

## OBESIDAD

### P-111. PERFIL GENÉTICO DE PACIENTES ADULTOS DIABÉTICOS ATENDIDOS EN CONSULTA MONOGRÁFICA DE OBESIDAD MÓRBIDA

C.J. Lucena Morales, I.M. Mateo Gavira, L. Larrán Escandón y M. Aguilar-Diosdado

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

**Introducción y objetivos:** Se han descrito más de 130 genes relacionados con el desarrollo de la obesidad monogénica, que en la mayoría de los casos condicionan hiperfagia y obesidad a edades tempranas. Además, la obesidad produce alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y predispone a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Nuestro objetivo es determinar la prevalencia de variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de la obesidad en una cohorte de pacientes diabéticos con obesidad mórbida.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo de tipo transversal de una cohorte de 108 sujetos con obesidad grado 3 o superior atendidos en consultas externas de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta del Mar (Cádiz); de los cuales 34 pacientes (31,5%) presentan DMT2. Para determinar los casos de obesidad genética se ha utilizado un panel de obesidad basado en secuenciación del exoma completo de 80 genes, incluido el análisis de variación del número de copias.

**Resultados:** De los 34 sujetos diabéticos, 21 (61,8%) son de género femenino. La mediana de edad es de 51 años. La media del peso máximo registrado es 150 kg (139-161,5), y la del IMC máximo registrado 55,2 (52,2-58,2). 8 de ellos (23,5%) fueron intervenidos de cirugía bariátrica. La media de la HbA1c de todos los diabéticos fue de 6,8% (6,3-7,3). Con respecto al estudio genético, encontramos

variantes genéticas en 20 (58,8%) pacientes diabéticos; sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,84$ ) con respecto a los pacientes no diabéticos (56,8%). De las 20 variantes genéticas, 12 (60%) son consideradas variantes de significado incierto; 4 (20%) son consideradas patogénicas y 4 (20%) son variantes probablemente patogénicas. De las variantes posiblemente patogénicas, solamente 1 variante del gen POMC (NM\_001035256,2:c.706C>G p.(Arg236Gly))-determinada en heterocigosis- podría justificar la clínica del paciente. Se ha determinado 1 variante en VPS13B y 2 en IFT4, todas ellas con herencia autosómica recesiva, por lo que los pacientes son considerados como portadores. Del mismo modo, se detectaron 4 variantes patogénicas en heterocigosis del gen PSCK1, que se describen en la literatura como una variante de riesgo poligénica para la obesidad. El patrón de herencia es autosómico recesivo, por lo que estos pacientes deberían de considerarse como portadores.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte con datos preliminares, encontramos una alta incidencia de variantes genéticas, aunque en su mayoría son de significado incierto. De aquellas patogénicas o probablemente patogénicas, muchas de ellas deberían considerarse con estado portador. No existen diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos en cuanto a la prevalencia de estas variantes.

### P-112. EFECTOS DEL HORARIO DEL AYUNO INTERMITENTE SOBRE EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN PERSONAS CON OBESIDAD; RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROYECTO EXTREME

I. Labayen Goñi<sup>a</sup>, A. Zugasti, E. Petrina, E. Goñi, M. Osés, M.J. Ribelles, C. Armendáriz y J. Etxarte

<sup>a</sup>Universidad Pública de Navarra, Pamplona, España. <sup>b</sup>Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Tabla P-112

	Control (n = 22)		temp-TRE (n = 24)		tard-TRE (n = 22)		auto-TRE (n = 23)		P <sub>basal</sub>	P <sub>grupos</sub>
	Basal	D	Basal	D	Basal	D	Basal	D		
Peso (kg)	99,0 ± 15,7	-2,2 ± 2,9**	100,5 ± 12,2	-5,2 ± 3,6***	98,2 ± 12,0	-5,4 ± 2,8***	97,3 ± 9,8	-5,7 ± 3,7***	0,850	0,002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	34,0 ± 3,2	-0,77 ± 1,02***	34,5 ± 3,0	-1,70 ± 1,14***	33,6 ± 2,8	-1,82 ± 0,96***	33,4 ± 2,4	-1,92 ± 1,11***	0,503	0,002
Grasa corporal (%)	40,7 ± 6,8	-1,41 ± 1,23***	42,1 ± 5,9	-1,88 ± 1,78***	41,3 ± 5,9	-2,23 ± 1,32***	41,3 ± 5,9	-2,34 ± 1,54***	0,863	0,184
PAS (mm Hg)	123 ± 10	-1,95 ± 10,6	122 ± 15	-3,48 ± 4,8*	124 ± 11	-4,9 ± 9,9*	123 ± 15	-3,8 ± 10,4	0,973	0,798
PAD (mm Hg)	73 ± 8	-0,41 ± 6,6	76 ± 11	-3,4 ± 7,5*	77 ± 7	-3,3 ± 6,5*	74 ± 10	-1,7 ± 9,0	0,597	0,489
Glucosa (mg/dL)	95,9 ± 8,0	-0,6 ± 9,9	97 ± 11	-6,7 ± 8,5**	99 ± 15	1,5 ± 9,6	95,8 ± 10,0	-0,6 ± 10,8	0,794	0,040
Insulina (mU/L)	13,4 ± 5,9	-1,1 ± 4,8	12,2 ± 4,7	-1,6 ± 3,8	12,7 ± 6,4	-2,5 ± 5,3	12,7 ± 6,4	-2,3 ± 7,7	0,909	0,835
HOMA-IR	3,19 ± 1,43	-0,27 ± 1,29	2,94 ± 1,15	-0,57 ± 0,98*	3,29 ± 2,42	-0,60 ± 1,67	3,05 ± 1,70	-0,50 ± 2,08	0,911	0,913
HbA1c (%)	5,46 ± 0,22	0,02 ± 0,13	5,53 ± 0,38	0,00 ± 0,20	5,43 ± 0,43	-0,10 ± 0,23	5,40 ± 0,39	-0,15 ± 0,54	0,633	0,237
Colesterol (mg/dL)	213 ± 42	-8,3 ± 23,5	209 ± 31	-4,1 ± 25,8	221 ± 45	-10,0 ± 34,0	207 ± 29	-2,6 ± 18,7	0,584	0,758
LDL-c (mg/dL)	135 ± 37	-2,9 ± 19,6	135 ± 25	3,1 ± 21,1	142 ± 41	-2,9 ± 31,4	134 ± 27	1,5 ± 16,9	0,800	0,757
HDL-c (mg/dL)	55 ± 17	-5,1 ± 6,7	49 ± 9	-4,1 ± 5,0**	53 ± 12	-4,3 ± 6,2**	53 ± 12	-1,1 ± 8,1	0,509	0,203
TG (mg/dL)	142 ± 76	-4,5 ± 120,2	139 ± 63	-28,4 ± 50,6*	155 ± 99	-40,4 ± 56,8**	123 ± 67	-40,5 ± 54,5**	0,364	0,364
Proteína C reactiva (mg/dL)	57,6 ± 128,9	-11,7 ± 35,8	23,5 ± 11,8	-2,3 ± 7,9**	39,8 ± 38,7	-10,9 ± 16,3**	28,9 ± 19,8	-9,6 ± 12,8**	0,319	0,417

**Introducción:** La restricción de la ventana de ingesta (TRE, del inglés *time restricted eating*) se ha propuesto como una nueva estrategia dietética para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades. Sin embargo, la evidencia es todavía muy escasa y se desconoce si el horario en el que se realiza el TRE influye sobre sus efectos.

**Objetivos:** Estudiar los efectos de 3 patrones de 12 semanas de TRE (temprano, tardío y autoseleccionado) sobre la pérdida de peso y el riesgo cardiovascular de 100 personas (50% mujeres, 30-50 años) con obesidad ( $30 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ ) y al menos un factor de riesgo cardiometabólico.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado y controlado. Los cuatros grupos recibieron educación en estilos de vida saludables (2 veces/mes). Los 3 grupos TRE mantuvieron ventanas de alimentación de 8h (ayuno de 16h). El TRE-temprano comenzaba su ventana antes de las 10 AM, el TRE-tardío a partir de las 1 Pm y el TRE-autoseleccionado escogía su ventana de alimentación. Se evaluó la composición corporal por absorciometría dual de rayos X y se extrajo sangre venosa en ayunas para la determinación de factores de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** La reducción del peso fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en los 3 grupos TRE ( $5,2 \pm 3,6 \text{ kg}$  temprano,  $-5,4 \pm 2,8 \text{ kg}$  tardío,  $-5,7 \pm 3,7 \text{ kg}$  autoseleccionado) que en el grupo control ( $-2,2 \pm 2,9 \text{ kg}$ ), sin diferencias significativas entre los 3 grupos de ayuno. No se encontraron diferencias significativas en los cambios en el porcentaje de grasa corporal, presión arterial, glucosa, insulina, HOMA, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos entre los 4 grupos de intervención ( $p > 0,2$ ).

**Conclusiones:** El TRE parece favorecer la pérdida de peso, independientemente del horario en el que se realice. Sin embargo, el TRE no parece reducir más el riesgo cardiovascular que la educación en estilos de vida saludable en personas adultas con obesidad.

#### P-113. EFECTO DE TIRZEPATIDA EN LA REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL SEGÚN EL NÚMERO DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

J. Miró<sup>b</sup>, S. Machineni<sup>a</sup>, M. Yu<sup>a</sup>, J. Dunn<sup>a</sup>, A. Stefanski<sup>a</sup>, F. Wang<sup>a</sup>, M.C. Bunck<sup>a</sup> y L.M. Neff<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Eli Lilly and Company, Indianapolis, EE. UU. <sup>b</sup>Eli Lilly and Company, Alcobendas, España.

**Introducción:** La obesidad aumenta el riesgo de múltiples comorbilidades. Hay poca información sobre el impacto de esta multimorbilidad en los resultados de reducción de peso. En este análisis *post hoc* de los datos del estudio SURMOUNT-1, se explora la asociación entre la multimorbilidad relacionada con la obesidad y la eficacia de tirzepatida, un novedoso agonista de los receptores de GIP y de GLP-1, en la reducción del peso.

**Material y métodos:** Adultos con un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  y diagnosticados con al menos una complicación relacionada con el peso (hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular), excepto la diabetes, recibieron tirzepatida (5, 10 o 15 mg) o placebo durante 72 semanas. El historial de complicaciones relacionadas con la obesidad (CRO) fue determinado a nivel basal en base a la información referida por el propio participante; 10 CRO fueron evaluadas en estos análisis, excluyendo la prediabetes. Los participantes en SURMOUNT-1 fueron categorizados según el número de CRO a nivel basal [0 ( $n = 944$ ; 37%), 1 ( $n = 686$ ; 27%) o  $\geq 2$  ( $n = 909$ ; 36%)]. Para los análisis del cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio, se utilizó un modelo mixto para medidas repetidas con interacción de tratamientos por grupo de CRO para el estimando de eficacia.

**Resultados:** En la semana 72, no hubo una interacción estadísticamente significativa ( $p = 0,373$ ) entre el tratamiento con tirzepatida y el número de CRO al inicio. Los porcentajes de reducción de peso corporal en los grupos tratados con tirzepatida frente a placebo fueron: -13,5, -13,5 y -13,6 para la dosis de 5mg, -20,4 -18,4 y -17,8 para la dosis de 10 mg y -20,2, -18,9 y -20,7 para la dosis de 15 mg, en los participantes de los grupos con 0, 1 y  $\geq 2$  CRO, respectivamente. Por lo tanto, las diferencias en el porcentaje de reducción del peso corporal para cada una de las 3 dosis de tirzepatida *versus* placebo fueron consistentes en todos los grupos de CRO.

**Conclusiones:** En el estudio SURMOUNT-1, todas las dosis de tirzepatida produjeron una reducción del peso corporal mayor en comparación con placebo, independientemente del número de CRO a nivel basal. Estos resultados son consistentes con los resultados del estudio principal.

#### P-114. CIRUGÍA BARIÁTRICA... ¿ANTES O DESPUÉS DE LOS AGONISTAS GLP1?

Á. Aragón Martínez, P. Gil Guerrero, E. Aranda Serna, M.T. Martín Jiménez, I. Bravo Santos y A.M. Hernández Martínez

Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

**Introducción y objetivos:** La cirugía bariátrica (CB) es la terapia médica más efectiva en el tratamiento de la obesidad y también en la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) centrado en la pérdida de peso corporal (PC). Así mismo, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (ar-GLP 1) han demostrado efectos positivos sobre el peso corporal tanto en pacientes con DM2 como solo con obesidad, al promover la saciedad y retrasar el vaciamiento gástrico: su uso es común en práctica clínica habitual en pacientes a los que se ofrece también la alternativa de CB. Sin embargo, diferentes estudios indican que hasta el 50% de pacientes tratados con CB muestran recidiva posterior de la DM2 y más de un tercio recuperan un aumento de peso excesivo. El objetivo principal es caracterizar en práctica clínica habitual el uso de ar-GLP 1 en pacientes a los que se ofrece la CB como opción terapéutica para la obesidad y/o DM2.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Base de datos de historias clínicas informatizadas (Ágora+) de 1,820 pacientes en tratamiento con ar-GLP 1 hasta marzo de 2020. Tres subgrupos de CB (sí/rechazada/en espera). Análisis descriptivos realizados con R versión 4.0.3 (R Core Team 2020).

**Resultados:** En nuestro estudio 86 pacientes (5,4%) con DM2 y tratamiento con ar-GLP 1 ( $n=1566$ ) se sometieron a CB; liraglutida fue el ar-GLP 1 más usado previo a CB (68,4%); el 59,3% eran mujeres y el 14,1% menores de 40 años. También se encontró que un 32,6% de pacientes intervenidos fueron tratados con fármacos ar-GLP1 con posterioridad a CB. Para pacientes sin DM2 ( $n=254$ ) se encontraron 58 pacientes (33,3%) ya intervenidos de CB, de los cuales 18 (31%), inician tratamiento con ar-GLP 1 con posterioridad a CB.

	Pacientes DM2 (N:1566)		Pacientes no DM2 (N:254)	
CB sí%	7%		33,3%	
CB no %	85%		54,2%	
CB programada	4%		7,5%	
CB rechazada	4%		5%	
USO ar-GLP 1 <i>recidiva tras CB</i>	32,6%	73% mujeres	31%	78% mujeres

**Conclusiones:** El uso de ar-GLP 1 previo a CB, fue más frecuente en pacientes sin DM2, que en pacientes con DM2. No se encontraron diferencias en las tasas de recidiva posterior a CB, ni en el porcentaje de pacientes que fueron tratados con ar-GLP 1 por dicho motivo.

# P-115. IN VITRO AND IN VIVO VALIDATION AND PHENOTYPING OF CANDIDATE GENES UNCOUPLING HUMAN ADIPOSITY FROM COMORBIDITIES

J. Navarro Pérez<sup>a</sup>, C. Navarro González<sup>a</sup> and S. Carobbio<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Obesity, Diabetes and Comorbidities, CIPF Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>b</sup>Metabolic Research Laboratories, Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, UK.

Obesity is a significant risk factor for metabolic and cardiovascular complications, such as type 2 diabetes, dyslipidaemia and hypertension. While most research aims to understand why obese people develop comorbidities, our lab will investigate the opposite paradigm, why some obese people are resilient and do not develop comorbidities. Understanding all the molecular layers that explain how to uncouple excess adiposity from the development of metabolic complications is fundamental to keeping obese people healthy. To elucidate the biology underlying these paradoxical phenotypes, our research group and collaborators, previously performed a GWAS to identify novel genes that predispose to obesity but paradoxically have protective effects on the cardiometabolic health. Of these genes, we prioritised: *PEPD*, *SSPN*, *PLA2G6*, *CPEB4*, *EVI5*. In this study, we will characterise the function of these genes using human induced pluripotent stem cell (hiPSC) and xenotransplantation studies. As a first approach we have performed a gene expression profiling using public databases through the public functional genomics data repository Gene Expression Omnibus. We have also developed a protocol to obtain human white adipocytes (WAs) from human pluripotent stem cells, mimicking the developmental path of human WAs lineage. An RNA-seq was performed on our differentiation model at the different stages of differentiation and we validated the expression profile of our five candidate genes in it. We are currently designing several experiments to further study the role of the five genes of interest in white adipose tissue expansion under physiological and pathophysiological conditions. We plan to combine the information from different murine and human WAs differentiation models to gain insight of the importance of the alteration of our candidate genes in WAT healthy expansion. To start with, we are using a CRISPR-Cas9 knockdown approach in the murine white pre-adipocyte 3T3L1 cell line to study the effect of silencing these genes on differentiation into mature adipocytes, as well as the effect of their overexpression. We will then perform transcriptome analysis of those WAs models and complement it by other omics, following the nature of the gene function. In conclusion, this study will provide critical insights to disentangle how to uncouple the adipose tissue's expansion from metabolic complication development.

# P-220. ANÁLISIS RETROSPECTIVO, DE LAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS Y EDUCATIVAS, EN MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA, EN PERSONAS CON OBESIDAD

J.C. Fernández Álvarez, Á. Agraz Gómez y F. Venegas Antequera  
CAE Puerto de La Cruz, Puerto de La Cruz, España.

**Introducción:** La obesidad supone uno de los grandes retos en salud en la actualidad. En Canarias, la prevalencia de sobrepeso estimada en adultos es del 39,87% y la de obesidad 17,5% (según datos del gobierno de canarias 2022). Las importantes repercusiones para la salud que implica la obesidad obligan a un manejo integral que requiere la colaboración y coordinación de los profesionales de la salud. En nuestro centro, educamos en hábitos de vida saludable a personas remitidas de distintas especialidades y centros de aten-

ción primaria, con diversas patologías en las que conseguir cambiar dichos hábitos, resulta crucial para la mejoría en la calidad de vida.

**Material y métodos:** Hemos realizado un análisis retrospectivo de las intervenciones educativas en personas con obesidad que acuden a un CAE de la zona norte de Tenerife. Haciendo hincapié, en hábitos de vida saludable: ejercicio y alimentación. Se recoge información, mediante entrevista de los hábitos alimentarios y de ejercicio, de estas personas, periódicamente cada 6 semanas, Teniendo en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, realiza ejercicio físico; conocimiento y gramaje de los distintos HC, pérdida de peso, uso GLP1.

**Resultados:** Se estudia un grupo de unas 100 personas con IMC mayor de 30%, con edades comprendidas entre los 17 y 75 años, donde el 27,89% son varones y el 72,11% mujeres. Obteniendo los siguientes resultados. Del total de personas estudiadas, únicamente un 17,93% usan semaglutida u otro GLP1. El 82,07 restante no usa fármaco GLP1. En este último grupo centramos nuestro estudio: 1ª. En el 61,65%, detectamos un descenso en el IMC. El 74,80% mujeres. 2ª. En estas personas, cuyo IMC disminuye, al menos el 84,25% ha seguido nuestras indicaciones terapéuticas en cuanto a los cambios de hábitos. 3ª. El 59,84% realiza actividad física y control de hábitos alimentarios (diferenciar alimentos y controlar sus cantidades). 4ª. El 11,81% realiza ejercicio, pero no control de hábitos alimentarios. 5ª. El 12,60% no realiza ejercicio, si control de hábitos alimentarios.

**Conclusiones:** En un alto porcentaje, en aquellas personas en las que detectamos un descenso del IMC, este descenso, se debe en gran medida a que siguen nuestras indicaciones con respecto a la realización de ejercicio y modificación de hábitos alimentarios. Estos datos demuestran la importancia de la educación terapéutica, realizada por el personal de enfermería, en la consecución de objetivos satisfactorios en el tratamiento de la obesidad.

## COMPLICACIONES DE LA DIABETES

### P-116. RELACIÓN ENTRE GLUCOMÉTRICA Y ALTERACIONES EN MICROPERIMETRÍA RETINIANA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 E HIPOGLUCEMIAS INADVERTIDAS

E. Safont Pérez<sup>a</sup>, A. Chico Ballesteros<sup>a,b,c</sup>, N. Stanton Yonge Sesnic<sup>d</sup>, J.I. Vela<sup>e</sup>, F. Sampedro Santaló<sup>f</sup> y M. Mateu Salat<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>b</sup>CIBER-BBN, Madrid, España.

<sup>c</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. <sup>d</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Granollers, Granollers, España. <sup>e</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>f</sup>Servicio de Diagnóstico por Imagen, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

<sup>g</sup>Fundació Institut de Recerca Hospital de Sant Pau-ILB Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción:** La microperimetría retiniana (MPR) es un método no invasivo que mide la sensibilidad retiniana a la luz (SR), detectando la mínima intensidad lumínica que estimula la retina, y la estabilidad de la fijación de la mirada (FM). La SR se expresa en dB (0-36: 0 nula sensibilidad; 36 la mayor); la FM se expresa en % (100% fijación perfecta). Se ha descrito la MPR como herramienta de detección precoz de deterioro cognitivo en DM2. Nuestro grupo describió alteraciones cognitivas subclínicas, cerebrales estructurales y aumento del neurofilamento de cadena ligera (NF) en personas con DM1 y percepción alterada a las hipoglucemias (Clarke  $\geq 4$ ) (HA).