

PÓSTERES

XXXV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes

Granada, 10-13 de abril de 2024

EXPERIMENTAL

P-001. PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE LA INTERACCIÓN PROTEÍNA-PROTEÍNA ENTRE TYK2 E IFNAR1 COMO UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN LOS ESTADIOS INICIALES DE LA DIABETES TIPO 1

D. Guzmán Llorens^a, A. Pérez Serna^{a,b}, M. Martínez Cuenca^a, J.A. Encinar Hidalgo^a, R. Sousa dos Santos^{a,b} y L. Marroquí Esclapeza^{a,b}

^aInstituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Elche, España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

Introducción y objetivos: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el ataque del sistema inmune sobre las células beta. Los interferones tipo 1, como IFN α , son clave en la patogénesis inicial de la DT1 mediando la sobreexpresión de MHC de clase I, el estrés de retículo endoplasmático y la apoptosis de las células beta (en sinergia con IL-1 β). Se ha propuesto la vía de señalización de IFN tipo 1 como posible diana terapéutica para la DT1. De hecho, ciertos inhibidores de las proteínas Janus quinasa (JAK) de primera generación son potenciales candidatos como terapia preventiva en células beta, pero debido a algunos problemas, es necesario descubrir nuevas formas de inhibir estas proteínas. Por esta razón, hemos comprobado si moléculas que bloquean la interacción entre los dominios FERM-SH2 de TYK2 y el receptor de IFN α , IFNAR1, pueden inhibir la señalización de IFN α en células beta.

Material y métodos: Para el acoplamiento molecular, utilizamos las estructuras cristalinas de los dominios FERM-SH2 de TYK2 con un fragmento intracelular de IFNAR1. Realizamos un cribado de 6 librerías de pequeñas moléculas en busca de compuestos compatibles con la zona de interacción de las proteínas. Los cálculos fueron realizados con el software AutoDock/Vina. Seguidamente, realizamos simulaciones de dinámica molecular (SDM) usando la estructura de los dominios FERM-SH2 mediante el software NAMD. La viabilidad

celular fue evaluada por tinción Hoechst/PI o MTT. La actividad del promotor ISRE fue analizada mediante ensayo de luciferasa. La expresión proteica se midió mediante *western blot*. IFN α solo o junto IL-1 β fueron utilizados para reproducir el entorno proinflamatorio de la DT1.

Resultados: Tras cribar más de 710.000 compuestos, se realizaron SDM de 40 moléculas. Se seleccionaron aquellos compuestos que cumplían los siguientes criterios: una trayectoria con una desviación menor a 20 Å desde su configuración inicial durante 100 ns y una energía libre de unión \geq 20 kcal/mol, dejándonos con 37 moléculas, de las cuales testamos 4. Tras 48 h de tratamiento, solo la dosis más alta (100 μ M) de cada compuesto mostraba citotoxicidad en células INS-1E ($n = 3$; $p < 0,05$). En células humanas EndoC- β H1, solo el compuesto 4 produjo toxicidad ($n = 4$; $p < 0,05$). En presencia de IFN α , solo los compuestos 2 y 4 (5 μ M) disminuyeron la actividad del promotor ISRE ($n = 4$; $p < 0,05$) en EndoC- β H1. Estas mismas condiciones ofrecieron un 50% de protección frente a la apoptosis inducida por IFN α + IL-1 β ($n = 4$; $p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente). Ninguno de los compuestos estudiados inhibió significativamente la fosforilación de STAT1/2 inducida por IFN α ($n = 3$).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que nuestro enfoque bioinformático es apto para el cribado y selección de pequeñas moléculas y que algunos de los compuestos seleccionados pueden prevenir la apoptosis inducida por IFN α + IL-1 β en células beta humanas.

P-002. THE IMPORTANCE OF H₂S IN GLUCOSE HOMEOSTASIS IN MICE

M.Á. Cáliz-Molina^a, R. López-Fernández-Sobrino^a, I. Pino-Pérez^a, M. Camacho-Cabrera^a, A. Sola-García^a, I. Espadas^a and A. Martín-Montalvo^{a,b}

^aAndalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Sevilla, Spain. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain.

Introduction and objectives: H₂S is an important molecule, given the discovery of its numerous physiological functions years ago. H₂S is a gas produced in cells and tissues via various enzymatic and

non-enzymatic processes by sulfur donors. H₂S modulates the activity of different types of proteins specially by a post-translational modification in cysteines called protein persulfidation. Deficiencies in endogenous H₂S production are linked to cardiovascular and several health complications, with a potential role in diabetogenesis. Moreover, several studies indicate that obese and diabetic individuals have lower blood levels concentrations of H₂S than non-obese/non-diabetic patients, suggesting that this molecule plays a significant role in glucose metabolism. This study aimed to evaluate the functional and mechanistic effects of the modulation of intracellular H₂S production on glucose and insulin tolerance, and physical parameters in rodent models.

Materials and methods: Rodent models were fed with molecules that increase the intracellular content of H₂S in standard diet (STD) and high-fat diet (HFD). We studied the effects of these compounds on glucose tolerance test (OGTT), pyruvate tolerance test (ipPTT), and insulin tolerance test (ITT). Additionally, we measured physical strength using rotarod and wire hang tests, and protein persulfidation level.

Results: The results indicate that in both STD and HFD diets, H₂S donor significantly improved glucose tolerance. Curiously, irrespective of the diet, mice treated with this compound have significantly lower levels of circulating insulin compared to control animals during an OGTT, with both diets exhibiting lower glucose levels when are exposed to an ITT. Moreover, Sulfur donor compounds increase motor coordination and strength in STD and HFD-fed mice. Finally, protein persulfidation increased in liver of mouse treated with these sulfur-containing compounds in STD.

Conclusions: Our line of research explores the potential of new pharmacological interventions aimed at promoting metabolic health. In particular, our investigations show that sulfur donor compounds have therapeutic potential, by improving metabolic homeostasis and increasing locomotor function. The overall improvement in metabolic health led us to propose a novel and alternative mechanism that could have greater potential in promoting a health status in different diseases such as diabetes.

P-003. HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A TEPROTUMUMAB EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA: PRIMEROS RESULTADOS PRELIMINARES EN ESPAÑA

M. Méndez Muros^a, A.M. Garrido Hermosilla^b,
M.J. Colchón Fernández^c y R. Monge Carmona^d

^aUnidad de Referencia Andaluza (UPRA) para la Orbitopatía de Graves, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ^bCodirector Unidad de Referencia Andaluza (UPRA) para la Orbitopatía de Graves, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ^dUnidad de Investigación, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: La orbitopatía tiroidea (OT) es una enfermedad autoinmune incapacitante y potencialmente amenazante para la visión. Teprrotumumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el receptor del factor de crecimiento análogo a la insulina tipo 1 (IGF-1R), ha demostrado mejorías significativas de proprosis, inflamación, diplopía y calidad de vida, siguiendo un protocolo de administración de 8 infusiones intravenosas. La hiper glucemia es un efecto secundario reconocido, siendo su tasa en los ensayos pivotales del 10%. El presente trabajo tiene como objetivo principal determinar los cambios en el nivel de glucemia y la incidencia de prediabetes/diabetes en una cohorte de pacientes con OT

moderada a grave tratados con teprrotumumab en el marco de una Unidad de Referencia Andaluza (UPRA).

Material y métodos: En un ensayo clínico aleatorizado fase 3b/4, aún activo en la actualidad, teprrotumumab se administró por vía intravenosa a 10 mg/kg durante la primera infusión y cada 3 semanas a 20 mg/kg para un total de 8 infusiones. Los pacientes fueron atendidos por un endocrinólogo y un oftalmólogo después de recibir 2, 4, 6 y 8 infusiones. Se analizaron la glucemia y el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) antes de la primera infusión de teprrotumumab, tras 4 y tras 8 infusiones.

Resultados: Se han seguido 22 pacientes durante 24 semanas (8 infusiones intravenosas de teprrotumumab), 86,4% en normoglucemia (n = 19) y 13,6% con prediabetes (n = 3) antes de la primera infusión. La HbA_{1c} aumentó un 0,23% (p = 0,0001) a las 12 semanas (4 infusiones) y un 0,30% (p < 0,001) a las 24 semanas (8 infusiones). La glucemia basal en ayunas aumentó 0,45 mmol/L (p = 0,010) a las 12 semanas (4 infusiones) y 0,25 mmol/L (p = 0,126) a las 24 semanas (8 infusiones). Tan solo 1 de los 22 pacientes incluidos (4,5%) desarrolló diabetes, mientras que 7 de los 19 pacientes (36,8%) en situación de normoglucemia al inicio desarrollaron prediabetes.

Conclusiones: Estos primeros resultados preliminares en España sugieren un riesgo significativo de hiperglucemia secundaria a partir de la cuarta infusión intravenosa de teprrotumumab. Se precisa aumentar el tamaño muestral para identificar aquellos factores de riesgo asociados a hiperglucemia, así como incrementar el tiempo de seguimiento para determinar su tasa de reversibilidad.

P-004. EXPLORACIÓN DEL PAPEL DE LA OSTEOLICINA EN LA DIABETES TIPO 2: IMPLICACIÓN EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA FISIOPATOLOGÍA VASCULAR

S. González Salvatierra^{a,b,c}, C. García Fontana^{a,b,d},
B. García Fontana^{a,b,d,e}, F. Andújar Vera^{f,g,h},
L. Martínez Heredia^{a,d}, E. Moratalla Aranda^{a,i}
y M. Muñoz Torres^{a,b,c,d}

^aInstituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs). Granada, España. ^bUnidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España. ^cDepartamento de Medicina de la Universidad de Granada, Granada, España. ^dCIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ^eDepartamento de Biología Celular de la Universidad de Granada, Granada, España. ^fServicio de Investigación Bioinformática, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España.

^gDepartamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial de la Universidad de Granada, Granada, España.

^hInstituto Andaluz de Investigación en Ciencia de Datos e Inteligencia Computacional (Instituto DaSCI), Granada, España.

ⁱUnidad de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

La osteolicina, un proteoglicano fundamental de la matriz extracelular vascular se expresa en las células del músculo liso vascular (CMLV) y se encuentra implicada en diversos procesos fisiológicos y patológicos. La diabetes tipo 2 (DM2) está asociada a la enfermedad cardiovascular (ECV), pero el papel de la osteolicina en el desarrollo de la ECV es controvertido hasta la fecha.

Por lo tanto, nuestros objetivos son determinar y comparar el nivel de osteolicina en pacientes con DM2 con/sin ECV frente a sujetos control, tanto en suero como en tejido vascular, y analizar el papel *in vitro* de la osteolicina en las CMLV en condiciones calcificantes. Para ello, se determinaron los niveles séricos de osteolicina me-

diante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) en 117 controles y 129 pacientes con DM2 (46 con ECV y 83 sin ECV), lo que reveló un aumento significativo en los pacientes con DM2 en comparación con los controles ($p < 0,001$). El nivel de osteoglicina no fue un estimador de la ECV, pero se correlacionó positivamente con marcadores de resistencia a la insulina como los triglicéridos ($r = 0,206$; $p = 0,0190$) y el índice de triglicéridos/colesterol de lipoproteínas de alta densidad ($r = 0,174$; $p = 0,048$), en pacientes con DM2. A nivel vascular, la expresión de osteoglicina se evaluó mediante RT-qPCR e inmunohistoquímica, sin observar diferencias significativas entre arterias calcificadas de pacientes con DM2 ($n = 6$) y arterias no calcificadas de controles ($n = 3$) ($p > 0,05$). Para analizar la función de la osteoglicina, se llevaron a cabo experimentos *in vitro* con CMLV (*mock* y con sobreexpresión de osteoglicina) en condiciones calcificantes. La sobreexpresión de osteoglicina en CMLV en condiciones calcificantes reveló un aumento de la proliferación celular ($p < 0,05$) sin efecto sobre la apoptosis ($p = 0,476$), y una regulación al alza de la expresión de autotaxina (ATX) (16,9-fold; $p < 0,001$) implicada en procesos inflamatorios. En conclusión, la osteoglicina podría desempeñar un papel en la homeostasis glucémica, siendo un biomarcador potencial de resistencia a la insulina en pacientes con DM2. Además, la osteoglicina podría participar indirectamente en el desarrollo de la aterosclerosis a través de su efecto regulador sobre la ATX y mediante la proliferación de las CMLV.

P-005. LA EXPOSICIÓN A IFN α AFECTA NEGATIVAMENTE A LA SEÑAL DE CA $2+$ INTRACELULAR Y A LA SECRECIÓN HORMONAL EN CÉLULAS ALFA Y BETA PANCREÁTICAS

A.A. Pérez-Serna^{a,b}, D. Guzmán-Llorens^a, R.S. dos Santos^{a,b} y L. Marroquí^{a,b}

^a*Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIIBE), Universidad Miguel Hernández, Elche, España.* ^b*Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.*

Introducción y objetivos: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida progresiva de células beta. Durante la progresión de la enfermedad, las células alfa y beta pancreáticas están expuestas a los mismos estímulos de estrés, como los interferones tipo 1 (IFN) y otras citocinas. Sin embargo, el sistema inmune solo elimina las células beta, mientras que las células alfa sobreviven. Dado que IFN α es un mediador importante de las primeras etapas de la insulitis y un factor impulsor en el desarrollo de la DT1, nuestro objetivo fue caracterizar las alteraciones inducidas por el IFN α en la función de las células alfa y beta durante las primeras etapas de la respuesta proinflamatoria de la DT1.

Material y métodos: Tanto los modelos *in vitro* (células alfaTC1-9 y MIN6) como *ex vivo* (islotes pancreáticos y células dispersadas de islotes de ratones GLU-VENUS machos y hembras) se expusieron a 1.000 U/ml de IFN α durante 24 h. La señalización de Ca $2+$ intracelular se analizó utilizando FURA-2/AM en concentraciones de glucosa estimulatorias y no estimulatorias, así como un estímulo de respuesta máxima para cada modelo (KCl e IBMX). La secreción de glucagón e insulina se determinó mediante ELISA. Para la secreción de glucagón en células alfaTC1-9 se incluyó una condición adicional, glucosa baja + insulina. La viabilidad celular se evaluó mediante tinción con Hoechst/yoduro de propidio.

Resultados: En las células MIN6, IFN α redujo la respuesta de Ca $2+$ a glucosa y KCl sin afectar la secreción de insulina. Las células alfaTC1-9 tratadas con IFN α presentaron una respuesta oscilatoria de Ca $2+$ reducida frente a todos los estímulos y una pérdida de la

inhibición inducida por niveles altos de glucosa. Además, la inhibición de la secreción de glucagón promovida por niveles elevados de glucosa o insulina se redujo tras el tratamiento con IFN α . Al igual que en las células MIN6, IFN α disminuyó la respuesta de Ca $2+$ a glucosa y KCl en los islotes primarios de machos y hembras, mientras que, la secreción de insulina en respuesta a altas concentraciones de glucosa se vio reducida en ambos sexos. La inhibición de la secreción de glucagón inducida por niveles altos de glucosa se vio reducida en los islotes tratados con IFN α de ambos sexos. Es de destacar que el IFN α no afectó la apoptosis en ninguno de nuestros modelos.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la exposición a IFN α afecta negativamente las respuestas fisiológicas a la glucosa en las células alfa y beta pancreáticas, afectando tanto a la señalización de Ca $2+$ como a la secreción de hormonas en ambos tipos celulares.

Este proyecto ha recibido el apoyo de la Agencia Estatal de Investigación (PID2020-117569RA-I00) y Ayuda para incentivar la Consolidación Investigadora CNS2022-135505 por MCIN/AEI/10.13039/501100011033.

P-006. LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA COMO FACTOR CONDICIONANTE DE LA ACCIÓN DE LA METFORMINA

E. Villa Fernández^a, A.V. García^a, A. Fernández-Fernández^b, M. García-Villarino^{a,c}, E. Menéndez Torre^{a,b,c,d}, E. Delgado^{a,b,c,d} y C. Lambert^a

^a*Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad (Grupo ENDO), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.* ^b*Hospital Central de Asturias, Oviedo, España.* ^c*Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.* ^d*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBERER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.*

Introducción y objetivos: La metformina es el fármaco de referencia para el tratamiento de la diabetes tipo 2, siendo cada vez más utilizado para el tratamiento de otras patologías, aun así, sigue habiendo muchas incógnitas en su mecanismo de actuación. Esta situación es resultado de muchos años de investigación utilizando concentraciones variadas de metformina, no todas ellas fisiológicas, además de tampoco considerar la influencia que puede tener en su acción el estado glucémico, sobre todo en patologías diferentes a la diabetes. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue estudiar la influencia de la concentración de glucosa sobre la acción de diferentes concentraciones de metformina.

Material y métodos: Considerando la retinopatía diabética como comorbilidad asociada a la diabetes tipo 2, en cuya prevención es clave el control glucémico, se usó una línea celular humana retinal (hTERT RPE-1) y fue cultivada bajo dos concentraciones de glucosa (alta-4,5 g/l o fisiológica-1 g/l) y varias concentraciones de metformina.

Resultados: La concentración de glucosa afecta directamente a la proliferación celular, siendo mayor en las células expuestas a alta glucosa. En cuanto al efecto de la concentración de metformina, se pudo observar que concentraciones altamente suprafarmacológicas (1M) suponen una muerte celular completa a las 12 h; sin embargo, cuando estas concentraciones, aunque también suprafarmacológicas, eran menores (10 mM), la muerte celular se veía más retardada en el tiempo (48 h) y solo en las células cultivadas en condiciones fisiológicas de glucosa. Para condiciones fisiológicas de metformina (50 μ M), se pudo observar una reducción en la viabilidad celular con respecto a las células sin tratamiento, pero no se observaron indicios de muerte celular re-

levante incluso tras 15 días de cultivo, independientemente de las concentraciones de glucosa. Esta tendencia es acorde con los valores de glucosa obtenidos al analizar los sobrenadantes celulares, los cuales para el tratamiento de 10 mM eran cercanos a cero tras 48h de cultivo con concentración fisiológica de glucosa, mientras que estos valores para el tratamiento 50 μ M eran próximos a los valores de cultivo sin tratamiento. Para las concentraciones de alta glucosa, los valores de glucosa tanto para el tratamiento con metformina 10 mM como para el 50 μ M mostraban la misma tendencia que cuando se analizaron los sobrenadantes de la concentración fisiológica de glucosa. Sin embargo, debido a que la concentración de partida de glucosa es mayor, tras 48 h las células no presentaban muerte celular en el tratamiento 10 mM al haber aún glucosa disponible en el medio.

Conclusiones: No solo la concentración de metformina, sino también la de glucosa, son claves para estudiar el uso de metformina, no solo en la patología diabética, sino que también en otras enfermedades.

P-007. EVALUACIÓN IN VITRO DE LOS EFECTOS DE *VACHELLIA NILOTICA* Y *ALHAGI CAMELORUM* SOBRE LA SECRECIÓN DE INSULINA

I.M. Alemán Cabrera^a, L.O. Hafez^b, R. Jiménez^a, N. Abdeltmageed^b, M.H. Abdel-Raheem^c, A.M. Wägner^{a,d} e Y. Brito Casillas^a

^aInstituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de La Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (iUIBS-ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, España. ^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Sohag, Sohag, Egipto. ^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Assiut, Assiut, Egipto. ^dComplejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción y objetivos: Ante el creciente desafío que representa la diabetes en la salud global, se ha incrementado el interés en la búsqueda de nuevos tratamientos. Los productos naturales, como la *Vachellia nilotica* (acacia del Nilo) y *Alhagi camelorum*, tradicionalmente usados en la medicina africana, han ganado atención por sus atribuidos efectos hipoglucemiantes. Este estudio se centró en evaluar *in vitro* las propiedades hipoglucemiantes de los extractos de estas plantas.

Material y métodos: Se recolectaron vainas de *V. nilotica* para obtener un extracto acuoso y de *A. camelorum* para un extracto oleoso, preparados mediante métodos estandarizados. Utilizamos la línea celular INS-1, de células beta pancreáticas de rata, para evaluar los efectos secretagogos de insulina. Las dosis a evaluar fueron establecidas en base a la viabilidad celular y la ausencia de citotoxicidad, confirmadas por el ensayo de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). La secreción de insulina se midió mediante GSIS (Glucose-Stimulated Insulin Secretion) a través de un kit comercial de ELISA de insulina (Mercodia Ltd.), en diferentes dosis de extracto (0,0312, 0,0625, 0,1250 mg/ml) y concentraciones de glucosa de 1,8, 5,5, y 20 mM, aproximándose *in vitro* a los estados de hipó-, normo- e hiperglucemia. Como control positivo, se utilizó glibenclamida en concentraciones de 30 y 300 nM.

Resultados: Las dosis de extracto establecidas no afectaron la viabilidad de las células INS-1 durante todo el tiempo de exposición, evaluado hasta las 24 horas. Los efectos en la secreción de insulina de los extractos variaron según la dosis y la concentración de glucosa, obteniéndose en condiciones de hiperglucemia, niveles de secreción de insulina similares a la glibenclamida (6,58 y 7,82%; a 30 y 300 nM), para *V. nilotica* 7,28% (0,0312 mg/ml), 7,94% (0,0625 mg/

ml) y 9,94% (0,1250 mg/ml). A para *A. camelorum* 8,92% (0,0312 mg/ml) y 7,00% (0,0625 mg/ml).

Conclusiones: En este estudio preliminar, *V. nilotica* y *A. camelorum* promueven la secreción de insulina en condiciones de hiperglucemia. Esta actividad secretogoga podría inducir efectos hipoglucemiantes en modelos más complejos, *in vivo*, en condiciones de hiperglucemia. La complejidad de la composición del extracto vegetal, en un contexto *in vitro*, limita la caracterización de la actividad y, por ello, se hace necesario realizar estudios adicionales, incluyendo pruebas *in vivo* y análisis fitoquímicos, para comprender mejor el mecanismo de acción y el perfil de seguridad de estos extractos.

P-008. EFECTOS HIPOGLUCEMIANTES DE *ALHAGI CAMELORUM* EN EL RATÓN C57BL/6J CON DIABETES INDUCIDA POR DIETA GRASA

L. Hernández Baraza^a, L.O. Hafez^b, R. Jiménez^a, N. Abdeltmageed^b, M.H. Abdel-Raheem^c, A.M. Wägner^{a,d} e Y. Brito Casillas^a

^aInstituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (iUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, España. ^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Sohag, Nasser, Egipto. ^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Assiut, Assiut, Egipto. ^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción y objetivos: La medicina tradicional africana utiliza *Alhagi camelorum* por sus múltiples efectos farmacológicos. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos agudos de *Alhagi camelorum* oral sobre las concentraciones de glucosa, en un modelo murino de diabetes tipo 2.

Material y métodos: *A. camelorum* fue recolectado y procesado en forma de extracto oleoso (PEG). A ratones C57Bl/6J de 30 días de edad (9 animales; 5 hembras), se les administró una dieta con alto contenido graso (60%), 90 días, como modelo de diabetes inducida (*high fat diet induced diabetes*). Mediante un ensayo cruzado aleatorizado, se evaluó el efecto hipoglucemante de 3 dosis (100 mg/kg, 200 mg/kg y 300 mg/kg) de *A. camelorum*, comparadas con el vehículo (control), administradas durante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (2 g/kg) (OEBA_ULPGC_09/2019). Tras un ayuno diurno de 6h, la glucemia fue medida con un glucómetro portátil (Glucómetro Areo) en sangre de la cola, antes y a los 15, 30, 45, y 60 minutos posadministración oral. El estado de bienestar fue monitorizado a lo largo de todo el estudio. Se compararon las glucemias para cada punto y el área bajo la curva (AUC), en valores absolutos (mg/dl) y normalizados (%). Se utilizaron las pruebas t-Student y Wilcoxon, para datos emparejados, considerando significativa una $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa SPSS, v15.

Resultados: Las dosis de 100 y 200 mg/Kg no mostraron un efecto significativo sobre la glucemia, pero con la dosis de 300 mg/kg se obtuvo una concentración de glucosa significativamente menor en comparación con el control, con valores normalizados de glucosa más bajos a los 15 min (172 ± 23 vs. $192 \pm 36\%$; $p = 0,007$), en el pico de glucosa (179 ± 17 vs. $202 \pm 31\%$; $p = 0,026$) y AUC (150 [120-180] vs. 160 [125-195%]; $p = 0,05$). No se observaron efectos indeseados sobre el bienestar de forma aguda ni durante todo el estudio (30 días).

Conclusiones: En el presente estudio, no se observaron efectos adversos asociados a la administración aguda de *A. camelorum* a las dosis evaluadas. Con una dosis de 300 mg/kg, el extracto de

Alhagi camelorum mostró efectos hipoglucemiantes agudos en ratones C57BL/6J con diabetes mellitus inducida. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar los efectos sobre la glucemia de forma crónica, y para identificar los posibles mecanismos de acción implicados.

Financiación: Contrato Predoctoral de la ULPGC 2022 (PIF2021-2022 ING-ARQ-2). Contrato Técnico de Apoyo asociado a proyecto FIISC (PIFIISC22/08). Erasmus Plus mobility (KA107).

P-009. LOS ANÁLOGOS DEL RECEPTOR GLP-1 DISMINUYEN EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 MEDIANTE LA REDUCCIÓN DE LA ADHESIÓN LEUCOCITARIA

S. Rovira Llopis^a, C. Luna Marco^b, J. Cacace^c, J. Hermenejildo^c, C. Morillas^d, M. Rocha^c y V.M. González^{a,b,c}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España. ^bInstituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ^cFundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), Valencia, España. ^dHospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de atherosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) son uno de los principales actores del inicio del proceso aterosclerótico por su adhesión a las paredes de los vasos sanguíneos en un estado proinflamatorio como el que se presenta en la DM2. Los fármacos agonistas de los receptores GLP-1 (GLP-1 AR) reducen los eventos cardiovasculares graves pero el mecanismo subyacente no se ha descrito.

Objetivos: Estudiar los efectos de los GLP-1 AR sobre las interacciones leucocito-endotelio, las moléculas de adhesión leucocitaria y el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con DM2.

Material y métodos: La población de estudio, ajustada por edad y sexo, se reclutó desde la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario Peset (Valencia) y consistió en 175 sujetos control, 196 pacientes con DM2 sin tratamiento con GLP-1 AR y 59 pacientes con DM2 con tratamiento con GLP-1 AR. Las interacciones leucocito-endotelio se determinaron en PMN aislados de sangre periférica de los pacientes con DM2 y sujetos control. Estas células se hicieron pasar sobre una monocapa de células HUVEC en un sistema de *ex vivo* de adhesión dinámica en una cámara de flujo paralelo, y se evaluó la velocidad de rodamiento, el flujo de rodamiento y la adhesión de los leucocitos al endotelio. A partir de muestras de suero de los mismos sujetos se cuantificaron los niveles de moléculas de adhesión (I-CAM, V-CAM) con la técnica Luminex. Por último, el grosor de la íntima-media carotídea se determinó a partir de imágenes ecográficas y se empleó como marcador subrogado de atherosclerosis.

Resultados: Las interacciones leucocito-endotelio se redujeron en el grupo con tratamiento GLP-1 AR frente a los no tratados, lo cual se reflejó en una mayor velocidad de rodamiento de los leucocitos sobre la capa endotelial y una disminución del flujo de rodamiento y la adhesión. Las moléculas de adhesión leucocitaria ICAM-1 y VCAM-1 se vieron reducidas en el grupo con tratamiento GLP-1 AR frente al grupo sin tratar con GLP-1 AR. El grosor de la íntima-media carotídea fue menor en los pacientes tratados con GLP-1 AR que en los pacientes sin dicho tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con GLP-1 AR reduce las interacciones leucocito-endotelio, los niveles de moléculas de adhesión y el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con DM2. Estos re-

sultados sugieren que estos fármacos podrían disminuir el riesgo de atherosclerosis y de enfermedad cardiovascular a través de la reducción de los procesos y moléculas involucradas en la adhesión leucocitaria.

Agradecimientos: PI22/1009, PI22/00424, FIS23/00070, ZA21-049 y the European Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”).

P-010. LOS ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE GLP-1 MODULAN EL ESTRÉS OXIDATIVO, LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

C. Luna Marco^a, A. Hermo Arguibay^b, M. Fernández Reyes^b, J. Diego Salazar^c, E. Solá^c, V.M. González^{a,b,d} y S. Rovira Llopis^d

^aInstituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

^bFundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), Valencia, España.

^cHospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. ^dDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) presenta un proceso sistémico de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación que incrementa el riesgo cardiovascular y la mortalidad. Estas alteraciones pueden ser detectadas y moduladas por los leucocitos, actuando como sensores. Se ha descrito que, además de sobre el control glucémico, los fármacos agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 AR) tienen efectos positivos a nivel cardiovascular, sin embargo, se desconocen los mecanismos.

Objetivos: Determinar los posibles beneficios del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 AR) sobre el estrés oxidativo, la respiración mitocondrial y la inflamación en pacientes con DM2.

Material y métodos: Se reclutaron 255 pacientes con DM2 y 175 sujetos control, ajustados por edad y sexo, desde la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario Peset (Valencia). Los individuos con DM2 se dividieron en dos grupos: sin tratamiento con GLP-1 AR (196) y con tratamiento (59). A partir de muestras de sangre periférica, se aislaron leucocitos polimorfonucleares (PMN) para la detección de especies reactivas del oxígeno (ROS) mediante cito-metría de flujo y para la medición del consumo de O₂ con el electrodo Clark. Los niveles séricos de moléculas inflamatorias (IL-6, TNF α , IL-12, IL-10) y de mieloperoxidasa (MPO) se cuantificaron con Luminex.

Resultados: En leucocitos procedentes de pacientes con DM2 sin tratamiento con GLP-1 AR, hubo un aumento de ROS totales y mitocondriales, IL-6, TNF α y MPO; y un descenso en el potencial de membrana mitocondrial, el consumo de O₂ e IL-10, con respecto al grupo control. Los pacientes tratados con GLP-1 AR mostraron menor producción de ROS totales y mitocondriales, así como de anión superóxido frente al grupo de DM2 sin tratamiento con GLP-1 AR. Además, en estos pacientes, el potencial de membrana y el consumo de O₂ fueron similares a los del grupo control. Los niveles de MPO y de las moléculas inflamatorias IL-6, TNF α e IL-12 se vieron reducidos en el grupo con tratamiento GLP-1 AR mientras que los niveles de la molécula antiinflamatoria IL-10 se incrementaron con respecto al grupo de DM2 sin GLP-1 AR.

Conclusiones: El tratamiento con GLP-1 AR mejora el estado redox y la respiración mitocondrial y reduce la inflamación en pacientes con DM2. Estos procesos podrían formar parte de los mecanismos subyacentes al efecto protector de los GLP-1 AR frente al riesgo cardiovascular.

Agradecimientos: PI22/1009, PI22/00424, FIS23/00070, ZA21-049 y the European Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”).

P-011. EFECTO DE ACACIA DEL NILO (*VACHELLIA NILOTICA*) SOBRE LA GLUCOSA EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2

V. González Rosa^a, L.O. Hafez^b, R. Jiménez^c, N. Abdelfageed^b, M.H. Abdel-Raheem^d, A.M. Wägner^a y Y. Brito Casillas^c

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Sohag, Sohag, Egipto. ^cInstituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (iUIBS), Las Palmas de Gran Canaria, España. ^dDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Assiut, Assiut, Egipto.

Introducción y objetivos: La acacia del Nilo (*Vachellia nilotica*) se usa como hipoglucemiente, de forma tradicional, en algunos países africanos, pero la literatura científica muestra resultados escasos y contradictorios. Nuestro objetivo es evaluar su efecto agudo sobre la glucosa en un modelo murino de diabetes tipo 2.

Material y métodos: Se recogieron vainas de *Acacia nilotica* de Egipto y se realizó un extracto acuoso. A 9 ratones C57BL/6J de 16 semanas de edad se les administró dieta grasa (60%) como modelo de diabetes tipo 2 inducida. De forma aleatoria y cruzada, se administraron 3 dosis del extracto (100 mg, 200 mg y 300 mg) o vehículo (control) durante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (2 g/Kg), por vía intrágastrica, tras un ayuno diurno de 6 h. La glucosa se midió (Glucomen Areo, Menarini) en sangre total de la cola antes y a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras la administración (OEBA_UL- PGC_09/2019). El bienestar fue monitorizado a lo largo de todo el estudio. Se comparó la glucemia en cada punto, el pico y el área bajo la curva (AUC), en valores absolutos (mg/dl) y normalizados (%), mediante las pruebas t-Student y Wilcoxon para datos emparejados (*p* significativa < 0,05). Los datos fueron analizados con el programa SPSS, v15.

Resultados: En comparación con el control, no hubo diferencias significativas para 100 mg/kg de acacia. Con 200 mg/kg se observó una glucemia inferior respecto al control en valores normalizados, a los 30 minutos (173 ± 40 vs. $203 \pm 40\%$, *p* = 0,032) y para el AUC total (180 ± 30 vs. $211 \pm 38\%$, *p* = 0,019) y el pico de glucosa (205 ± 32 vs. $257 \pm 51\%$ *p* = 0,005). Con 300 mg/Kg, se observaron valores de glucemia superiores al control a los 30 (217 ± 34 vs. $179 \pm 44\%$ *p* = 0,011), 45 (211 ± 46 vs. $172 \pm 54\%$ *p* = 0,056) y 60 minutos (200 ± 54 vs. $157 \pm 35\%$ *p* = 0,011). No se observaron efectos indeseados sobre el bienestar durante los 30 días del estudio.

Conclusiones: En este modelo animal de diabetes, la acacia del Nilo mostró efectos hipoglucemiantes moderados a 200 mg/Kg, pero hiperglucemiantes a 300 mg/Kg, sin mostrar efectos adversos. Estos hallazgos sugieren la importancia de la dosificación en el uso potencial de *Vachellia nilotica* como agente hipoglucemiente. Se subraya la necesidad de realizar más investigaciones para comprender estos efectos y su posible aplicabilidad.

Financiación: ULPGC 2022 (PIF2021-2022 ING-ARQ-2); FIISC (PI- FIISC22/08); Erasmus Plus mobility (KA107).

P-012. EFECTO SOBRE LA GLUCOSA DE *CINNAMOMUM CASSIA* EN UN MODELO MURINO DE DIABETES TIPO 2

J.C. Betancort Acosta^a, L.O. Hafez^b, L. Hernández Baraza^a, N. Abdelfageed^b, M.H. Abdel-Raheem^c, A.M. Wägner^{a,d} y Y. Brito Casillas^a

^aInstituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (iUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, España. ^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Sohag,

Egipto. ^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Assiut, Egipto. ^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción y objetivos: En algunas poblaciones, de forma tradicional, se han utilizado extractos de *Cinnamomum cassia* para tratar la diabetes mellitus, aunque existen escasos estudios que prueben su efecto. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto agudo sobre la glucemia utilizando un modelo murino de diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos: *Cinnamomum cassia* fue recolectada y procesada obteniendo un extracto oleoso. Se utilizaron ratones C57BL/6J de 30 días de edad (9 animales; 4 hembras) a los que se administró una dieta con alto contenido graso (60%) durante 90 días para obtener un modelo de diabetes tipo 2 inducida. Se realizó un estudio cruzado y aleatorizado donde se administraron 3 dosis del extracto (100, 200 y 300 mg/kg) durante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (2 g/kg), y se comparó con el vehículo como control (OEBA_UL- PGC_09/2019). Posteriormente, tras un ayuno diurno (6 horas), se midió la glucosa con un glucómetro capilar (Glucomen Areo, Menarini) en sangre de la cola a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se monitorizó el estado de bienestar durante todo el estudio. Finalmente, se compararon las glucemias para cada punto y el área bajo la curva (AUC), en valores absolutos (mg/dl) y normalizados (%), mediante las pruebas t-Student y Wilcoxon para datos emparejados (*p* significativa < 0,05). Los datos fueron analizados con el programa SPSS, v15.

Resultados: Se observó una concentración de glucosa significativamente menor respecto al control a los 15 minutos para las dosis de 100, 200 y 300 mg/kg (267 ± 40 vs. $322 \pm 55\%$; 252 ± 40 vs. $351 \pm 78\%$; y 212 ± 48 vs. $279 \pm 70\%$ respectivamente; *p* < 0,05). Para 300 mg/kg, se objetivó también un aumento en la concentración de glucosa a los 60 minutos respecto al grupo control (235 ± 51 vs. $216 \pm 84\%$, *p* = 0,031), no obstante se identificó un descenso en la glucemia para el AUC respecto al grupo control (223 ± 37 vs. $277 \pm 65\%$; *p* = 0,038). No se observaron efectos no deseados sobre el bienestar animal de forma aguda, ni durante todo el estudio (30 días).

Conclusiones: Para este modelo animal de diabetes, el extracto de *Cinnamomum cassia* mostró efectos hipoglucemiantes en las 3 dosis presentadas, respecto al control, sin mostrar efectos adversos. Esto destaca el potencial efecto que pueda tener sobre la glucemia, aunque se precisan más estudios para evaluar sus efectos de forma crónica, así como sus probables mecanismos de acción.

GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

P-013. PERFIL DE MIRNAS SÉRICOS DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE DIABETES Y LA EXPOSICIÓN A CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA. ESTUDIO DI@BET.ES

W. Oualla Bachiria^{a,b,c,d}, E. García Escobar^{a,d}, A.M. Lago-Sampedro^{a,b,c,d}, S. Valdés^{a,b,d}, C. Maldonado-Araque^{a,b,d}, V. Doulatram-Gamgaram^{a,b} y G. Rojo-Martínez^{a,b,d}

^aUGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. ^bInstituto de Investigación Biomédica de Málaga, Plataforma Bionand, Málaga, España. ^cUniversidad de Málaga, Málaga, España. ^dCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.