a, M. Cabello-Olmo^a, M. Oneca^b, J.I. Riezu-Boj^{c,d}, F. Milagro^{c,d}, J. Ayo^b y M. Araña Ciordia^a

^aUniversidad Pública de Navarra, Pamplona, España. ^bGenbioma Aplicaciones S.L., Esquiroz, España. ^cCenter for Nutrition Research, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ^dIDISNA, Pamplona, España.

Introducción y objetivos: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por presentar una hiperglucemia mantenida debido al desarrollo de un proceso de resistencia a la insulina. La metformina es el tratamiento que comúnmente se prescribe a los pacientes con DM2. En un estudio publicado previamente, demostramos que la administración de *Pediococcus acidilactici* pA1c® (pA1c) protege de la resistencia a la insulina y del aumento de peso corporal en ratones diabéticos inducidos con dieta hipercalórica. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de la coadministración de metformina y pA1c en un modelo murino de DM2.

Material y métodos: Se utilizaron 40 ratones C57BL/6 macho alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) (TD.06414, Envigo) que se dividieron en cuatro grupos experimentales. (1) Grupo control; (2) grupo de metformina, animales que reciben metformina; (3) grupo pA1c, animales que reciben una formulación probiótica con pA1c, y (4) grupo combinación, animales que reciben la combinación de metformina y una formulación probiótica con pA1c. La administración de metformina (0,3 g/kg de peso) y pA1c (1 × 10¹⁰ UFC por día/animal) tuvo una duración de 16 semanas.

Resultados: Encontramos que la administración simultánea de metformina y pA1c atenuó la hiperglucemia, aumentó el índice HOMA-β y las áreas positivas de insulina de alta intensidad en el páncreas, disminuyó el índice HOMA-IR. Además, proporcionó más efectos beneficiosos que el tratamiento único de metformina (niveles séricos de péptido C, índice HOMA-IR, esteatosis hepática o expresión hepática de *Fasn* o la administración única con pA1c (peso corporal o la expresión hepática de *G6pasa*). Los tres tratamientos tuvieron un impacto significativo en la microbiota intestinal y condujeron a una composición diferencial de las poblaciones bacterianas.

Conclusiones: La administración de *P. acidilactici* pA1c® mejora los efectos beneficiosos de la metformina como tratamiento de la DM2 y, por tanto, se postula como una nueva estrategia terapéutica para tratar la DM2.

CO-011. LA EFECTIVIDAD DE SEMAGLUTIDA SEMANAL SE MANTIENE A LARGO PLAZO: UN ESTUDIO DE VIDA REAL

J.C. Ferrer García, R. Albalat Galera, L. Arribas Palomar, N. Ramos Casamayor, A. Artero Fullana, A. Jiménez Portilla, M. Tolosa Torréns y C. Sánchez Juan

Endocrinología y Nutrición, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Introducción y objetivos: La semaglutida es un agonista del receptor de GLP1 (aGLP1) que se ha demostrado potente y seguro en la mejoría del control metabólico y la reducción de peso de personas con diabetes tipo 2 (DM2). El objetivo de este estudio en vida real es demostrar los beneficios sobre HbA1c y peso de semaglutida semanal a los 2 años de iniciado el tratamiento en personas con DM2.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 234 pacientes mayores de 18 años con DM2 (HbA1c 6,5-11%) a los que se les prescribió semaglutida semanal (dosis evaluadas de 0,5 y 1,0 mg) desde enero a diciembre de 2020, añadido a su tratamiento habitual o sustituyendo a otro aGLP1. En todos los casos la decisión de prescribir semaglutida formó parte de la práctica clínica. Se recogieron datos de filiación y HbA1c, peso, presión arterial y perfil lipídico en la visita basal y en las visitas de los 6 meses, 1 y 2 años. Se analizan los datos mediante el paquete estadístico spss v.21, utilizándose la comparación de medias para datos apareados.

Resultados: 160 pacientes completan el tratamiento de 2 años. La edad media fue de 61,2 ± 10,8 años, la duración de la diabetes de 13,8 ± 7,3 años y la A1C basal de 7,9 ± 1,1%. Setenta y cinco no habían recibido tratamiento previo con aGLP1 y ochenta y cinco habían recibido previamente otro aGLP1 (55 sujetos liraglutida 1,8 mg/día y 30 dulaglutida 1,5 mg/semana). Tras 2 años con semaglutida semanal, persiste una mejoría de la HbA1c de -0,9 ± 0,14% (HbA1c basal 7,9 ± 1,1 vs. 7,0 ± 1,1% a los 2 años; p < 0,05) y en el peso de -4,2 ± 2,2 kg (Peso basal 97,3 ± 16,8 vs. 94,7 a los 2 años). La mejoría se mantuvo estable a partir de los 6 meses del uso de semaglutida. La mayoría de los abandonos se debieron a pérdidas de seguimiento por la pandemia (53 casos, 22%) y solo 21 pacientes (9%) lo hizo por efectos adversos de la medicación.

Conclusiones: Los efectos beneficiosos de semaglutida inyectable sobre control glucémico y peso se mantienen en el tiempo durante al menos 2 años.

CO-012. NUEVAS APROXIMACIONES FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA SECRECIÓN DE INSULINA EN DIABETES TIPO 2

A. Sánz-González^a, I. Cázaro-Castellano^{a,e}, M. Royo Expósito^{b,c}, T. Torroba Pérez^d, G. Perdomo Hernández^a y B. Merino Antolín^a

^aUnidad de Excelencia Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Universidad de Valladolid (UVa), Valladolid, España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, España.

^cDepartamento de Tensioactivos y Nanotecnología, Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC), Barcelona, España.

^dDepartamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, Burgos, España. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

Objetivos: El factor de preimplantación (PIF) es un péptido que se expresa en el embrión y su placenta cuya función principal es mantener la implantación embrionaria en la gestación. El PIF sintético (sPIF) es capaz de mimetizar las funciones del PIF natural, es un fármaco de administración segura y tiene propiedades inmunomoduladoras. En este contexto ha sido probado con éxito como terapia en Diabetes tipo 1 y enfermedad cardiovascular. PIF tiene como diana a *insulin-degrading enzyme* (IDE), que es una proteasa con alta afinidad por la insulina, aunque tiene capacidad de degradar otros péptidos. IDE podría tener una función importante en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DT2), ya que se ha demostrado que se encuentra en un locus genético de susceptibilidad de esta enfermedad. Aunque IDE ha sido considerada como principal responsable del aclaramiento de insulina hepática, nuestros estudios han demos-

trado que la delección de IDE hepática no altera dicho aclaramiento. Además, hemos demostrado que IDE se expresa en el páncreas endocrino y su ausencia en células beta pancreáticas produce defectos en la secreción de insulina. Nuestro objetivo es demostrar que activadores farmacológicos de IDE como sPIF pueden mejorar la secreción de insulina (GSIS) y la tolerancia a la glucosa.

Material y métodos: Hemos usado un modelo preclínico murino de obesidad y resistencia insulínica inducida por dieta rica en grasa durante 12 semanas. Los ratones fueron tratados con solución salina o sPIF (1 mg/kg/día) durante 25 días mediante minibombas subcutáneas. Se evaluó la tolerancia a glucosa, los niveles de insulina y péptido C circulantes y la capacidad secretora de los islotes pancreáticos. Además, se utilizó la línea celular MIN-6 para comprobar el efecto de sPIF *in vitro* sobre la GSIS y la actividad de IDE. Se comprobó también el efecto de sPIF sobre la GSIS en islotes humanos.

Resultados: Los animales obesos tratados con sPIF mostraron mejor tolerancia a la glucosa y un aumento significativo de insulina y péptido-C en circulación, sin cambios en el aclaramiento. Los islotes pancreáticos de animales obesos tratados con sPIF recuperaron la capacidad de secretar insulina en respuesta a alta glucosa. Además, las células MIN-6 mostraron una GSIS aumentada y un aumento significativo de la actividad de IDE. También se observó aumento en la GSIS de islotes humanos.

Conclusiones: sPIF es capaz de recuperar la respuesta secretora de las células beta pancreáticas en un ambiente metabólico adverso *in vitro* e *in vivo*. Este efecto está mediado por un aumento de la actividad de IDE. Por tanto, nuestro trabajo muestra el valor terapéutico de sPIF, y el de IDE como potencial diana terapéutica para el tratamiento de la DT2.

SESIÓN ORAL 3: EXPERIMENTAL, GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

CO-013. MICROPÉPTIDOS CODIFICADOS DESDE LNCRNAs: SU IMPACTO EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 1

J. Mentxaka-Salgado^{a,b}, K. García-Etxebarria^c, H. Rojas-Márquez^{a,b}, A. Olazagorta-Garmendia^{a,b}, L.M. Mendoza^a, L. Bergara^a, A. Castellanos-Rubio^{a,b,d,e} e I. Santin^{a,b,d}

^aUniversidad del País Vasco, Leioa, España. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España.

^cInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Donostia, España. ^dCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España. ^eIkerbasque Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

Introducción y objetivos: La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo influyen la susceptibilidad genética y ciertos factores ambientales desencadenantes, como las infecciones enterovirales. La gran mayoría de variantes genéticas asociadas a DM1 identificadas por GWAS se localizan en regiones no codificantes del genoma, entre las que se encuentran los RNAs largos no codificantes (lncRNAs; long non-coding RNAs). Aunque tradicionalmente se ha considerado que los lncRNAs no generan productos proteicos, muchos estudios han demostrado que son capaces de unirse al ribosoma y generar péptidos cortos funcionales, comúnmente denominados micropéptidos. La hipótesis de este trabajo es que infecciones víricas en célula beta pancreática promueven la unión de lncRNAs al ribosoma, favoreciendo la traducción de micropéptidos potencialmente implicados en la disfunción de la célula beta pancreática en DM1. Por ello, el objetivo principal de este estudio es identi-

ficar lncRNAs que codifiquen micropéptidos en célula β pancreática, en respuesta a una infección viral.

Material y métodos: La infección viral en una línea de células β pancreáticas humanas (EndoC-βH1) se simuló mediante la transfección de ácido poliinosínico-policitidílico (PIC), un ARN bicatenario sintético. Mediante un método de aislamiento de ribosomas activos, se purificó el RNA asociado a los complejos ribosómicos (riborRNA) en células β pancreáticas en estado basal y tratadas con PIC. Se realizó la secuenciación masiva del riborRNA y mediante herramientas bioinformáticas (PhyloCSF, CPC2) se evaluó el potencial codificante de varios lncRNAs. La capacidad codificante de los lncRNAs se confirmó mediante experimentos de transcripción y traducción *in vitro* de los lncRNAs de interés.

Resultados: El RNAseq demostró que existe un grupo de lncRNAs que se asocian al ribosoma en célula beta pancreática, especialmente en presencia de PIC. Mediante el entrecruzamiento de la lista de los lncRNAs detectados en nuestro RNAseq y aquellos detectados en fragmentos protegidos por el ribosoma (RPFs) de otro estudio en EndoC-βH1, identificamos 140 lncRNAs con alta probabilidad de codificar micropéptidos. Uno de los lncRNAs asociados al ribosoma en nuestro estudio portaba un polimorfismo asociado con el riesgo a desarrollar DM1. Los programas de predicción revelaron un marco de lectura abierto (ORF: open reading frame) potencialmente codificante en dicho lncRNA. Este lncRNA asociado a DM1 se expresa preferencialmente en el citoplasma de las células beta pancreáticas, tanto en condición basal como tras la transfección con PIC. La transcripción/traducción *in vitro* del lncRNA reveló que codifica un micropéptido de 109 aminoácidos.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran la validez de esta estrategia para la identificación rápida de lncRNAs potencialmente codificantes. Además, nuestro trabajo revela la existencia de lncRNAs asociados con DM1 que codifican micropéptidos en célula beta pancreática, abriendo un nuevo campo en el estudio de la patogénesis de la DM1.

CO-014. MIRNAS CIRCULANTES EN DIABETES TIPO 1 PEDIÁTRICA: BIOMARCADORES DE REMISIÓN Y DIANAS TERAPÉUTICAS

L. Gómez-Muñoz^a, D. Perna-Barrull^a, M. Murillo^b, A. Valls^b, J. Pérez^c, R. Corripio^c y M. Vives-Pi^a

^aServicio de Inmunología, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. ^bServicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. ^cServicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, España.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmunitaria causada por la destrucción de las células β por parte de los linfocitos T autorreactivos. Poco después de su diagnóstico y el inicio de la insulinoterapia, muchos pacientes experimentan una fase transitoria de remisión parcial (RP). Este período se caracteriza por bajos requerimientos de insulina y un mejor control glucémico. Debido a su asociación con mecanismos inmunorreguladores y protectores de célula β, esta fase ofrece una potencial ventana terapéutica. Sin embargo, la falta de biomarcadores dificulta la caracterización de esta etapa y los posteriores intentos de inmunorregulación. Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de ARN que inhiben la expresión génica y que pueden regular procesos clave en la patogénesis de la DMT1.

Objetivos: Nuestro objetivo fue identificar miRNAs diferencialmente expresados (DEMs) durante la RP relacionados con procesos