

de lncCOS-LG también aumenta tras la adición de citoquinas proinflamatorias. Los datos de RNAseq revelaron varios genes diferencialmente expresados en base al genotipo del SNP asociado a DM1, incluidos genes relacionados con la apoptosis y el estrés del retículo endoplásmico. En este sentido, la sobreexpresión de la forma protectora de lncCOS-LG disminuía la expresión inducida por PIC de ATF3, un factor de transcripción proapoptótico en células  $\beta$ . En la misma línea, la sobreexpresión de la forma protectora de lncCOS-LG protege a las células  $\beta$  de la apoptosis inducida por PIC. Se ha observado que el lncRNA interacciona con ATF3 en situación basal, pero que esta interacción desaparece en presencia de una infección viral.

**Conclusiones:** En conjunto, nuestros resultados indican una función previamente desconocida de lncCOS-LG, sugiriendo su papel en la regulación de la apoptosis de la célula  $\beta$  pancreática.

#### CO-004. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO MEDIADORAS DEL INTERACTOMA HÍGADO-PÁNCREAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y SU CONEXIÓN CON LA DIABETES TIPO 2

A.M. Martínez Valverde<sup>a,b</sup>, C. Fernández-Hernández<sup>c</sup>, M. Nacher García<sup>b,d</sup>, A. García Fernández<sup>c</sup>, E. Montanya Mías<sup>b,e</sup>, R. Ayer de la Fuente<sup>f</sup> e I. García Martínez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Biomedicas Sols-Morreale (CSIC), Madrid, España. <sup>b</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (ISCIII), Madrid, España. <sup>c</sup>Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, Madrid, España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>e</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut Universitat de Barcelona, España. <sup>f</sup>Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

**Objetivos:** La esteatosis pancreática (EP) es frecuente en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y puede deteriorar la función de las células beta, contribuyendo al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La EP puede progresar a inflamación y fibrosis con activación de las células estrelladas pancreáticas (PSC). Las vesículas extracelulares (sEV) desencadenan múltiples respuestas en las células diana, pero se desconoce si las sEV liberadas por los hepatocitos durante la MASLD activan las PSC y/o alteran la funcionalidad de los islotes pancreáticos. Nuestro objetivo es investigar el papel de las sEV en la activación de las PSC y en la función de las células beta pancreáticas durante la progresión de la MASLD.

**Material y métodos:** Ratones macho C57BL6 se alimentaron con dieta estándar (CHD) o dieta que induce MASLD (CDAHFD) durante tres o nueve semanas. Se analizó su perfil metabólico y las características del hígado y páncreas. Se aislaron sEV circulantes de ambos tipos de ratones (sEV<sup>CHD</sup> y sEV<sup>CDAHFD</sup>), se caracterizaron y se estudió su internalización por las PSC e islotes pancreáticos. Se evaluó la activación de las PSC y la secreción de insulina por los islotes. Se inyectaron ratones con una dosis única de ambos tipos de sEV para analizar sus efectos en hígado y páncreas. Además, se aislaron y caracterizaron sEV circulantes de individuos sanos (sEV<sup>C</sup>) y con MASLD (sEV<sup>MASLD</sup>) para evaluar sus efectos en las PSC e islotes humanos.

**Resultados:** Los ratones con MASLD presentaron daño hepático y esteatosis pancreática con infiltración de macrófagos y activación de las PSC en los islotes. Además, presentaron aumento de sEV en plasma y menores niveles de insulina, así como una disminución de la secreción de insulina por los islotes pancreáticos. Experimentos en cultivo mostraron la internalización de las sEV por las PSC, pero

únicamente las lipotóxicas (sEV<sup>CDAHFD</sup>) inducían su activación y la expresión de interleuquina 1beta (IL1beta). Asimismo, las sEV fueron internalizadas por islotes pancreáticos y las sEV<sup>CDAHFD</sup> disminuyeron la secreción de insulina. Estudios *in vivo* en ratones inyectados con sEV mostraron su internalización por macrófagos del hígado y páncreas. Ratones inyectados con sEV<sup>CDAHFD</sup> mostraron una infiltración de monocitos y neutrófilos en ambos tejidos y en los islotes se encontró infiltración de macrófagos y activación de PSC. El plasma de personas con MASLD presentaba mayores niveles de sEV (sEV<sup>MASLD</sup>) en comparación con los controles. *In vitro*, las sEV<sup>MASLD</sup> activaron las PSC, aumentaron la IL1beta y fueron internalizadas por islotes pancreáticos humanos.

**Conclusiones:** En este trabajo hemos evidenciado el impacto negativo de las sEV hepáticas liberadas durante la MASLD en la activación de las PSC y en el deterioro de la función de las células beta, lo que evidencia su papel en la conexión entre MASLD y DT2.

#### CO-005. EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 COMPROMETE EL CONSUMO DE OXÍGENO, LOS NIVELES DE LOS COMPLEJOS OXPHOS Y LA INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO

J. Cacace<sup>a</sup>, C. Luna-Marco<sup>b</sup>, A. Hermo-Argibay<sup>a</sup>, O.A. Hernández-López<sup>a</sup>, M. Rocha<sup>a,c</sup>, S. Rovira-Llopis<sup>a,b</sup> y V.M. Víctor<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Peset, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España. <sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Universitat de València, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. <sup>c</sup>CIBERehd, Departamento Farmacología, Universitat de València, España.

**Introducción:** La diabetes tipo 2 (DM2) se ha asociado a un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disfunción mitocondrial. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) desempeñan un papel clave en la inflamación asociada a esta enfermedad.

**Objetivos:** Evaluar si el control glucémico en la DM2 tiene un impacto en el consumo de oxígeno (OCR) de las PBMC, los complejos OXPHOS y el fenotipo inflamatorio estimado a través de la interacción leucocito-endotelio.

**Material y métodos:** Reclutamos 79 controles sanos, 64 pacientes con DM2 y buen control glucémico ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) y 38 sujetos con DM2 con mal control glucémico ( $HbA_{1c} > 7\%$ ). Aislamos PBMCs para realizar técnicas de SeaHorse, *western blot* y neutrófilos para la interacción leucocito-endotelio *ex vivo* mediante un sistema de adhesión dinámica.

**Resultados:** Observamos una disminución significativa en la OCR basal de las PBMC en pacientes  $HbA_{1c} > 7\%$  en comparación con los controles ( $p < 0,05$ ). Además, la OCR máxima y la capacidad respiratoria de reserva disminuyeron en pacientes  $HbA_{1c} > 7\%$  en comparación con los controles y en comparación con pacientes  $HbA_{1c} < 7\%$  ( $p < 0,05$  para todos). Se observó una mayor producción de ROS mitocondriales en PBMC de pacientes DM2 ( $HbA_{1c} < 7\% = p < 0,05$ ;  $HbA_{1c} > 7\% = p < 0,001$ ) que en los sujetos control, aumentando aún más en pacientes  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $p < 0,001$ ). El complejo III y V de la cadena de transporte de electrones disminuyó en pacientes  $HbA_{1c} > 7\%$  frente a controles ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ , respectivamente). Las interacciones leucocito-endotelio aumentaron en la DM2 y se exacerbaban aún más en aquellos pacientes  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $p < 0,001$  en todos). Se encontraron correlaciones negativas significativas entre los niveles de  $HbA_{1c}$  y la respiración basal ( $r = -0,319$ ,  $p < 0,05$ ), la respiración máxima ( $r = -0,350$ ,  $p < 0,01$ ) y la capacidad respiratoria de reserva ( $r = 0,295$ ,  $p < 0,05$ ) de las PBMC.

**Conclusiones:** Los pacientes con mal control metabólico presentan mayor producción de ROS mitocondriales, menor OCR y disfunción mitocondrial, evidenciada por baja expresión de proteínas de los complejos III y V. Además, la interacción leucocito-endotelio indica que el control glucémico influye en este marcador de aterosclerosis subclínica. La correlación negativa entre OCR y HbA<sub>1c</sub> resalta la importancia del control glucémico en la función mitocondrial.

**Agradecimientos:** Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores 2023, de FEDER (European Regional Development Fund, ERDF “A way to build Europe”), HORIZON EUROPE EU Programme HORUS - Ref. 101136516, del Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III (ISCIII): PI22/1009, PI22/00424, CP24/00098, FIS23/00070, de la Generalitat Valenciana, Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital (CIPROM/2022/32, CIGRIS/2022/172).

### CO-006. IMPACTO DE LA HIPERGLUCEMIA SOBRE LA HIPOXIA INTERMITENTE EN ADIPOCITOS VISCERALES MADUROS

A. Lecube Torelló<sup>a</sup>, C. Hernández<sup>b</sup>, A. Ciudin<sup>b</sup>, J. Cabrera-Serra<sup>b</sup>, È. Navarro-Masip<sup>a</sup>, R. Simó<sup>b</sup> y D.M. Selva<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, IRBLleida, Lleida, España. <sup>b</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno prevalente asociado a hipoxia intermitente (HI), obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La HI afecta la homeostasis de la glucosa, induce inflamación y exacerba la resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Aunque la hipoxia sostenida ha sido estudiada, el impacto específico de la HI bajo condiciones de hiperglucemia sigue siendo poco explorado. Este estudio plantea evaluar si la hiperglucemia agrava los efectos adversos de la HI, alterando la producción de adipocinas y la expresión génica en adipocitos viscerales maduros.

**Material y métodos:** Adipocitos viscerales maduros fueron cultivados en condiciones normoglucémicas (5 mM) e hiperglucémicas (25 mM) y expuestos a normoxia (21% O<sub>2</sub>), hipoxia continua (2% O<sub>2</sub>) o HI (ciclos de 10 minutos a 2% y 21% O<sub>2</sub>) durante 48 horas. Se evaluaron perfiles de citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponectina) mediante ELISA y la expresión génica de marcadores inflamatorios (IL6, TNF), proliferativos (PCNA, VEGF) y relacionados con hipoxia (HIF1A, APLN, LEP) mediante PCR cuantitativa.

**Resultados:** La hiperglucemia exacerbó significativamente los efectos de la HI en la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ,  $p < 0,01$ ) y redujo los niveles de adiponectina ( $p < 0,05$ ). A nivel transcripcional, se observó una sobreexpresión de IL6, TNF, PCNA y APLN bajo condiciones de HI e hiperglucemia, en comparación con hipoxia continua o normoglucemia ( $p < 0,01$ ). La leptina y la apelina destacaron por su notable aumento en la HI hiperglucémica, indicando una posible relación entre la HI y la regulación de marcadores relacionados con inflamación y metabolismo.

**Conclusiones:** La hiperglucemia amplifica los efectos adversos de la HI en adipocitos viscerales, promoviendo inflamación, disfunción metabólica y alteraciones en la expresión génica. Estos resultados refuerzan la necesidad de abordar la hiperglucemia en pacientes con SAOS y DM2 para mitigar los efectos metabólicos negativos de la HI. La leptina y la apelina emergen como posibles biomarcadores de la interacción entre hipoxia e hiperglucemia, ofreciendo potencial para nuevas estrategias terapéuticas en este contexto.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III (PI20/01806, PI21/00462, PMP22/00073 y PI24/00852), Fondos FEDER “Una manera de hacer Europa”, the European Union, “Financiado por la Unión Europea-Next Generation EU”.

## COMUNICACIONES ORALES 02: EPIDEMIOLOGÍA

### CO-007. EL EJE RESISTENCIA INSULINA-TRIGLICÉRIDOS-HDL: EFECTO DE LA EDAD, SEXO E IMC

M. Guardiola<sup>a</sup>, P. Rehues<sup>a,b,c</sup>, J.C. Vallvé<sup>a,b,c</sup>, N. Amigó<sup>b,c,d,e,f</sup>, G. Rojo<sup>c,g</sup>, E. Ortega<sup>h,i,j</sup> y J. Ribalta<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi, Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España.

<sup>b</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, España. <sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

<sup>d</sup>Biosfer Teslab, Reus, España. <sup>e</sup>Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España.

<sup>f</sup>Metabolomics Platform, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España. <sup>g</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA-Plataforma BIONAND, Málaga, España.

<sup>h</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>i</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

<sup>j</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de enfermedad cardiovascular, y de algunos de sus factores de riesgo como el síndrome metabólico y la diabetes, es mayor en hombres que en mujeres. Estas diferencias disminuyen con la edad, en especial a partir de la menopausia, cuando en las mujeres se incrementa la adiposidad visceral. El síndrome metabólico y la diabetes se caracterizan por la dislipemia aterogénica, una triada lipídica fruto de un estado de mayor resistencia a la insulina, caracterizada por aumento de triglicéridos (TG) y descenso de colesterol HDL (HDLc). El objetivo fue estudiar las relaciones entre resistencia a la insulina, triglicéridos y HDLc, y evaluar el efecto de edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) en las mismas.

**Material y métodos:** Se estudiaron 4.754 adultos de la cohorte Di@bet.es (población general española). El perfil de lipoproteínas fue obtenido por 1H-resonancia magnética nuclear. Estudiamos las asociaciones entre HOMA-IR, TG, apolipoproteína C-III (apoC-III), y HDLc mediante modelos de regresión lineal. Identificamos las interacciones de factores de riesgo cardiovascular en estas asociaciones.

**Resultados:** El sexo y el IMC interaccionaron con la asociación entre HOMA-IR y TG. La asociación entre HOMA-IR y TG fue más fuerte entre las mujeres, especialmente, entre aquellas más delgadas:  $b = 0,077$ ,  $p < 0,001$  (mujeres) y  $b = 0,062$ ,  $p < 0,001$  (hombres) a un IMC de 17 kg/m<sup>2</sup>; y disminuyó hasta  $b = 0,042$ ,  $p < 0,001$  (mujeres) y  $b = 0,021$ ,  $p = 0,002$  (hombres) a un IMC de 35. En hombres, esta asociación fue más fuerte entre los fumadores:  $b = 0,047$ ,  $p < 0,001$  (no fumadores) vs.  $b = 0,121$ ,  $p < 0,001$  (fumadores) con un IMC de 17. En toda la cohorte, la asociación entre HOMA-IR y TG estaba parcialmente mediada por apoC-III (21,36%). El sexo y la edad interaccionaron con la asociación negativa entre TG y HDLc. La asociación entre TG y HDLc fue más fuerte a edades avanzadas y mostró una mayor variabilidad en mujeres que en hombres a lo largo de las diferentes categorías de edad: desde  $b = -0,072$ ,  $p < 0,001$  (20 años) hasta  $b = -0,089$ ,  $p < 0,001$  (80 años) en hombres; dicha asociación no era significativa a los 20 años ( $b = -0,001$ ,  $p = 0,963$ ) y alcanzaba una  $b = -0,204$  ( $p < 0,001$ ) a los 80 años en mujeres. Esta interacción se observó solo en partículas HDL medianas y pequeñas.

**Conclusiones:** Para una misma elevación de TG, entre las mujeres posmenopáusicas los descensos de HDLc asociados son mayores que