

in the liver of mice deficient in growth differentiation factor 15 (GDF15). This is a stress response cytokine that regulates energy metabolism mainly by reducing food intake through its central receptor GFRAL.

**Objectives:** We examined how GDF15 regulates AMPK.

**Materials and methods:** By using wild-type and *Gdf15*<sup>-/-</sup> mice, the human hepatic cell line Huh-7, and primary mouse hepatocytes.

**Results:** *Gdf15*<sup>-/-</sup> mice exhibited glucose intolerance and reduced hepatic phospho-AMPK levels that were accompanied by an increase in the phosphorylated levels of the mediator of the fibrotic response mothers against decapentaplegic homolog 3 (SMAD3), together with increased gluconeogenesis and fibrosis. Recombinant (r)GDF15 increased AMPK activation and reduced phospho-SMAD3 and the levels of markers of gluconeogenesis and fibrosis in mouse primary culture of hepatocytes, indicating that these effects were independent of GFRAL. Pharmacological inhibition of SMAD3 phosphorylation in *Gdf15*<sup>-/-</sup> mice prevented glucose intolerance, the deactivation of AMPK and the increase in the levels of proteins involved in gluconeogenesis and fibrosis, suggesting that SMAD3 overactivation was responsible for the metabolic alterations in these mice.

**Conclusions:** Overall, these findings indicate that GDF15 activates AMPK and inhibits gluconeogenesis and fibrosis by attenuating the SMAD3 pathway.

#### P-007. EXPLORING THE EFFECTS OF ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS ON PANCREATIC $\alpha$ AND $\beta$ -CELL VIABILITY, GENE EXPRESSION AND FUNCTION

H. Ferrero Hidalgo<sup>a,b</sup>, T. Boronat-Beldá<sup>b</sup>, R. Al-Abdulla<sup>b</sup>, S. Soriano<sup>b,c</sup>, I. Quesada<sup>a,b</sup> and P. Alonso-Magdalena<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>b</sup> Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIIBE), Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain.

<sup>c</sup>Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante, Spain.

**Introduction and objectives:** Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are chemical substances that can interfere with any aspect of hormone action. Phthalates and perfluoroalkylated substances are two of the most common categories of EDCs. Phthalates are plasticizers used in a wide range of daily products including toys, food packaging, cosmetic products, and medical equipment. Perfluoroalkylated substances (PFAs) are synthetic chemicals present in a variety of industrial and consumer products such as adhesives, cosmetics and cleaning products. Because of its widespread use EDCs are ubiquitous in our environment. Human exposure to them mainly occurs through the diet, inhalation, and even skin contact. The concerning impact of EDCs in human health has gained the interest of major international health organizations, as some of the most common EDCs, like phthalates and PFAs, have been associated with different diseases including metabolic disorders like type 2 diabetes. Despite this, today, there are still no definitive and standardized in vitro tools to assess the metabolic impact of existing and emerging EDCs for regulatory purposes. Here, we evaluated the biological applicability of different pancreatic cell-based model as a potential tool for EDCs screening. The aim was to evaluate the capacity of two of the most extended EDCs, bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), to disrupt relevant metabolic endpoints in pancreatic  $\alpha$  and  $\beta$ -cells.

**Materials and methods:** Different pancreatic cell-based *in vitro* systems like the murine pancreatic  $\beta$ -cell line MIN6, the human pancreatic  $\beta$ -cell line EndoC- $\beta$ H1 and the murine pancreatic  $\alpha$ -cell line  $\alpha$ -TC1,9 were used. Cells were exposed to a wide range of EDC

concentrations (100 pM -10  $\mu$ M) for 24, 48, 72 hours or 7 days. The effects of DEHP and PFOS on cell viability, insulin and glucagon secretion, content and electrical activity, as well as changes on expression of essential genes involved in  $\alpha$ -cell and  $\beta$ -cell identity and function were analysed.

**Results:** We found that PFOS and DEHP display a deleterious effect on key molecular aspects of pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell biology like the stimulus-secretion coupling, the ion channel activity as well as the gene expression profile.

**Conclusions:** The present work shows the possibility of using the pancreatic cell lines assayed as sensitive screening tools for the identification of the potential diabetogenic environmental pollutants.

## GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

#### P-008. ASOCIACIÓN DEL PERFIL AUTOINMUNE CON VARIANTES CODIFICANTES NO-HLA DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES TIPO 1

P. Ros Pérez<sup>a,b</sup>, C. Pérez Barrios<sup>c</sup>, M. Díez Blanco<sup>c</sup>, I. Martínez-Badás<sup>a</sup>, N. Santiesteban Rodríguez<sup>c,d</sup>, M.E. Colino Alcolea<sup>a</sup> y M.E. Donoso Navarro<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. <sup>b</sup>Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma, Madrid, España. <sup>c</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. <sup>d</sup>Instituto de Investigación Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España.

**Introducción:** La importancia de la interacción entre factores genéticos y ambientales en la patogénesis de la diabetes tipo 1 (DM1) es bien conocida. Así, la mitad del riesgo genético de padecer DM1 se ha atribuido a variantes HLA de clase II y del gen de la insulina (INS). No obstante, la contribución funcional de variantes localizadas en la región codificante no-HLA y su posible influencia en la heterogeneidad y evolución clínica de dicha entidad no es bien conocida.

**Objetivos:** 1) Analizar la posible asociación entre alelos no-HLA de riesgo y el perfil autoinmune (tiroiditis y enfermedad celiaca -EC-), en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1.

**Material y métodos:** Se analizaron 163 pacientes pediátricos (< 18 años; 78 mujeres y 85 varones) con DM1 (edad media = 11,9 ± 4,2 años). Se analizaron 5 alelos localizados en regiones codificantes y 2 variantes intrónicas de los genes de Insulina (INS) y receptor de la Interleuquina 2 (IL2R-). La extracción de ADN se realizó mediante QIAamp<sup>®</sup> DNA Mini Kit (Qiagen). Las variantes se analizaron utilizando 6 sondas Taqman prediseñadas para los genes PTPN22 (C\_16021387\_20), CTLA4 (C\_2415786\_20), CD226 (C\_1464836\_20), SH2B3 (C\_2981072\_10), INS (C\_1223317\_10), IL2R (C\_16095542\_10) y 1 sonda de diseño customizado (ANWDE-JA) de ThermoFisher en un equipo de qPCR Step One Plus (Applied Biosystems). Los datos clínicos se recogieron de la Historia Clínica electrónica. La frecuencia poblacional se obtuvo de la base de datos Reference SNP Report (NIH) para raza caucásica. El análisis estadístico se realizó mediante el Stata v15.1. Software (StataCorp2017). Se consideró significación estadística una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Todas las variantes estudiadas se encontraron en mayor frecuencia que en la población de referencia (tabla). De 153 pacientes con datos de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 e anti-IA), 144 tuvieron algún anticuerpo positivo (94,1%) y 9 resul-

Tabla P-008

Gen	Identificación rs	Prot.	Frec. alélica (%) (hetero/homocigosis) (n = 163)	Frec. Poblacional (%)	Autoinmunidad (anti-GAD/IA2/AI), Nº auto AC (n = 153; al debut)	(Enf. celíaca)	Anti-Tg y/o anti-TPO
PTPN22	rs2476601 (G/A)	R620W	23,3 (21,5/1,8)	8,6	Anti IA2 (p = 0,05)	NS	NS
CTLA4	rs231775 (A/G)	T17A	56,4 (45,4/11,0)	37,2	Anti GAD (p = 0,03)	(p = 0,02)	NS
CD226	rs763361 (C/T)	G307S	73,0 (41,7/31,3)	48,7	Anti GAD (p = 0,04)	NS	NS
SH2B3	rs3184504 (C/T)	R262W	74,9 (49,1/25,8)	46,0	NS	NS	(p = 0,03)
FUT2	rs601338 (G/A)	W154*	76,1 (53,4/22,7)	47,1	Nº AutoAc (p = 0,03)	NS	NS
INS	rs689		98,2 (27,6/70,5)	74,6	NS	NS	NS
IL2R	rs2104286		97,5 (32,5/63,2)	76,0	NS	NS	NS

taron negativos para los 3 autoanticuerpos analizados. 26/132 pacientes tuvieron autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO y/o anti-TG), y 6 desarrollaron hipotiroidismo. 21/163 presentaron autoanticuerpos de celiacia (antitransglutaminasa -TG- y/o antienzimio -AE-), de los cuales 11 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (EC), objetivándose una asociación entre dicha enfermedad y la variante CTLA4 (p = 0,02). Encontramos asociación entre la existencia de Ac anti GAD y las variantes CTLA4 (p < 0,03) y CD226 (p < 0,05), así como entre el número de autoanticuerpos pancreáticos y FUT2 (p = 0,03). La existencia de autoinmunidad tiroidea positiva se asoció con la variante SH2B3 (p = 0,03) (tabla).

**Conclusiones:** 1) Los pacientes pediátricos con DM1 sobreexpresan todas las variantes de riesgo no-HLA analizadas, señalando posibles dianas terapéuticas moduladoras del proceso autoinmune. 2) La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no-HLA y determinados perfiles autoinmunes podría guiar el seguimiento clínico.

#### P-009. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE MODY-HNF1A DESARROLLADO CON NIVELES CIRCULANTES DE MIRNAS Y PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCRHS)

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

<sup>a</sup>IBIMA-Plataforma BIONAND, Málaga, España. <sup>b</sup>CIBERDEM, Málaga, España. <sup>c</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>d</sup>ECAL Genómica IBIMA-Plataforma BIONAND, Málaga, España.

**Introducción y objetivos:** Las diabetes MODY (*Maturity-Onset-Diabetes-of-the-Young*) la padecen entre un 2-3% de sujetos con diabetes. El subtipo más común es HNF1A-MODY caracterizado por defecto grave en la secreción de insulina, hiperglucemias progresivas, riesgo de complicaciones microvasculares y necesidad de tratamiento específico. Estos pacientes presentan características que solapan con las de sujetos con diabetes tipo 2 (DM2) pudiendo ser erróneamente diagnosticados. El método *gold standard* para el diagnóstico de MODY son los test genéticos, pero se necesita alto índice de sospecha para su petición debido a su elevado coste. Actualmente se han descrito biomarcadores asociados a MODY-HNF1A que no dependen de técnicas complejas para su medición como la PCRhs o los miRNAs circulantes, pero que por sí solas no tienen suficiente poder.

**Objetivos:** Desarrollar una fórmula que, empleando la combinación de niveles de PCRhs y miRNAs-circulantes, sea capaz de diferenciar pacientes con MODY-HNF1A de aquellos con DM2.

**Material y métodos:** Población inicial con 40 sujetos; 17 con HNF1A-MODY diagnosticados por Sanger y/o NGS procedentes de la UGC de Endocrinología del HRU Málaga y 23 con DM2 procedentes del estudio Di@bet.es. Macheados por edad y sexo. Población de validación con 119 sujetos; 29 con HNF1A-MODY también diagnosticados por Sanger y/o NGS procedentes de la UGC de Endocrinología del HRU Málaga y 90 DM2 procedentes del estudio Di@bet.es. A todos se les midieron los niveles de PCRhs sérica mediante ensayo inmunoquímico y los niveles de expresión de 4 miRNAs circulantes\*, seleccionados según bibliografía, mediante qPCR en la plataforma de Genómica de IBIMA. El análisis de miRNAs se realizó mediante el método  $\Delta Ct$ . El análisis de eficacia diagnóstica se realizó con SPSS, empleando regresión logística para seleccionar el mejor modelo predictivo y curvas ROC para detectar la capacidad discriminante del modelo seleccionado. Las probabilidades predichas se dicotomizaron en función del mejor punto de corte y se aplicó la ecuación obtenida en la población de validación.

**Resultados:** Se obtuvo un modelo en el estudio inicial combinando la PCRhs y 2 miRNAs con una capacidad discriminante de más del 95% (AUC 0,954 (IC 0,88-1,00)), superior a la de las variables por sí solas. Se calculó el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad del modelo en esta población inicial (0,310), que separaba pacientes con MODY-HNF1A de aquellos con DM2. Se generó la fórmula a partir de la regresión logística del modelo y se testó su capacidad predictiva en la población de validación. En esta última se observó una capacidad discriminante del 80% (AUC 0,80 (IC 0,71-0,88)), validando el algoritmo.

**Conclusiones:** El algoritmo obtenido combinando niveles de PCRhs y 2 miRNAs-circulantes podría ser empleado el diagnóstico diferencial de HNF1A-MODY versus pacientes con DM2. El algoritmo se ha testado en la población de validación.

\*Datos protegidos debido al proceso de patente del algoritmo.

#### P-010. DIABETES MONOGÉNICA (MODY 12) QUE DEBUTA EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA

A. Sanmartín Sánchez, J.V. Gil Boix, M. Viñes Raczkowski, A. Campos Peris, E. Mena Ribas, I. Argüelles Jiménez y M. Codina Marçet

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

**Introducción:** La diabetes del adulto de inicio en el joven (MODY) se compone por un grupo heterogéneo de alteraciones monogénicas que producen una disfunción de la célula beta, que presentan herencia autosómica dominante, y aparecen niños y jóvenes < 25 años. Conviene identificarlas para realizar el tratamiento adecuado. Un

ejemplo son las mutaciones activadoras del gen ABCC8, que codifica la subunidad SUR1 de los canales de potasio sensibles a ATP. La misma mutación en heterocigosis puede expresarse clínicamente de varias maneras: diabetes neonatal (transitoria o permanente), diabetes en jóvenes (MODY 12), diabetes tipo 2 o ser asintomática. Las sulfonilureas pueden corregir el defecto secreción.

**Objetivos:** Describir un debut atípico de diabetes monogénica.

**Resultados:** Se trata de una mujer de 18 años con IMC 19,6 que ingresó por infección SARS-CoV-2 y debut de diabetes en cetoacidosis diabética en enero 2021. Tiene antecedentes familiares de diabetes en un tío paterno y su abuela paterna fue diagnosticada a los 35 años. Refería clínica de polidipsia, poliuria y pérdida de peso desde hacía meses. Acedió a urgencias por cuadro respiratorio con fiebre de cuatro días de evolución, junto con vómitos e intolerancia oral desde hacía dos días. En la analítica de admisión destacaba: glucemia de 475 mg/d, pH 7,06, Bic 4,2 mEq/L, pO2 60 mmHg y cetonemia 4,5 mmol/L y PCR SARS-CoV-2 positiva. Ingresó en UCI para tratamiento de neumonía bilateral grave y cetoacidosis diabética (CAD). La paciente fue considerada como diabética tipo 1. La HbA1c inicial fue 12,9%. Tras la fase aguda la paciente siguió con un programa de insulina basal bolo y Freestyle Libre®. En el seguimiento posterior: los autoanticuerpos pancreáticos fueron negativos (anti-GAD, anti-IA2 y anti-ZnT8), los niveles de péptido C estimulado elevados (1,24 y 0,94 ng/ml) y las necesidades de insulina < 0,4 UI/kg día con un control metabólico bueno (HbA1c 7,2% y 6,8%). Se solicitó el estudio genético de diabetes monogénica detectando la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.622G>A (p.Glu208Lys) en el gen ABCC8. Al año del diagnóstico, la paciente ha suspendido la insulina y está en tratamiento con glicazida 30 mg cada 8 horas, por el momento con buen control de la glucemia. Estamos pendientes de realizar estudio familiar.

**Conclusiones:** Durante la pandemia de SARS-CoV-2 ha habido un aumento de la incidencia de DM con una mayor frecuencia de CAD al diagnóstico en pacientes con DM1 y no tipo 1. La diabetes monogénica debe sospecharse en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con evolución atípica. En nuestro caso, la ausencia de autoanticuerpos pancreáticos con un péptido C elevado que orientan hacia una diabetes no tipo 1. El diagnóstico de diabetes monogénica ha permitido suspender el tratamiento con insulina y seguir con sulfonilureas.

#### P-011. DIABETES “FUERA DE CARTA”: EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD DE DIABETES DE REFERENCIA EN DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MONOGÉNICAS DE ADULTOS (2008-2023)

N. Colomo Rodríguez<sup>a,b</sup>, J.M. Gómez Zumaquero<sup>c</sup>, A. Lago Sampedro<sup>c</sup>, M.J. Pinto Medel<sup>c</sup>, C. Maldonado Araque<sup>a,b</sup>, M.I. Fontalba<sup>b</sup> y M.S. Ruiz de Adana Navas<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España.

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España. <sup>c</sup>ECAI Genómica IBIMA-Plataforma Bionand, Málaga, España.

**Introducción:** El diagnóstico genético de diabetes monogénica (DMG) permite identificar los subtipos, lo que tiene implicaciones para su tratamiento, pronóstico y asesoramiento genético.

**Objetivos:** Estudio transversal descriptivo de las características clínicas y genéticas de los casos confirmados de DMG en jóvenes y adultos con diabetes de fenotipo monogénica atendidos en la Unidad de Diabetes de la UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga.

**Material y métodos:** Se evaluaron a 450 jóvenes y adultos con diabetes de fenotipo MODY (edad de debut, ausencia de obesidad al inicio, autoanticuerpos pancreáticos negativos, péptido C persisten-

te y componente familiar) o de fenotipo sindrómico. El estudio genético se solicitó en 202 casos. En los 191 casos en los que la sospecha clínica fue de diabetes MODY, se utilizó un panel NGS con 37 genes diseñado en la ECAI de genómica del IBIMA (Gómez-Zumaquero *et al.*). En los 11 casos en los que la sospecha clínica fue de diabetes sindrómica, el estudio genético se realizó en un centro externo. Las variantes detectadas fueron clasificadas según criterios ACMG.

**Resultados:** 1) Mediante el panel de 37 genes del ECAI-IBIMA se diagnosticaron 85 casos de los 191 estudiados efectuados, con un rendimiento diagnóstico del 33% de resultados positivos por panel efectuado. Entre las MODY, GCK (27/85; 31,7%) fue el tipo más común encontrado, seguido de HNF1A (25/85; 29,4%), HNF4A (7/85; 8,2%), HNF1B (6/85; 7%); Glis 3 (4/85; 4,7%), ABCG2 (4/85; 4,7%); KCNJ11 (4/85; 4,7%); KLF11 (2/85; 2,3%); Cel (2/85; 2,3%); INS (2/85; 2,3%); ABCC8 (2/85; 2,3%); SLC2A2 (2/85; 2,3%); PTF1A (2/85; 2,3%); AIRE (1/85; 1,1%); STAT 3 (1/85; 1,1%); PPARGamma (1/85; 1,1%); SLC17A3 (1/85; 1,1%); TBC1D4 (1/85; 1,1%); FOXP3 (1/85; 1,1%); NeuroG3 (1/85; 1,1%); EIF2AK3 (1/85; 1,1%); BLK11 (1/85; 1,1%); PDX (1/85; 1,1%). Nueve casos con afectación bigénica y uno trigénica. 2) De los 11 casos con sospecha de diabetes sindrómica, la diabetes mitocondrial fue la más prevalente (5/11), seguida de síndrome de Wolfram (2/11), síndrome de Short (1/11), síndrome de microdelección 19q12 (1/11), RFX6 (1/11), POC1B (1/11). 3) Los datos clínicos fueron muy heterogéneos entre pacientes pertenecientes al mismo grupo y distinto grupo de DMG.

**Conclusiones:** La adecuada fenotipación junto a la incorporación de paneles NGS nos ha permitido diagnosticar un 54% de DMG. Recomendamos la incorporación de genes de diabetes sindrómicas a los paneles NGS, que en nuestra serie suponen el 10% de los casos DMG diagnosticados.

#### P-012. AQUELLO QUE NO SE CONOCE, NO SE DIAGNOSTICA: PRINCIPALES DIABETES SINDRÓMICAS EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

M. Gomes Porras, M.S. Ruiz de Adana Navas<sup>a</sup>, N. González Pérez de Villar<sup>b</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>b</sup>, I. González Casado<sup>b</sup>, J.M. Gómez Zumaquero<sup>c</sup> y Á. Campos Barros<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>c</sup>FIMABIS-IBIMA (ECAI de Genómica), Málaga, España. <sup>d</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación Sanitaria (IDIPAZ), Málaga, España.

**Introducción:** El estudio genético molecular de la diabetes monogénica permite confirmar el diagnóstico clínico, adecuar el tratamiento, predecir el pronóstico, brindar asesoría genética a los familiares afectos e incluso realizar diagnóstico prenatal.

**Objetivos:** Caracterización clínica, bioquímica y molecular de una serie de casos de diabetes sindrómicas en seguimiento endocrinológico entre el año 2014-2022.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de 34 casos de diabetes sindrómicas confirmados genéticamente por panel de NGS. Las variantes detectadas fueron clasificadas según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (pb 20x > 95%) frecuencia alélica en población control < 1% (gnomAD controls), impacto (“missense”, “nonsense”, “frameshift”, “splicing effect”) y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1,46, score > 20).

**Resultados:** 17/34 casos presentaron diabetes mitocondrial (DM), 94,1% con la mutación m.3243A>G en MT-TL-1, 9 con MIDD (DM y sordera), 1 con MELAS (encefalomiopatía, acidosis láctica y seudoictus), 4 con MIDD y MELAS y 3 con DM, además 8 y 5 presentaron miocardiopatía hipertrófica y nefropatía avanzada, respectivamente.

te; 5/34 casos síndrome de Wolfram (SW), todos con DM y atrofia óptica (AO), 3 con hipoacusia neurosensorial (HNS), 2 con disfunción urológica y neuropsiquiátrica y 1 con diabetes insípida (DI) e hipogonadismo hipogonadotropo; 3/34 SW-like asociando AO (2/3) e HNS y DI (1/3); 4/34 síndrome de Martínez-Frías (SMF), 3/4 con variantes en homocigosis caracterizados por DM neonatal (DMN) y anomalías biliohepatopancreáticas, y el restante con variantes en heterocigosis compuesta presentando DM en la infancia y páncreas anular intervenido en la etapa neonatal. La única sobreviviente de SMF recibió un trasplante multivisceral; 1x de síndrome de Short (insulinoresistencia y talla baja); 1x Síndrome de microdeleción 17q12 (DM, ectasia piélica y alteraciones conductuales) y otro caso con variantes en homocigosis en POC1B (DM, obesidad y distrofia de conos y bastones). Los últimos 2/34 casos presentaron variantes en heterocigosis en RFX6 y PTF1A, por lo que su presentación clínica fue atípica, más leve.

**Conclusiones:** La asociación de DM y neurodegeneración (principalmente AO e HNS) o miocardiopatía hipertrófica/nefropatía severa injustificadas por la evolución de la DM y de DMN o de inicio en la primera infancia con malformaciones biliohepatopancreáticas, justifica el estudio genético molecular de diabetes monogénica. Ante la sospecha clínica de DMi, inicialmente valorar la mutación m.3243A>G en MT-TL-1. En el SW, el inicio precoz de las manifestaciones se relaciona con fenotipos más agresivos. Evitar la metformina e iSGLT2 en la DMi y el SW, respectivamente. El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. POC1B puede ser un nuevo gen relacionado con DM y obesidad. RFX6 y PTF1A constituyen buenos genes candidatos de diabetes tipo MODY, por lo que su análisis debe ser incluido en los paneles de NGS.

#### P-013. MITOCHONDRIAL PLASTICITY AS A KEY DETERMINANT FOR CVD RISK IN T2D

S. Gallego Rodríguez<sup>a</sup>, R. García Gómez<sup>b</sup>, C. Sánchez Ramos<sup>b</sup>, D. Guerrero Morillo<sup>b</sup>, A. Tiérrez Martínez<sup>b</sup>, E. Jodar Gimeno<sup>a</sup> and M. Monsalve Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Quironsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón, Spain.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Beyond glucose control T2D patients are at high risk of developing CVD. Mitochondrial dysfunction has been shown to drive CVD and is one of the hallmarks of T2D.

**Materials and methods:** We aimed to evaluate if non-invasive blood tests could be used to determine mitochondrial activity and be used for CVD risk assessment in T2D patients. To that end we isolated PBMCs for a cohort of well-controlled T2D diabetic patients and analyzed the mRNA and protein levels of proteins involved in oxidative metabolism.

**Results:** We found that subjects within intima-media thickening of the carotid artery had lower expression and protein levels of

PGC-1 $\alpha$ , a transcriptional coactivator and master positive regulator of mitochondrial function. Consistently, the mRNA levels of PGC-1 $\alpha$  target genes such as *MTFA* and *MCAD* were reduced, suggesting that reduced mitochondrial oxidative capacity was associated to CVD development. Furthermore, increased protein levels of the mitochondrial antioxidant PRX3, elevated expression of another mitochondrial antioxidant, SOD2, and an overall increase of plasma antioxidant capacity suggested the presence of oxidative stress. This conclusion was supported by the observation of a significant increase in the levels of oxidized gDNA present in plasma samples. Since oxidative stress is generally linked to an altered immune response several cytokines were monitored at gene expression level in PBMCs as well as their plasma levels. An increase in *TGF $\beta$*  expression was observed, since *TGF $\beta$*  is a pro-fibrotic mediator, it is possibly related with the increased media thickening. We also observed that *IL-4* levels were reduced and the correlation of *IL-4* with *PRX3* was positive in patients with normal GIM and negative in patients with abnormal GIM, suggesting a close connection between oxidative stress and the alteration in the immune response.

**Conclusions:** We conclude that T2D patients with CVD show signs of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and altered immune profile detectable in blood samples that could be used to evaluate the CV risk in well controlled T2D patients.

#### P-014. RECLASIFICACIÓN DE 3 CASOS DE DM2 EN DIABETES Y SORDERA DE HERENCIA MATERNA (MIDD)

M. Viñes Raczkowski, G. Serra Soler, J.V. Gil Boix, A. Sanmartín Sánchez, S. Tofé Povedano e I. Argüelles Jiménez

Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España.

**Introducción:** La diabetes y sordera de herencia materna es una diabetes monogénica causada por una mutación en el ADN mitocondrial. Puede asociar otras manifestaciones clínicas como maculopatía, arritmias, hipertrofia ventricular, miopatía proximal, entre otras. La diabetes *mellitus* (DM) suele presentarse entre los 30-40 años de forma insidiosa de forma similar a la DM2. La gravedad, el inicio y el fenotipo clínico de los pacientes con MIDD están parcialmente determinados por la proporción de copias de ADN mitocondrial mutante en cada célula y tejido (heteroplasmia).

**Objetivos:** Describir 3 casos clínicos de DM2 reclasificados en MIDD.

**Resultados:** Caso 1. Caso índice. Varón de 44 años acude remitido a consultas de Endocrinología para optimización de tratamiento de DM2, diagnosticada a los 37 años. Nefropatía diabética incipiente. Otros antecedentes: sordera neurosensorial bilateral de larga evolución, taquicardia sinusal sin cardiopatía estructural. Presenta un índice de masa corporal de 19,7. En tratamiento con metformina 850 mg c/12h y empagliflozina 5 mg c/24h. HbA1c 6%. Péptido C 1,5 ng/mL (VN 1,10-4,40). Como antecedentes familiares presenta a su madre, tío, abuela y bisabuela maternas con DM y sordera. Ante la sospecha de MIDD, se realizó estudio genético, que fue positivo.

Tabla P-014

Paciente	Edad diagnóstico DM	Mutación ADN mitocondrial	Heteroplasmia	Fenotipo
1	35	m3243A>G	27%	DM y sordera Taquicardia sinusal
2	37	“	7%	DM y sordera
3	30	“	12%	DM y sordera Bloqueo AV

Una vez obtenido este resultado se realizó a la madre y al tío (tabla). Caso 2 (madre). Mujer de 76 años diagnosticada de DM2 a los 35 años de edad, insulinizada a los 60 años. Nefropatía diabética con macroalbuminuria. Otros antecedentes: hipertensión, dislipemia y sordera neurosensorial bilateral. En tratamiento con dapagliflozina/metformina (5/850) mg c/12h, insulina glargina 100 UI/mL 7 UI c/24h e insulina glulisina 3-3-3 UI. HbA1c 7,5%. Caso 3. (tío materno). Varón de 60 años, diagnosticado de DM2 a los 30 años, insulinizado a los 35 años. Polineuropatía y nefropatía diabética como complicaciones crónicas. Otros antecedentes: Sordera neurosensorial bilateral, nefrectomía por hipernefroma, portador de marcapasos desde 2020 por bloqueo auriculoventricular. En tratamiento con dapagliflozina/metformina (5/850) mg c/12h, Glargina 300 UI/mL 34 UI en cena y lispro 8-8-8 UI. HbA1c 7,5%.

**Conclusiones:** Ante un paciente con una DM diagnosticada entre 30-40 años y sordera neurosensorial bilateral es importante averiguar los antecedentes familiares y tener presente la MIDD en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico temprano de MIDD es importante para abordar de forma personalizada este tipo poco frecuente de DM y descartar aquellas enfermedades asociadas, no solo en caso índice sino en familiares de rama materna.

#### P-015. GLUCOGENOSIS TIPO III, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HIPOGLUCEMIAS

C. Moreno Gálvez, L. Serrano Urzaiz, W.V. González Sacoto, M. Lacarta Benítez, P. Trincado Aznar y P. de Diego García

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

**Introducción:** Las glucogenosis son alteraciones del metabolismo del glucógeno causadas por la deficiencia o ausencia de enzimas que participan en su degradación. Los signos y síntomas más habituales son la hepatomegalia, debilidad muscular y cuadros de hipoglucemia. Como complicaciones a largo plazo destaca la gota, insuficiencia renal progresiva, hiperlactacidemia e hiperlipidemia. Se presenta un caso de un paciente con diagnóstico en edad adulta de glucogenosis tipo III que presentaba gota crónica, hepatomegalia y hallazgos de hipoglucemias matutinas inadvertidas.

**Caso clínico:** Paciente varón de 59 años con antecedentes de HTA, gota crónica con múltiples tofos en extremidades superiores e inferiores, fumador y bebedor de 1 cerveza al día. Acude a urgencias por cuadro de dolor poliarticular de semanas de evolución resistentes a analgesia, fiebre y empeoramiento del estado general. A la exploración física se aprecia inflamación y estigmas de sobreinfección articulares. En analítica se aprecia glucosa 89, empeoramiento de la función renal (creatinina 4,5 con previas de 1,06), pH 7,20, lactato 32, FA 173, GGT 335, GOT 25, GPT 15, LDH 220 y HbA1c de 5,4%. En ecografía abdominal destaca hepatomegalia de densidad homogénea y bordes lobulados sugestivos de cirrosis junto a esplenomegalia. En planta hospitalaria tras ajuste farmacológico y suero-terapia mejoría analítica, pero destacándose glucemias matutinas de 38-49-63 mg/dl. Tras descartar otras causas posibles de hipoglucemias (deprivación corticoidea, insulinoma o autoinmunidad) y con el resto de signos y síntomas se etiqueta el cuadro de posible glucogenosis tipo 1. Al alta se entrega plan dietético basado en aportes frecuentes de carbohidratos, preferiblemente de absorción lenta y administración de estos también durante la noche. Se realizó estudio genético y se observó mutación en heterocigosis de la variante patogénica c.3084-1GA en el gen AGL asociada a glucogenosis tipo III. Se decidió tratamiento con Maicena 40 gramos nocturnos, hasta ahora sin nuevos episodios de hipoglucemias. La glucogenosis tipo III es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva con una prevalencia estimada de 1/100.000 nacimientos. Los signos y síntomas más frecuentes son: hepatomegalia, hipoglucemias, debilidad muscular, retraso del crecimiento, hipotonía y cara de muñeca.

En nuestro caso no existía afectación muscular siendo así en menos del 15% de los casos. Dado el diagnóstico tardío podíamos observar en el paciente alguna de las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad como la cirrosis hepática y la gota crónica.

**Discusión:** A pesar de lo infrecuente de estas enfermedades ante la presencia de síntomas como las hipoglucemias matutinas, debilidad muscular junto a signos como hepatomegalia nos debe hacer sospecharlas. Para su adecuado tratamiento es necesario un seguimiento frecuente y estricto realizado por un equipo multidisciplinario, que evalúe las áreas vulnerables de estos pacientes, con el propósito de evitar o prevenir las secuelas que ocasiona esta enfermedad.

#### P-016. VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER ¿UNA NECESIDAD EN DIABETES MELLITUS?

J.I. Hernández Valladares<sup>a</sup>, P.Á. Pérez Pérez,  
P.J. Bacallado del Castillo y M.D. Vera Marrero

CP La Esperanza, San Cristóbal de La Laguna, España.

**Introducción y objetivos:** Teniendo en cuenta las cifras de diabetes en España y las estimaciones del infradiagnóstico, nos podría llevar a pensar que para la neuropatía posherpética casi un 6% de las personas que viven con diabetes en España podría sufrir consecuencias de incapacidad para AVD y hospitalización. La prevalencia de la diabetes en España se estima haber alcanzado 14,8% según la Federación Internacional de Diabetes (FID). Afectando a uno de cada siete adultos y es la segunda tasa más alta de Europa. Además, el gasto sanitario relacionado con la diabetes en España ha alcanzado los 15,500 millones de dólares, lo que sitúa el país en la lista de los diez primeros países en cuanto al gasto sanitario relacionado con la diabetes. La 10<sup>a</sup> Edición del Atlas de la Diabetes de la FID estima que hay unos 5,1 millones de adultos en España que viven con diabetes. Según datos del MSCBS la prevalencia de diabetes es del 6,8%, 3,07 millones de personas, sin contar aproximadamente casi un 30% de casos estimados sin diagnosticar. A raíz de nuevos avances en inmunología y vacunas frente a herpes zóster nos planteamos la necesidad de conocer si los pacientes con diabetes tendrían justificada la recomendación de vacunación frente al herpes zóster con las vacunas existentes en España.

**Material y métodos:** Revisión bibliográfica con búsqueda de artículos y metanálisis mediante buscadores tipo PubMed, búsqueda en páginas web gubernamentales, Fede, Federación Internacional de Diabetes. Encontrando 29 artículos relacionados.

**Resultados:** A raíz de nuevos avances en inmunología y vacunas frente a herpes zóster nos planteamos la necesidad de conocer si los pacientes con diabetes tendrían justificada la recomendación de vacunación frente al virus. En artículos y material revisados hemos encontrado que la diabetes *mellitus* obtiene un riesgo agrupado que puede variar según los documentos encontrados entre 1,23 a 1,6, por lo que podría deducirse que la proporción de pacientes afectados por herpes zóster y sus posibles complicaciones, sobre todo asociados a grupos de edad superiores a los 50 años será muy superior a los grupos de edad sin diabetes *mellitus*. Según cálculos aproximados basados en datos encontrados entre 105.000 y 167.000 personas que viven con diabetes podrían evitar padecer neuropatía posherpética y sus complicaciones que afectan directamente a la calidad de vida de las mismas, mediante la inmunización con la Vacuna recombinante de subunidades de glicoproteína E coadyuvada (Shingrix®).

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta que la neuropatía posherpética provoca el 91,4% de hospitalizaciones en mayores de 50 años, es de esperar que la vacunación contra herpes zóster nos lleve a evitar tales hospitalizaciones y sería una herramienta de gran ahorro del gasto sanitario y de aumento de calidad de vida al prevenir dicha complicación y hospitalización posterior.