

CO-006. INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE EL RIESGO DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

P. Lozano Martínez^a, B. García García^a, L. Rodríguez Padial^b, M. Anguita Sánchez^c, V. Barrios Alonso^d, J. Muñiz García^e, A. Pérez Pérez^f y J.A. Gimeno Orna^a

^aHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

^bHospital Virgen de la Salud, Toledo, España. ^cHospital Reina Sofía, Córdoba, España. ^dHospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

^eInstituto Universitario de Ciencias de la Salud, A Coruña, España. ^fHospital de Sant Pau, Barcelona, España.

Objetivos: El incremento del riesgo de mortalidad conferido por la presencia de diabetes tipo 2 (DM2) ha disminuido en los últimos años. No obstante, el riesgo puede ser todavía muy elevado ante la presencia de enfermedad cardiovascular establecida (ECV). Nuestro objetivo fue evaluar el riesgo de mortalidad de los pacientes con DM2 en dependencia de la presencia y tipo de ECV.

Material y métodos: El estudio DIABET-IC es un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y analítico, con reclutamiento de pacientes con DM2. Los sujetos procedían de consultas externas de endocrinología y/o cardiología. El reclutamiento fue consecutivo para evitar un sesgo de selección. Se recogieron en el momento de la inclusión, sistemáticamente, variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas, con clasificación de los pacientes en dependencia de la presencia y tipo de ECV. La variable dependiente principal analizada fue la mortalidad. Las variables predictivas evaluadas fueron la presencia inicial de ECV y sus tipos: insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad coronaria (EC), ictus y enfermedad arterial periférica (EAP). También se consideró el número de territorios vasculares aterotrombóticos afectados (ninguno, uno o más de uno). Se calcularon las tasas de mortalidad por cada 1000 pacientes-año y se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar el riesgo de mortalidad asociado a la presencia y tipo de ECV.

Resultados: Se incluyeron 1.249 pacientes con edad 67,3 (DE 9,9) años, 68% varones y con prevalencia inicial de ECV del 59,2%. La prevalencia de tabaquismo activo fue 10,2%, la presión arterial sistólica 134,6 (DE 19,4) mmHg, presión arterial diastólica 75,4 (DE 11,4) mmHg, HbA_{1c} 7,3 (DE 1,3)% y colesterol LDL 79,9 (DE 29,9) mg/dl. El porcentaje de pacientes tratados con estatinas fue del 84%, inhibidores PCSK9 1%, antiagregantes 53%, i-SGLT2 38,1% y agonistas-GLP1 15,7%. Durante un seguimiento de 2,6 años se produjeron 122 fallecimientos, siendo la tasa de mortalidad de 38/1.000 pacientes-año. Las tasas de mortalidad según tipo de ECV se presentan en la tabla.

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes con DM2 está incrementada ante la existencia de ECV. El riesgo es más elevado con IC, EAP y enfermedad en múltiples territorios vasculares, lo que hace necesario su cribado para intensificar las medidas terapéuticas.

SESIÓN ORAL 2: TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

CO-007. FACTORES PREDICTIVOS DE HIPERRESPUESTA PONDERAL AL TRATAMIENTO CON CANAGLIFLOZINA 100 MG/DÍA Y POSTERIOR INTENSIFICACIÓN A CANAGLIFLOZINA 300 MG/DÍA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 INCLUIDOS EN EL ESTUDIO INTENSIFY

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

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, España. ^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ^eServicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Pérdidas de peso superiores al 10% en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) se han asociado a reducción de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. No hay estudios publicados que hayan evaluado factores predictivos de respuesta ponderal con inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2). El objetivo del presente análisis del estudio INTENSIFY es determinar un modelo predictivo de hiperrespuesta ponderal en pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento con canagliflozina 100 mg/d (CANA100) y posteriormente incrementaron la dosis a canagliflozina 300 mg/d (CANA300).

Material y métodos: Estudio observacional multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con DM2, control metabólico subóptimo y sin tratamiento previo con iSGLT-2 que iniciaron CANA100 y

Tabla CO-006

Tipo de enfermedad cardiovascular (ECV)		Tasa mortalidad por 1.000 pacientes-año	HR	IC95%	p
IC y fracción de eyección	No	16,7	Referencia		< 0,001
	Si FE > 40%	74,3	4,48	2,89-6,96	
	Si FE < 40%	71,2	4,33	2,72-6,89	
EC	No	30,8	Referencia		0,017
	Sí	47,6	1,54	1,08-2,19	
Ictus	No	35,2	Referencia		0,004
	Sí	71,6	2,06	1,25-3,39	
EAP	No	32,7	Referencia		< 0,001
	Sí	85,5	2,63	1,72-4,01	
Territorios vasculares afectados	0	27,5	Referencia		< 0,001
	1	40,8	1,47	0,98-2,20	
	> 1	79,1	2,91	1,79-4,72	

después intensificaron el tratamiento a CANA300. El principal objetivo del presente análisis es identificar factores predictivos basales de pérdida ponderal > 10% al final del estudio, ajustando por prescripción de agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) antes y durante el seguimiento. Los mejores modelos predictivos de respuesta fueron estimados mediante regresión logística binaria.

Resultados: 284 pacientes con datos válidos de peso durante el seguimiento fueron incluidos en el análisis. La mediana de seguimiento fue de 38,8 meses. El porcentaje medio de pérdida ponderal de toda la cohorte fue 6,1%. Un 26,1% de los pacientes perdieron > 10% del peso basal. Las características basales de los hiperrespondedores eran: mujeres 54,1%, edad 62,1 años, HbA_{1c} 8,2%, peso 93,3 kg, IMC 34,4 kg/m². El grupo de hiperrespondedores perdió un 15,9% del peso frente al 2,7% el resto de la cohorte. Se analizaron 41 potenciales factores predictivos de respuesta. El mejor modelo predictivo (menor Cp Mallows) incluyó sexo femenino (OR ajustada 2,2, IC95% 1,2-3,8), ausencia de hipertrigliceridemia (OR ajustada 2,5, IC95% 1,3-4,8) y prescripción de un arGLP-1 a lo largo del seguimiento (OR ajustada 2,8, IC95% 1,6-5,0). Las variables sexo y triglicéridos se mantuvieron significativas en los pacientes sin arGLP-1. Los arGLP-1 prescritos antes del inicio de canagliflozina no fueron predictivos de respuesta. Los triglicéridos séricos se asociaron negativamente a la respuesta ponderal tanto en forma categórica como en variable continua. La pérdida ponderal media en pacientes con hipertrigliceridemia fue 4,9 vs. 6,8% en pacientes sin hipertrigliceridemia. La pérdida media de peso en mujeres fue 7,6 vs. 5,1% en varones. El subgrupo de pacientes que recibió un arGLP-1 durante el estudio perdió un 7,7 vs. 5,5% el subgrupo que no añadió un arGLP-1. Las mujeres sin hipertrigliceridemia que añadieron un arGLP-1 tras canagliflozina perdieron un 11,3% del peso basal.

Conclusiones: Los pacientes con hiperrespuesta ponderal al tratamiento con canagliflozina en el estudio INTENSIFY eran predominantemente mujeres, sin hipertrigliceridemia y que añadieron un arGLP-1 a lo largo del seguimiento. Estos resultados deben confirmarse en los ensayos realizados con iSGLT-2 o en futuros estudios de cohorte.

CO-008. RESULTADOS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA Y DURACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA CON INSULINA ICODEC SEMANAL FRENTE A INSULINA GLARGINA U100 DIARIA EN PACIENTES CON DM2 SIN TRATAMIENTO PREVIO CON INSULINA: ANÁLISIS EXPLORATORIO ONWARDS 1

B. González Aguilera^a, R.M. Bergenstal^b, S.K. Watt^c, A.L.S.A. Matos^d, I. Lingvay^e, J.K. Mader^f, T. Nishida^g y J. Rosenstock^h

^aHospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ^bInternational Diabetes Center, Park Nicollet, Minneapolis, EE.UU. ^cDepartment of Surgery, Centre for Surgical Science, Zealand University Hospital, University of Copenhagen, Køge, Dinamarca. ^dNovo Nordisk A/S, Søborg, Dinamarca. ^eUniversity of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU. ^fDivision of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Graz, Austria. ^gNovo Nordisk Pharma, Tokyo, Japón. ^hVelocity Clinical Research, Medical City, Dallas, TX; University of Texas Southwestern Medical Center, University of Texas, Dallas, EE.UU.

Objetivos: En el ONWARDS 1, un ensayo clínico de fase 3a por objetivo de tratamiento, los pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina se aleatorizaron 1:1 a icodec semanal o glargina U100 diaria.

Material y métodos: El tiempo dentro, por encima y por debajo del rango (TIR, TAR, TBR) y la duración de la hipoglucemia se eva-

luaron con monitorización continua de glucosa (MCG) doble ciega en períodos preespecificados durante todo el estudio. El TIR (70-180 mg/dl), TAR (> 180 mg/dl), TBR (< 70 y < 54 mg/dl), la duración media de la hipoglucemia < 70 mg/dl y el porcentaje de tiempo < 54 mg/dl se evaluaron en las semanas 0-4, 22-26, 48-52 y 74-78.

Resultados: En las semanas 22-26, 48-52 y 74-78, el TIR medio con icodec cumplió con el objetivo recomendado de > 70%, y el TIR y TAR mejoraron significativamente con icodec frente a glargina U100, sin diferencias significativas entre los grupos en el TBR < 54 mg/dl. Hubo una diferencia a favor de glargina U100 en el TBR < 70 mg/dl en las semanas 48-52 y 74-78, pero el TBR medio < 70 mg/dl y TBR < 54 mg/dl estuvieron por debajo de los objetivos recomendados (4% y 1%, respectivamente) en todos los períodos de tiempo para ambos grupos. El TIR, TBR y TAR no difirieron significativamente entre los grupos en las semanas 0-4. La duración media de la hipoglucemia < 70 mg/dl y la proporción de tiempo < 54 mg/dl fueron similares entre los grupos en todos los períodos.

Conclusiones: En resumen, el TIR y TAR en las semanas 22-26, 48-52 y 74-78 mejoraron significativamente con icodec frente a glargina U100, sin diferencias significativas en el TBR < 54 mg/dl y una duración similar de la hipoglucemia < 70 mg/dl entre grupos.

CO-009. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SEMAGLUTIDA SOBRE EL GROSOR ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

M.A. Tomás Pérez^a, M.D. Espín García^a, M. Marco Menárguez^a, P. Cuenca Pérez-Mateos^a, M.J. López López^a, A. Pinos Blanco^b y F. Illán Gómez^a

^aHospital Morales Meseguer, Murcia, España. ^bHospital Santa Lucía, Cartagena, España.

Introducción: La medición del grosor íntima media de la arteria carótida (GIMc) mediante ecografía permite detectar el engrosamiento de la pared arterial en las fases iniciales de la aterosclerosis. Por la relación entre GIMc y aterosclerosis, el GIMc es considerado como un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular. El tratamiento farmacológico de diferentes factores de riesgo consigue la regresión del GIMc. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de semaglutida subcutáneo sobre el GIMc y diferentes variables antropométricas y analíticas, en pacientes con DM2.

Material y métodos: Estudio piloto, observacional y prospectivo antes-después de una cohorte consecutiva de 22 pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento con semaglutida subcutáneo en el servicio de Endocrinología del Hospital Morales Meseguer, Murcia. A todos se les realizó una ecografía carotídea con medición de GIMc medio y máximo en ambas carótidas. También se les midió peso, talla, cintura, HbA_{1c}, glucemia basal, colesterol total, LDL y filtrado glomerular. El período de seguimiento abarcó mínimo un año.

Resultados: De los 22 pacientes evaluados, el 50% eran mujeres, con una mediana de edad de 62,5 (51,7-67,5) años, peso de 96,5 (87,2-105) kg, IMC de 34,6 (32-37,9) kg/m² y cintura de 112 (100-120) cm. El 77,3% eran hipertensos, el 90,9% tenía dislipemia, el 22,7% tenía enfermedad cardio-cerebrovascular, el 9% retinopatía, el 27,3% nefropatía y el 19,3% neuropatía. En el momento de iniciar semaglutida, el 72,7% tomaba metformina, el 77,3% un inhibidor de SGLT2 y el 27,3% estaba insulínizado. Tras un año de tratamiento con semaglutida hubo una reducción significativa en el GIMc izquierdo tanto en el valor medio 0,84 (0,77-0,99) mm vs. 0,82 (0,69-0,90) mm (p 0,005) como en el máximo 1,02 (0,91-1,19) mm vs. 0,94 (0,81-1,08) mm (p 0,001), mientras que en el lado derecho el GIMc medio pasó de 0,82 (0,67-0,97) mm a 0,81 (0,63-0,92) mm y el máximo de 0,99 (0,82-1,15) mm a 0,97 (0,78-1,12) mm, sin alcanzar estos cambios significación estadística. El 59,1% presentaba ya presentaba placas

de ateroma en la bifurcación carotídea. También hubo una reducción significativa de peso de 96,5 (87,2-105) vs. 85,4 (81-98) ($p < 0,05$), cintura 112 (100-120) cm vs. 106 (100-112) cm ($p < 0,001$), HbA_{1c} 7,6 (6,5-9,5) vs. 6,1 (5,7-6,7)% ($p < 0,001$) y LDL 96 (81-124) vs. 75 (61-94) mg/dl ($p < 0,001$). Los niveles de glucemia y colesterol también disminuyeron pasando de 168 (113-215) a 119 (97-152) mg/dl y de 185 (158-195) a 160 (145-180) mg/dl respectivamente, y el filtrado glomerular aumentó de 84,5 (61,5-98,2) a 91,6 (73,2-99) ml/min.

Conclusiones: El tratamiento con semaglutida en pacientes con DM2 mejora los valores medios y máximos del GIMc derecho e izquierdo, siendo esta mejora significativa en la arteria carótida izquierda. La semaglutida también mejora significativamente el peso, la cintura, la HbA_{1c} y el LDL.

CO-010. IMPACTO DE SEMAGLUTIDA ORAL SOBRE COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADULTOS CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

B. Rodríguez Jiménez, P. Rodríguez de Vera Gómez, S. Belmonte Lomas, Á.M. Mesa Díaz, E. Torrecillas del Castillo, C. Morales Portillo y M.A. Martínez Brocca

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: Los análogos del receptor de GLP-1 (AR-GLP1) han transformado el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), logrando mejoras significativas en el control metabólico y la disminución de eventos cardiovasculares mayores. El objetivo de este estudio es analizar cómo semaglutida oral impacta en los parámetros de composición corporal en una población de pacientes con obesidad y DM2 que utilizan este medicamento por primera vez, en situaciones de vida real.

Material y métodos: Estudio cuasiexperimental retrospectivo con seguimiento a 6 meses. Se incluyeron personas > 18 años con DM2 y obesidad, sin antecedentes de tratamiento con AR-GLP1. Los parámetros de composición corporal se analizaron mediante impedancia bioeléctrica (BIA) utilizando un analizador DSM-BIA multifrecuencia segmental. La diferencia de medias se expresó acompañada del intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Resultados: Un total de 203 pacientes fueron seleccionados inicialmente como posibles candidatos del estudio, de los cuales se seleccionaron 33 pacientes. La edad media de los participantes fue de $61,8 \pm 7$ años, con un 33,3% de mujeres, IMC medio $34,2 \pm 3,9$ kg/m² y duración de la enfermedad $53,6 \pm 6,5$ años. Tras 6 meses de seguimiento, los pacientes experimentaron una reducción de peso de $9,4 \pm 5,9\%$; observamos que la pérdida de peso fue principalmente secundaria a una reducción de masa grasa -8 kg (IC95% [-9,7; -6,2], $p < 0,001$), mucho mayor que la reducción de masa libre de grasa -0,7 kg (IC95% [-1,5; 0,2], $p = 0,112$). Así mismo, el área visceral grasa disminuyó -42,3 cm² (IC95% [-52,9; -31,8], $p < 0,001$). El ángulo de fase no experimentó cambios significativos durante el seguimiento [-0,1° (IC95% [-0,2; 0], $p = 0,068$). Analíticamente, el control glucémico y perfil lipídico de los pacientes mejoró significativamente, con una reducción del colesterol total -49,4mg/dl (IC95% [-70; -28,8], $p < 0,001$) y de la HbA_{1c} -3% (IC95% [-3,7; -2,2], $p < 0,001$). Esto supuso que el 75,8% de los participantes alcanzase un control metabólico óptimo.

Conclusiones: La semaglutida emerge como una opción terapéutica prometedora, especialmente en pacientes con DM2 y obesidad. Sus beneficios incluyen mejoras en los parámetros de composición corporal, con notables reducciones en la masa grasa sin afectar la masa magra. Además, ejerce una influencia positiva sobre el control glucémico y el estado metabólico. La inclusión de la BIA en la práctica clínica permite la evaluación del impacto de los medicamentos antidiabéticos en el organismo desde una perspectiva novedosa, abriendo la puerta a investigaciones futuras.

CO-011. ¿CUÁL ES EL GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO Y DE PESO DE LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN ESPAÑA?

A. Cebrián Cuenca, D. Orozco-Beltrán, M. Mata-Cases, S. Artola, F. Álvarez-Guisasola y A. Pérez

Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena, España.

Introducción: Estudio DIAMOND2. El control glucémico y del peso son factores determinantes para alcanzar una buena prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 2 (DM2). La disponibilidad de nuevos fármacos que mejoran tanto el control glucémico como de peso invitan a una evaluación conjunta de ambos factores. Sin embargo, aunque sí hay datos en ensayos clínicos, pocos estudios analizan el objetivo combinado glucémico y de peso en práctica clínica.

Objetivos: Analizar el grado de control glucémico y de peso en pacientes con DM2 en una amplia muestra de pacientes en condiciones reales de práctica clínica.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de la atención prestada en el año 2022 a pacientes con DM2 en España, por revisión aleatoria de historias clínicas electrónicas. Se incluyeron 70 centros de todas las regiones españolas, con una muestra de pacientes extraída de forma aleatoria de la población diagnosticada de DM2 atendida por cada uno de los 309 médicos de familia participantes. Se consideró mal control glucémico una hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) > 7% y mal control de peso, la presencia de obesidad, es decir, un Índice de Masa corporal (IMC) > 30 Kg/m². Se calcularon también objetivos glucémicos individualizados. Se realizó un estudio descriptivo y un análisis multivariante de regresión logística para analizar las variables asociadas al mal control glucémico.

Resultados: El 42,3% de los 5.009 pacientes incluidos, presenta una HbA_{1c} > 7% y el 48% presenta obesidad. Solo el 30% de los pacientes con DM2 presentan buen control glucémico y no tienen obesidad. El control glucémico es peor en los pacientes más jóvenes especialmente en varones (55,8 vs. 41,2%; $p < 0,001$), y es peor en hombres que en mujeres (42,1 vs. 38,7%; $p = 0,01$). La obesidad disminuye con la edad tanto en hombres (46,4 vs. 26%; $p = 0,01$) como en mujeres (52,1 vs. 31,5; $p = 0,001$) y es mayor en mujeres que en hombres (51,1 vs. 45,1%; $p = 0,001$). Entre las variables asociadas al mal control glucémico se identifican: Edad (más joven), bajo nivel educativo, baja actividad física, presión arterial sistólica elevada, índice albumina creatinina elevado, más años de evolución de la DM2, mala adherencia, mayor número de fármacos y tratamientos farmacológicos que producen hipoglucemias (sulfonilureas, glinidas, o insulina).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con DM2 (3 de cada 4) presentan mal control de la glucemia y/o del peso (obesidad). Se identifican factores modificables, asociados al mal control. Es preciso implementar medidas que incidan en la mejora de ambos factores.

CO-012. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO SOBRE EL COLESTEROL REMANENTE Y LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 RECIÉN DIAGNOSTICADOS

M. Romero González^a, M. Canyelles Vich^{b,c,d}, H. Sardà Simó^{a,e}, A. Solé Gálvez^{c,d}, J.C. Escolà Gil^{c,d}, J.L. Sánchez Quesada^{c,d} y A. Pérez Pérez^{a,d,e}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ^bServicio de Bioquímica Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ^cInstitut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España. ^dCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España. ^eDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, España.

Introducción y objetivos: La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 (DM2). Los rasgos característicos de la dislipidemia diabética son unos niveles elevados de triglicéridos plasmáticos, con el consiguiente aumento de los niveles de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), unos niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y una mayor concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de tamaño pequeño y densas (C-sdLDL). El propósito del presente trabajo es valorar si la optimización del control glucémico en pacientes con DM2 se asocia a una reducción de los niveles de colesterol remanente, medido como C-VLDL (calculado por diferentes fórmulas), y en la concentración de colesterol presente en las sdLDL.

Material y métodos: Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico reciente de DM2 a los que se obtuvo muestra de sangre antes y 3-4 meses después de iniciar una intervención para la mejoría del control glucémico (optimización de medidas higiénico-dietéticas e intervención farmacológica). Se determinaron las concentraciones de C-VLDL siguiendo la práctica clínica habitual (Friedewald y ultracentrifugación) y utilizando nuevas fórmulas de cálculo (Martin-Hopkins y Sampson). Además, se evaluó la concentración de colesterol presente en las sdLDL con un kit comercial adaptado a autoanalizador (C-sdLDL, Randox).

Resultados: Los pacientes alcanzaron un buen control glucémico, con una disminución de los niveles de HbA_{1c} [11,2 (10,5-12,3) vs. 5,85 (5,48-6,63)%; $p < 0,001$] y con tendencia a la mejoría del IMC [28,9 (25,8-32,2) kg/m² vs. 28,7 (25,7-31,8) kg/m²; $p = 0,05$] tras 3-4 meses de la intervención dietética y farmacológica. Se objetivó reducción significativa en los niveles de colesterol total y triglicéridos con ligero incremento de los niveles de C-HDL. En referencia al colesterol remanente, se objetivó reducción significativa del C-VLDL medido por cualquiera de los métodos y fórmulas, [0,92 mmol/L (RIC 0,64-1,18) vs. 0,63 mmol/L (0,41-0,93); $p < 0,001$] para la ecuación de Friedewald y el método de ultracentrifugación; [0,82 mmol/L (0,63-1,16) vs. 0,60 mmol/L (0,44-0,85); $p < 0,001$] para la fórmula Martin-Hopkins y [0,82 mmol/L (0,57-1,32) vs. 0,58 mmol/L (0,39-0,94); $p < 0,001$] para la fórmula Sampson. Los valores de C-VLDL obtenidos con las nuevas fórmulas correlacionaban con los obtenidos en la práctica clínica habitual ($r = 0,9513$ (0,9261-0,9681); $p < 0,001$) entre C-VLDL calculado por Friedewald y ultracentrifugación y calculado por Martin-Hopkins; y [$r = 0,9639$ (0,945 - 0,9764); $p < 0,001$] entre C-VLDL calculado por Friedewald y ultracentrifugación y calculado por Sampson). Finalmente, también se observó una disminución significativa en el colesterol presente en las sdLDL.

Conclusiones: El control glucémico, sin tratamiento hipolipemiente concomitante, tuvo un impacto positivo en los niveles de C-VLDL evaluado por varias metodologías con buena correlación entre sí. También se objetivó reducción en los niveles de colesterol en las partículas sdLDL.

SESIÓN ORAL 3: EXPERIMENTAL, GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

CO-013. EL RECEPTOR CB1R ES UN REGULADOR CLAVE DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS CÉLULAS BETA Y LAS CÉLULAS INMUNES EN EL INICIO DE LA INSULITIS

E. Wreven^a, M.S. Ruiz de Adana^{b,c}, J. Kerr-Conte^a, F. Pattou^a e I. González Mariscal^{a,b,c}

^aTranslational Research for Diabetes, Inserm Umr1190, Institut Pasteur de Lille, CHU de Lille, Université de Lille, Lille, Francia.

^bCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Málaga, España. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

Introducción: La insulinitis, proceso de inflamación característico que precede a la diabetes autoinmune tipo 1 (DT1), conduce a la pérdida final de células beta funcionales. El receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1R), presente en células inmunitarias y células beta, regula la inflamación y la función de las células beta. La eliminación genética de *Cnr1* (que codifica para CB1R) en células beta de ratón previene la inflamación en el islote y preserva su viabilidad. Además, islotes murinos *Cnr1*KO son más sensibles al estímulo de glucosa para secretar insulina. En paralelo, la ablación génica de *Cnr1* en células inmunes de ratón previene así mismo la inflamación en el islote.

Objetivos: Hipotetizamos que la célula beta juega un papel esencial en el inicio y evolución de la insulinitis, y CB1R es regulador clave de la interacción con las células inmunes. Proponemos investigar el mecanismo de acción de CB1R de células beta y de células inmunes en el inicio y evolución de la insulinitis en un modelo *ex vivo* humano.

Material y métodos: Los islotes humanos se cultivaron en 3D en gel de matriz extracelular solubilizada en cocultivo con células mononucleares periféricas de la sangre (PBMCs) del mismo donante y se incubaron con citoquinas (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) en presencia de vehículo o un antagonista de CB1R. La expresión de *CNR1* se eliminó mediante la tecnología CRISPR/Cas9. Se evaluaron el estrés, la inflamación, la función de los islotes y la infiltración de células inmunitarias en los islotes. Los estudios *in vitro* se validaron *in vivo* mediante citometría de flujo en ratones NOD (con diabetes autoinmune) de 6 semanas de edad tratados con un antagonista de CB1R.

Resultados: Las citoquinas indujeron la secreción de endocannabinoides de los islotes, estrés, secreción de quimioquinas, insulinitis y disfunción. Mediante tecnología CRISPR/Cas9 conseguimos una reducción significativa de la expresión de *CNR1* en islotes humanos y una ablación total de la isoforma específica de células beta, *CNR1b*. El bloqueo de CB1R o su ablación genética previene la producción de óxido nítrico en los islotes inducida por citoquinas, reduciendo el estrés de retículo y la secreción de cito/quimioquinas. En consecuencia, el bloqueo o ablación genética de *CNR1* en islotes previno el inicio de la insulinitis, preservando la viabilidad y función del islote.

Conclusiones: Estos resultados ponen de manifiesto que CB1R regula la interacción de las células beta con las células inmunes en el inicio de la insulinitis, y sugiere que su bloqueo farmacológico puede ser beneficioso para preservar la masa de células beta en la DT1.

CO-014. EFECTO PROTECTOR DE LA ADMINISTRACIÓN DE FTY720 SOBRE EL DESARROLLO DE CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL (RATONES DB/DB)

M.T. Julián^a, E. Diarte Añazco^b, J. Niño Narviñ^{b,c}, D. Mauricio^{b,d,e,f}, N. Alonso Pedrol^{a,d}, M. Galán^{g,h} y J. Julve^{b,d}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^bInstitut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España.

^cDepartamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia, Murcia, España.

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ^eServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ^fFacultad de Medicina. Universidad de Vic, Vic, España.

^gCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ^hDepartamento de Ciencias Básicas de la Salud. Área de Bioquímica y Biología Molecular, Alcorcón, España.

Ayuda SED a Proyectos de Investigación básica 2022: Uso de un análogo estructural de la esfingosina 1-fosfato en el tratamiento de la cardiomiopatía diabética.