

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 inducido 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 PATOGENESIS DE LA DIABETES TIPO 1

J. Mentxaka-Salgado<sup>a,b</sup>, K. García-Etxebarria<sup>c</sup>, H. Rojas-Márquez<sup>a,b</sup>, A. Olazagoitia-Garmendia<sup>a,b</sup>, L.M. Mendoza<sup>a</sup>, L. Bergara<sup>a</sup>, A. Castellanos-Rubio<sup>a,b,d,e</sup> e I. Santin<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup>Universidad del País Vasco, Leioa, España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España.

<sup>c</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Donostia, España. <sup>d</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España. <sup>e</sup>Ikerbasque 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  $\beta$  pancreática, en respuesta a una infección viral.

**Material y métodos:** La infección viral en una línea de células  $\beta$  pancreáticas humanas (EndoC- $\beta$ H1) 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 (riboRNA) en células  $\beta$  pancreáticas en estado basal y tratadas con PIC. Se realizó la secuenciación masiva del riboRNA 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- $\beta$ H1, 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<sup>a</sup>, D. Perna-Barrull<sup>a</sup>, M. Murillo<sup>b</sup>, A. Valls<sup>b</sup>, J. Pérez<sup>c</sup>, R. Corripio<sup>c</sup> y M. Vives-Pi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Inmunología, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. <sup>c</sup>Servicio 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  $\beta$  por parte de los linfocitos T autorreactivos. Poco después de su diagnóstico y el inicio de la insulino terapia, muchos pacientes experimentan una fase transitoria de remisión parcial (RP). Este periodo se caracteriza por bajos requerimientos de insulina y un mejor control glucémico. Debido a su asociación con mecanismos inmunorreguladores y protectores de célula  $\beta$ , 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

de inmunorregulación, dado que son moléculas estables y biomarcadores reproducibles en fluidos biológicos como la sangre.

**Material y métodos:** Para ello, se determinó el perfil de miRNAs en plasma de 17 pacientes pediátricos con DMT1 en diferentes etapas (diagnóstico y RP o no RP) y en 17 controles. Para evaluar la implicación del miRNA más desregulado en la autoinmunidad, administramos a ratones NOD (Non-Obese Diabetic) un inhibidor de miRNA o una sonda irrelevante como control negativo.

**Resultados:** Se identificaron 16 DEMs en pacientes con RP, 12 hiperexpresados y 4 inhibidos en comparación con los no remitentes, de los cuales algunos fueron validados por RT-qPCR en otra cohorte. Entre ellos, 14 DEMs presentaron genes diana involucrados en la respuesta inmunitaria, metabolismo, estrés y muerte celular. El miRNA más significativamente aumentado fue el miR-30d-5p ( $\log_2FC = 3,208$ ;  $p\text{-valor} = 0,0016$ ). La inhibición *in vivo* de miR-30d-5p causó cambios inmunológicos en los ganglios linfáticos pancreáticos: 1) aumento significativo de linfocitos T reguladores y de la expresión de CD200, 2) aumento tanto de linfocitos T CD4<sup>+</sup> de memoria efectora como de CD8<sup>+</sup> de memoria central, y 3) disminución de linfocitos CD8<sup>+</sup> tipo preefector (linfocitos activados y previos a su diferenciación a efectores/memoria). En el bazo, el cambio más significativo fue una disminución de los linfocitos T PD-1<sup>+</sup> y de la expresión de PDCD1. Además, la inhibición del miRNA mostró una tendencia a incrementar la insulinitis.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que, en pacientes remitentes, el aumento de miR-30d-5p está relacionado con una disminución de la autoinmunidad contra los islotes, junto con una inhibición de linfocitos T mediada por PD-1. Esto podría frenar el ataque autoinmunitario, necesitando generar menos células T reguladoras. En conclusión, el perfil diferencial de miRNAs en el plasma de pacientes con DMT1 durante la fase de RP muestra nuevos biomarcadores y destaca el papel inmunomodulador del miR-30d-5p.

Financiación: FIS PI18/00436 y PI22/00045; PIF-Salut (Gencat SLT017/20/000049); Fundación DiabetesCero.

#### CO-015. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SUJETOS CON HNF1A MODY VS. SUJETOS CON HNF4A MODY DESARROLLADO CON NIVELES CIRCULANTES DE MIRNAS Y PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD (PCRHS)

S. García Serrano<sup>a,b,c</sup>, A. Lago-Sampedro<sup>a,b,c,d</sup>, J.M. Gómez-Zumaquero<sup>c</sup>, M. Orlando Fúel-Herrera<sup>b,c</sup>, E. García-Escobar<sup>a,b,c</sup>, G. Rojo-Martínez<sup>a,b,c</sup> y M.S. Ruiz de Adana<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>CIBERDEM, ISCIII, Madrid, España. <sup>b</sup>UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>c</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, Málaga, España. <sup>d</sup>Universidad de Málaga, Málaga, España.

**Introducción y objetivos:** El gold estándar para diagnosticar las MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) son Sanger y/o NGS. MODY HNF1A y MODY HNF4A se encuentran entre las formas más comunes de MODY y su correcto diagnóstico permite prescribir un tratamiento con sulfonilureas en lugar de insulina para mejor control de la enfermedad, así como identificación de posibles miembros familiares afectados. Una alternativa diagnóstica desarrollada con diferentes biomarcadores no dependientes de estas costosas y complejas técnicas genéticas podría mejorar la selección de pacientes para el análisis de secuenciación y abaratar y/o incrementar el diagnóstico correcto en centros con acceso limitado a los mismos. Los niveles circulantes de PCRhs pueden diferir significativamente en función del tipo de diabetes. Por otro lado, numerosos estudios han

demostrado como los miRNAs están implicados en la regulación del metabolismo de la célula beta. En base a esta evidencia, nuestro grupo ha testado la capacidad diagnóstica de la PCRhs y diferentes miRNAs circulantes para diferenciar sujetos con MODY HNF1A vs. sujetos con MODY HNF4A.

**Material y métodos:** Se reclutaron 46 sujetos con MODY HNF1A y 16 sujetos con MODY HNF4A diagnosticados por Sanger pertenecientes a la Unidad de Diabetes del HRU de Málaga y del Hospital de Cruces (Bilbao). Los niveles de PCRhs en suero se midieron mediante un ensayo inmunoturbidimétrico. Los niveles de la expresión de miRNAs en suero (un total de 10 seleccionados por bibliografía) se midieron por qPCR en la plataforma de Genómica de IBIMA. El análisis de miRNAs se realizó mediante el método  $\Delta Ct$  usando el spike-in 6 como referencia. El análisis de eficacia diagnóstica se realizó en SPSS comparando los dos grupos de pacientes mediante análisis de regresión logística paso a paso con el que se seleccionó el mejor modelo diagnóstico. Las probabilidades predichas del modelo se dicotomizaron en función del mejor *cut-off* calculado por la curva ROC. A continuación, se calcularon los valores predictivos en función del *cut-off*.

**Resultados:** El mejor algoritmo se consiguió incluyendo 1 miRNA\* y la PCRhs. Las probabilidades predichas se dicotomizaron con el mejor *cut-off* (0,252) calculado con la mejor sensibilidad y especificidad del modelo. El valor predictivo con este punto de corte resultó un modelo con un AUC de 0,88 en el cual 14 pacientes de 16 con MODY HNF4A y 35 de 46 pacientes con MODY HNF1A se clasificaron correctamente.

**Conclusiones:** La combinación de biomarcadores circulantes como la PCRhs y los miRNAs abren una nueva vía de estudio para desarrollar test diagnósticos más asequibles que sean una alternativa coste-efectiva a los test genéticos requeridos en enfermedades como las diabetes monogénicas.

\*Este algoritmo se encuentra en proceso de patentado, por lo que se protege el nombre del miRNA.

#### CO-016. PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF ATP-CITRATE LYASE PROMOTES A REDUCED AMPK SIGNALING AFFECTING TO MITOCHONDRIAL FUNCTION AND LIPID ACCUMULATION

A. Sola García<sup>a</sup>, D. González-Morán<sup>a</sup>, M.Á. Cáliz-Molina<sup>a</sup>, I. Espadas-Villanueva<sup>a</sup>, N. El Kharoubi-Zamudio<sup>a</sup>, R. López-Fernández-Sobrinho<sup>a</sup> and A. Martín-Montalvo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (cabimer), Sevilla, Spain. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** ATP-citrate lyase (Acly) is a central integrator of cellular metabolism in the interface of protein, carbohydrate, and lipid metabolism. This enzyme regulates several main cellular processes, such as de novo fatty acid synthesis or cholesterologenesis by producing acetyl coenzyme A (Ac-coA). However, the mechanism involved in long-term Acly inhibition over the regulation of energy metabolism remains unknown. Here we use the compound SB-204990 as a pharmacological intervention to elucidate the role of Acly inhibition.

**Materials and methods:** Cell culture studies were performed in primary hepatocytes from C57BL6 wild-type mice. Primary hepatocytes were treated with SB-204990 (10  $\mu M$ ) and were treated with glucose (25 mM), acetate (5 mM) or citrate (5 mM), bempedoic acid (30  $\mu M$ ) or Metformin (500  $\mu M$ ) for 16 hours, depending on the performed experiment. Hepatocytes lipid content was measured using Oil Red O staining and metabolic activity was identified by MTT experiments. Mitochondrial functional dynamics and glycolytic ca-

capacity were studied using a Seahorse equipment to determine the oxygen consumption rate and the rate of extracellular acidification of the media. Western Blots from hepatic lysates were used to evaluate protein expression levels.

**Results:** Using oil-red O staining, we found that primary hepatocytes treated with SB-204990 exhibited a significant increase in lipid content. Specifically, SB-204990 treatment under basal glucose conditions increased lipid content even when culture media was supplemented with citrate and acetate. MTT experiments showed reduced cellular metabolism in hepatocytes treated with SB-204990. In addition, Seahorse monitorization mitochondrial functional dynamics indicated a significant decrease in both basal and maximal oxygen consumption rate as well as in extracellular acidification rate in cells cultured in high-glucose conditions, suggesting glycolytic inhibition. Direct evaluation of glycolysis indicated that SB-204990 produces net decreases in ECAR in both, basal and high glucose conditions, suggesting the allosteric inhibition of glycolysis by intracellular accumulation of citrate. Experiments performed using the Acly inhibitor bempedoic acid exhibited similar effects. We found that SB-204990 reduces Ampk phosphorylation indicating a high energetic status. Primary hepatocytes co-treated with SB-204990 and Metformin, an Ampk activator, showed normalized metabolic activity and lipid levels, indicating that these effects require the blockade of Ampk activity.

**Conclusions:** Taken together these results indicate that the effects of SB-204990 in hepatocytes require reduced Ampk signaling. Our study posits that pharmacological inhibitors of the Acly produce modulations on lipid and mitochondrial metabolism, which might have important consequences for metabolic health.

#### CO-017. PERFIL EPIGENÉTICO DIFERENCIAL EN MUESTRAS DE SALIVA DE NIÑOS NACIDOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL VERSUS CONTROLES: ESTUDIO EPIDG

T.M. Pineda<sup>a</sup>, N. Peña-Montero<sup>a</sup>, F. Lima<sup>a</sup>, M. Suárez<sup>c</sup>, M. Molina<sup>a</sup>, M.J. Picón<sup>a</sup> y S. Morcillo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria/Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Málaga, España. <sup>b</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición-CIBEROBN, Málaga, España. <sup>c</sup>Unidad de Gestión Clínica Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España.

**Introducción:** Según la hipótesis DOHAD y la teoría de los 1.000 primeros días, un ambiente adverso en el periodo periconcepcional y/o intrauterino confiere a la descendencia un mayor riesgo a desarrollar enfermedades metabólicas a lo largo de la vida. En esta línea, se conoce que la descendencia de mujeres que han padecido diabetes gestacional (DG) tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas. Además, un ambiente adverso como el de la DG puede alterar el epigenoma del feto en el útero.

**Objetivos:** Identificar marcas epigenéticas en saliva que diferencien entre niños de madres con DG, y niños de madres controles. Además, ver si estas marcas se mantienen en el primer año de vida, y si se asocian con el patrón de crecimiento de estos niños tanto en el posparto como al año del nacimiento.

**Material y métodos:** El diagnóstico de la DG se realizó en dos pasos según los criterios del NDDG. Se seleccionaron un total de 28 niños, de los cuales 15 de ellos nacieron de mujeres no diabéticas, y los otros 13 de mujeres con DG. Se tomaron muestras de saliva tanto a las dos semanas de nacer (T.2) como al año (T.3). Se analizó la metilación del ADN mediante Methylation EPIC Beadchip de Illumina en ambos tiempos. El Raw data fue analizado con los paquetes de R minfi, y missMethyl. El análisis estadístico se realizó con el paquete lme4 para R, ajustando por: sexo del recién nacido, trata-

miento de la DG (dieta o insulina) y ganancia de peso de la madre ( $p < 0,01$ ). Posteriormente, aquellas posiciones diferencialmente metiladas (DMPs) tanto en T2 como en T3 se correlacionaron con las variables antropométricas de los niños en el posparto y al año ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Un total de 5.132 DMPs se encontraron en el posparto, y 6.960 DMPs al año. Se encontraron 50 DMPs comunes en ambos tiempos (T.2 y T.3). Observamos que 5 CpGs se correlacionaban con variables del patrón de crecimiento en niños tanto en el posparto como al año. Vemos que existe correlación tanto a T.2 como T.3 en el perímetro cefálico (PC) en los siguientes CpGs: cg02349186 ( $p.v_{t.2} = 0,0021$ ,  $p.v_{t.3} = 0,024$ ), cg10177795 ( $p.v_{t.2} = 0,0049$ ,  $p.v_{t.3} = 0,014$ ), cg10847603 ( $p.v_{t.2} = 0,008$ ,  $p.v_{t.3} = 0,009$ ), cg13146173 ( $p.v_{t.2} = 0,022$ ,  $p.v_{t.3} = 0,022$ ), y el cg17052441 ( $p.v_{t.2} = 0,0005$ ,  $p.v_{t.3} = 0,0015$ ); y en la variable peso con cg10177795 ( $p.v_{t.2} = 0,014$ ,  $p.v_{t.3} = 0,025$ ) y cg17052441 ( $p.v_{t.2} = 0,008$ ,  $p.v_{t.3} = 0,007$ ).

**Conclusiones:** En muestras de ADN de saliva se puede ver diferencias en el perfil epigenético entre niños nacidos de madre que han sufrido DG durante el embarazo frente a niños nacidos de mujeres controles. Algunas de estos DMPs se mantienen al año de vida y se asocian con variables relacionadas con el patrón de crecimiento del niño al año y se mantiene a los dos años de nacer.

#### CO-018. INTRACELLULAR PRODUCTION OF HYDROGEN SULFIDE REPRESENTS A KEY ROLE IN LIPID METABOLISM IN INSULIN TARGET TISSUES

M.Á. Cáliz Molina<sup>a</sup>, I. Pino-Pérez<sup>a</sup>, I. Espadas Villanueva<sup>a</sup>, A. Sola-García<sup>a</sup>, N. El Kharoubi<sup>a</sup> and A. Martín-Montalvo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Andalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Sevilla, Spain. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) is a gasotransmitter, that plays a relevant function in the regulation of glucose and lipid metabolism, with a potential role on diabetogenesis.  $H_2S$  could modulate the activity of different types of proteins, such as membrane ion channels, enzymes and transcription factors. Several studies indicate that obese and diabetic individuals have lower blood levels concentrations of  $H_2S$  than non-obese/non-diabetic patients, suggesting that this molecule plays a significant role in the survival and functionality of metabolic tissues. This study aimed to evaluate the functional and mechanistic effects of the modulation of intracellular  $H_2S$  production on insulin sensitivity.

**Materials and methods:** We determined the effects of the overexpression by lentivirus infection, and the reduction of the expression by small interfering RNA (siRNA) of the main genes involved in  $H_2S$  synthesis, cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS), and cystathionine gamma-lyase (CTH) on 3T3L1 mature adipocytes and mouse primary hepatocytes. Our experiments were focused on evaluating the mitochondrial coupling (in vivo monitoring of oxygen consumption/extracellular acidification of the media), insulin-stimulated glucose uptake, lipolysis, metabolic activity (MTT test, lipid content using Oil Red O staining) and determination of  $H_2S$  production.

**Results:** CTH and CBS is required for the accumulation and maintenance of lipid content in adipocytes and hepatocytes. CTH interference reduces the expression of genes involved in liponeogenesis in hepatocytes and adipocytes. Remarkably, reduction of CBS expression is not associated with alterations in mitochondrial metabolism, while CTH interference is associated with reduced maximal oxygen consumption in hepatocytes.

**Conclusions:** These results indicate a relevant role of CBS and CTH in lipid metabolism in insulin target tissues. Moreover, alter-

ation of CTH expression resulted in reduced mitochondrial functional dynamics in hepatocytes.

## SESIÓN ORAL 4: OBESIDAD Y OTROS

### CO-019. ¿TIENEN IMPACTO LOS MODULADORES EN FIBROSIS QUÍSTICA COMO ANTIDIABÉTICOS ORALES?

I. Aguilera García, B. Barquiel Alcalá, M.A. Castillo Ramírez, P. Villaverde Rebenaque, E. Zamarrón de Lucas, S. Palma Milla y N. González Pérez de Villar

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** Los tratamientos moduladores para la fibrosis quística (MFQ) tienen un claro efecto sobre la función pulmonar. Hay evidencia de que también puede tener impacto beneficioso sobre la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ). La HbA1c no es un buen marcador en FQ por interacción con múltiples factores, lo que dificulta la toma de decisiones solo mediante este método. La monitorización *flash* de glucosa (MFG) podría tener utilidad, aunque está financiada únicamente en casos de tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI). El objetivo es evaluar el impacto del uso de MFQ sobre el control glucémico y el tratamiento con insulina en pacientes con DRFQ, mediante diferentes formas de monitorización glucémica.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, unicéntrico, no controlado, de 22 pacientes con DRFQ en tratamiento con MFQ. Se analizan variables bioquímicas y glucométicas mediante MFG con FreeStyle2 antes y tras 6 meses de tratamiento con MFQ (postratamiento). Se han usado estudio de frecuencias, t de Student, test de Wilcoxon y test de Fisher en el programa SPSS.

**Resultados:** Los pacientes de la muestra tenían una edad media de  $33,05 \pm 14,16$  años, con  $8,86 \pm 6,73$  años de evolución de la DRFQ y sin complicaciones microvasculares. Todos presentan mutación F508del en al menos un alelo, con afectación pancreática exocrina presente en el 86,36% de ellos. En la tabla observamos los resultados bioquímicos y de MFG mediante media y desviación estándar. El tiempo en hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl ( $TBR < 70$ ) se incrementó de 1% (0,5-3%) pretratamiento al 4% (0-5,5%) postratamiento ( $p = 0,351$ ). Con respecto al tratamiento, tras 6 meses de uso MFQ se observó una reducción significativa de pacientes que requerían MDI: de 5 (31,2%) pacientes se redujo a 2 (18,8%) ( $p = 0,018$ ).

	Pretratamiento	Postratamiento	p
HbA1c	$6,42 \pm 0,80\%$	$5,91 \pm 0,96\%$	0,121
Glucosa promedio (mg/dL)	$123 \pm 19,4$	$110 \pm 16,1$	0,037
Glucose Management Index (GMI)	$6,24 \pm 0,50\%$	$5,97 \pm 0,40\%$	0,035

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes, el tratamiento con MFQ tuvo un impacto sobre la DRFQ reduciendo la necesidad de tratamiento con insulina. Las diferencias en HbA1c no fueron signi-

ficativas, mientras que los datos de glucometría mediante MFG reflejaron precozmente el efecto beneficioso de los MFQ sobre la glucemia. Por tanto, planteamos el uso de la MFG como herramienta para la toma de decisiones en la DRFQ. Será necesario realizar un estudio prospectivo con una cohorte mayor para comprobar dichos resultados.

### CO-020. DINÁMICA DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES CIRCULANTES DE ORIGEN ENDOTELIAL Y SANGUÍNEO DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE DIABETES

A. Pané Vila<sup>a,b,c</sup>, O. Giró<sup>b,c,d</sup>, C. Milad<sup>a</sup>, J. Viaplana<sup>c</sup>, E. Ortega<sup>a,b,d</sup>, G. Chiva-Blanch<sup>b,d</sup> y A. Jiménez<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, España.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), España. <sup>c</sup>Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica (FCRB), España. <sup>d</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), España.

**Introducción y objetivos:** Las vesículas extracelulares (VE) son pequeñas partículas constituidas por una bicapa lipídica y liberadas por la mayoría de células en respuesta a distintos estímulos, constituyendo una forma de comunicación intercelular. Las VE derivadas de las células endoteliales y sanguíneas participan en el proceso aterotrombótico y han demostrado su utilidad como biomarcadores de riesgo cardiovascular (CV). La cirugía bariátrica (CB) reduce la morbilidad CV, especialmente en personas con diabetes tipo 2 (DT2). No obstante, el riesgo CV post-CB sigue duplicando el de la población general. Nuestro objetivo fue comparar el perfil de estas VE entre pacientes con obesidad (OB) vs. OB-DT2 (antes y a 1 año de la CB) vs. controles.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal en pacientes con OB candidatos a CB. Se establecieron 3 grupos (OB, OB-DT2 y controles sanos) apareados por sexo y edad. Se realizó: a) extracción sanguínea en ayunas, b) test de dieta mixta (índice de Matsuda) y c) evaluación de la composición corporal mediante DXA (tejido adiposo visceral [VAT]). Las VE se cuantificaron y caracterizaron por citometría de flujo.

**Resultados:** Se incluyeron 82 pacientes (62 OB y 20 OB-DT2; 85,4% mujeres, edad  $47,2 \pm 9,5$  años, IMC  $43,8 \pm 4,6$  Kg/m<sup>2</sup>), siendo la edad e IMC comparables ( $p = 0,19$  y  $p = 1,00$ ), y 26 controles (edad  $50,4 \pm 13$  años, 80,7% mujeres, IMC  $23,7 \pm 2,9$  Kg/m<sup>2</sup>). El grupo OB-DT2 presentaba mayores niveles de VE totales, protrombóticas y derivadas de leucocitos y células endoteliales en comparación con los grupos OB y control ( $p < 0,05$ ). El grupo OB vs. el grupo control también presentaba mayor concentración de VE totales, derivadas de leucocitos, plaquetas y células endoteliales ( $p < 0,05$ ), sin diferencias en las protrombóticas ( $p = 0,06$ ). La CB resultó en una reducción del peso (%BWL  $31,4 \pm 8,3$ ) y en una mejoría metabólica global, logrando una remisión de diabetes del 90%. Junto a estos cambios se observó una marcada reducción de la concentración de VE totales y de los diferentes subtipos analizados ( $p < 0,01$ ). Post-CB no se observaron diferencias en el perfil de VE entre OB y OB-DT2, pero en comparación con los controles, ambos subgrupos seguían presentando niveles más elevados de VE totales, de origen plaquetario y endotelial ( $p < 0,05$ ). No se observó ninguna asociación entre los cambios antropométricos y los cambios en el perfil de VE. La mejoría glicémica y de la sensibilidad periférica a insulina se asoció con una mayor reducción de las VE totales y de origen endotelial.

**Conclusiones:** La CB se asocia a una mejoría del perfil de VE en pacientes con y sin DT2. A pesar de la pérdida de peso y de la mejoría metabólica post-CB, la concentración de VE totales y con fenotipo inmune/vascular se mantiene por encima del rango fisiológico. Estas anomalías podrían desempeñar un papel en el riesgo CV residual post-CB.