

CO-034. ACTIVACIÓN DE LA VÍA ERK1/2-EGR1 POR EL FGF23 EN LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

J. Donate-Correa^{a,b}, A. González-Luis^a, J.D. Carlos-Monzón^a, A. Martín-Olivera^a y C.E. Martínez-Alberto^b, I. Rodríguez-Domínguez^c y P. Ruíz-Pérez^c

^aHospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ^bEscuela de Enfermería, Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ^cUnidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción y objetivos: Los estudios clínicos observacionales muestran incrementos en los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en los pacientes con diabetes. Por otra parte, se ha demostrado que la célula β pancreática expresa el complejo receptor canónico para esta hormona -el receptor FGFR1c y la proteína Klotho-. Sin embargo, los efectos potenciales del FGF23 sobre la funcionalidad de la célula β apenas se conocen. En este estudio *in vitro*, hemos determinado los efectos de esta hormona en una línea de células β .

Material y métodos: Se emplearon células INS-1, una línea de célula β derivada de insulinoma de rata. Los cultivos se trataron con FGF23 recombinante murino a distintas dosis (10, 25, 50 y 100 ng/mL) durante 24h. Se determinó la activación de la señal intracelular ERK1/2-Egr1, derivada de la unión del FGF23 al complejo receptor, y se analizaron sus efectos sobre la expresión génica de insulina (genes *Ins-1* e *Ins-2*) y sobre distintos marcadores de diferenciación y funcionalidad de la célula β (*Pdx-1*, *MafA* y *NeuroD1*).

Resultados: Se comprobó la activación dosis-dependiente mediada por FGF23 de la vía ERK1/2-Egr1 en las células INS-1, lo que se evidenció por un incremento de la forma fosforilada de ERK1/2 y de la expresión de *Egr-1*. De forma relevante, el tratamiento con FGF23 redujo los niveles de expresión de *Ins-1* e *Ins-2* (reducciones superiores al 50%, $p < 0,01$ para ambos) desde las dosis más bajas del FGF23. Además, se observaron reducciones de un 20% en la expresión de *NeuroD1* tras el tratamiento ($p < 0,05$), sin diferencias para la expresión de *Pdx-1* o de *MafA*. Finalmente, se determinaron los posibles efectos sobre otras vías con un componente inflamatorio. De este modo, se observó un incremento en la fluorescencia tanto de P-Akt como de NFATc1, aunque sin cambios en la localización de este último.

Conclusiones: Nuestros resultados apuntan a que el FGF23 podría activar mecanismos aún no descritos en la célula β capaces de alterar su funcionalidad y su diferenciación.

CO-035. ROLE OF ANTIPSYCHOTICS-INDUCED MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN INCREASED CARDIOVASCULAR RISK

L. Doblado Bueno, G. Patel, M. Hidalgo, L. Seinger, S. Amor, D. Koller, F. Abad Santos, A. Martínez, S. Cadenas, Á.L. García Villalón, M. Granado and M. Monsalve Pérez

IIBM, Madrid, Spain.

Introduction and objectives: Second generation antipsychotics (SGAs) are preferred during chronic therapy for schizophrenic and psychotic patients due to less extrapyramidal side effects. On the other hand, they are associated with increased risk of cardiovascular diseases (CVDs), which is major cause of mortality among these patients. The SGAs are associated with metabolic side effects, where Olanzapine (Ola) is associated with increased metabolic risks; whereas Ari (Ari), less vigorously studied so far, is regarded as relatively safer. However, clear cause-effect relationships explaining such diverse metabolic profiles are yet to be established. Recently many

drugs, including some SGAs, are found to induce mitochondrial dysfunction, which might be linked to metabolic and cardiovascular risks. Hence, we decided to evaluate role of mitochondrial function in development of cardiovascular risk due to SGAs in order to determine whether it can be used as risk predictor.

Materials and methods: In light of this, we investigated mitochondrial distribution of Ola and Ari in mice, as well as their effects on mitochondrial respiration clinically. We studied effects of subacute and chronic treatment with Ari and Ola on metabolic and cardiovascular functions in wild type (WT) and PGC-1 α -deficient mice (KO), a model of mitochondrial dysfunction.

Results: We observed that both Ari and Ola enter mitochondria at significant levels. Ari reduced mitochondrial respiration efficiency, mitochondrial content, and cristae density severely and irreversibly; whereas Ola affected mitochondrial respiration and cristae density with compensatory recovery in mitochondrial content and respiration. Ari reduced whole body respiration and energy expenditure *in vivo* which was persistent and evident in both WT and KO mice, whereas Ola reduced respiration and energy expenditure which was dependent on genotype and tends to recover with time. In line with these observations, Ari was found to cause glucose intolerance earlier than Ola with the effect being earlier and severe in KO mice compared to WT mice. Such metabolic changes coincided with profibrotic changes in cardiovascular structure especially in KO mice treated with Ari and Ola for long duration, which ultimately affects macrovascular function, and cardiac recovery after ischemia-reperfusion injury. Such detrimental effects of Ari and Ola on cardiovascular structure and functions were found to be dependent on mitochondrial function.

Conclusions: The results indicate protective role of PGC-1 α against drug-induced toxicity in cardiovascular system. These results could encourage potential use of drug screening for their mitochondrial effects during drug development. Also, evaluation of mitochondrial function in patients before and during therapy could be used to predict the risk of developing cardiovascular diseases and to guide selection of therapy as a part of personalized medicine.

CO-036. CARACTERIZACIÓN DE LAS CÉLULAS LINFOIDES INNATAS CIRCULANTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

A. Roig^a, D. Perna-Barrull^b, E. Aguilera^c, M. Vives-Pi^b y R. Planas Bas^a

^aDepartamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Barcelona, España. ^bServicio de Inmunología, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^cServicio de Endocrinología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción y objetivos: Las células linfoides innatas (ILC) son un subgrupo de linfocitos innatos sin receptor reordenado específico. Forman parte de la primera línea de defensa en inmunidad, concentrándose en tejidos periféricos o barreras y recirculando en reducidas proporciones. Funcionalmente existen los subgrupos ILC 1, 2 y 3, respectivamente análogos a los linfocitos T helper 1, 2 y 17. La inmunidad innata participa en las etapas iniciales de autoinmunidad en la diabetes tipo 1 (DT1), pero no se han descrito todavía las implicaciones de las ILC en la DT1 humana. En este estudio nos proponemos analizar las características inmunológicas y funcionales de las ILC circulantes en pacientes con DT1 en los primeros años tras el inicio clínico en comparación a donantes sanos.

Material y métodos: Se han caracterizado mediante citometría espectral ILC circulantes de pacientes adultos con DT1 con hasta dos años de progresión de la enfermedad tras el diagnóstico clínico ($n = 8$) y en controles sanos ($n = 12$) de edad equivalente. Se han

analizado ILC criopreservadas *ex vivo* y tras la activación *in vitro* con el mitógeno fitohemaglutinina. Se han realizado ensayos de cocultivo de ILC purificadas de pacientes con DT1 y linfocitos T CD4 autólogos en presencia y ausencia del péptido diabetogénico Insulina B9-23, evaluando la expresión de marcadores inducidos por activación en los linfocitos T CD4 ($n = 3$).

Resultados: Las ILC1 e ILC3 de pacientes con DT1 presentan un aumento significativo de la molécula de presentación antigénica HLA-DR, en comparación a los donantes sanos en las cohortes estudiadas (ILC1, $p < 0,0001$; ILC3, $p = 0,0191$). Cocultivando ILC purificadas de pacientes con linfocitos T CD4 autólogos se observa un aumento significativo de los linfocitos T CD4 dobles positivos para OX40 y CD25 en presencia del péptido insulina B9-23, en comparación a cultivos en ausencia de péptido y de ILC ($p = 0,0023$). Además, las ILC de pacientes muestran una tendencia al aumento de expresión del marcador de activación CD69 y un aumento significativo ($p = 0,0227$) del marcador de memoria CD45RO en el subgrupo ILC3 tras activación *in vitro* con fitohemaglutinina.

Conclusiones: Las ILC circulantes de pacientes con DT1 muestran características de activación y capacidad de presentación antigénica a los linfocitos T CD4. Estos hallazgos destacan la necesidad de profundizar en el papel de las ILC en la patogénesis de la DT1 humana, abriendo futuras investigaciones en etiopatogenia e inmunoterapia.

COMUNICACIONES ORALES 07: COMPLICACIONES DE LA DIABETES

CO-037. PATOLOGÍA DE LA MANO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

C. Sager La Ganga, F. Sebastián Valles, E. Carrillo López, M.S. Tapia Sanchiz, V. Navas Moreno, M.A. Sampedro Núñez, M. Marazuela Azpiroz y J.A. Arranz Martín

Endocrinología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

Introducción: La patología musculoesquelética de la mano, conocida como “mano diabética” (DH), es una complicación menos reconocida de la diabetes mellitus (DM), a pesar de su prevalencia e impacto significativo en la calidad de vida. La relación entre DH y el control glucémico u otros factores de riesgo sigue siendo poco estudiada.

Objetivos: Este estudio busca investigar los factores asociados con DH en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) mediante un diseño de casos y controles emparejados.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en el Hospital universitario de La Princesa, Madrid. De una cohorte de 968 pacientes con T1DM, se identificaron 45 casos de DH. Los casos fueron emparejados con 90 controles mediante un método de puntuación de propensión basado en edad, sexo, duración de la diabetes y presencia de retinopatía. Se recopilaron datos sobre características demográficas, clínicas, comorbilidades y control glucémico (HbA_{1c} y métricas de monitoreo continuo de glucosa). Se utilizó regresión logística condicional multivariable para identificar factores asociados con DH.

Resultados: La prevalencia de DH fue del 4,6%. Se encontraron asociaciones significativas para HbA_{1c} (OR 1,96; IC95% 1,16-3,28; $p = 0,011$) y edad (OR 1,06; IC95% 1,01-1,12; $p = 0,012$). La enfer-

medad cardiovascular fue más común en los casos de DH (20,2 frente al 2,2%; $p = 0,005$), pero no estuvo asociada de forma independiente tras el ajuste. No se observaron diferencias significativas para retinopatía, nefropatía u otras complicaciones microvasculares.

Variable	β coefficient	95% CI	P value
Age (years)	0.0658	0.015 - 0.117	0.012
Sex (woman)	-1.281	-2.872 - 0.31	0.115
HbA1c (%)	0.672	0.156 - 1.19	0.011
CVD	0.145	-3.446 - 3.739	0.08
Nephropathy	-0.841	-3.993 - 2.311	0.601
Hypertension	-0.476	-1.842 - 0.89	0.495

Conclusiones: El mal control glucémico crónico, indicado por niveles elevados de HbA_{1c} , está fuertemente asociado con DH. Estos hallazgos sugieren que la DH es una complicación distinta a las vasculares de la DM, impulsada más por la hiperglucemia que por los factores de riesgo vasculares tradicionales. Se necesitan más estudios para explorar los mecanismos fisiopatológicos específicos y las estrategias de tratamiento.

CO-038. ASOCIACIÓN ENTRE LA RATIO GMI/HBAC1C Y LAPRESENCIA DE ATROSCLEROSIS CAROTÍDEA EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 1

C. Puig Jové^a, C. Viñals^b, I. Conget^b, M. Giménez^b, C. Quirós^a, V. Perea^a y A.J. Amor^b

^aHospital Universitari Mútua Terrassa, España. ^bHospital Clínic de Barcelona, España.

Objetivos: Desde la introducción de la monitorización continua de glucosa (MCG), la relación entre el indicador de gestión de glucosa (GMI, por sus siglas en inglés) y la HbA_{1c} ha sido un tema de interés en la investigación en diabetes. Nuestro objetivo fue explorar la asociación entre la ratio GMI/ HbA_{1c} y la presencia de aterosclerosis carotídea preclínica en sujetos con diabetes tipo 1 (DM1).

Material y métodos: Se reclutaron personas con DM1 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular de dos centros. A todos se les realizó una ecografía carotídea siguiendo un protocolo estandarizado y se obtuvieron datos de MCG a partir de un informe de 14 días. Se definió como “fenotipo glicador rápido” una ratio GMI/ $\text{HbA}_{1c} < 0,9$.

Resultados: Se incluyeron 584 participantes ($n = 319$ mujeres, 54,6%), con una edad de $48,8 \pm 10,7$ años y una duración de la diabetes de $27,5 \pm 11,4$ años (tabla). El 43,7% y el 13,4% de los participantes mostraron diferencias absolutas de $\geq 0,5$ y $\geq 1,0$ entre GMI y HbA_{1c} , respectivamente. El 39,6% presentó placas, mostrando estos sujetos una ratio GMI/ HbA_{1c} significativamente menor ($0,97 \pm 0,09$ vs. $0,99 \pm 0,08$; $p = 0,03$). La edad mostró una interacción significativa con el cociente GMI/ HbA_{1c} y la aterosclerosis, por lo que se hicieron modelos estratificados por edad. En sujetos ≥ 48 años (mediana), el fenotipo glicador rápido se asoció de forma independiente con la presencia de placas carotídeas (OR 2,27, IC95%: 1,06-4,87; $p = 0,036$), incluso después de ajustar por edad, sexo, centro de origen, tipo de sensor, lípidos, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, complicaciones microvasculares y tratamiento con estatinas. No se observó asociación significativa en sujetos más jóvenes (< 48 años).

Conclusiones: El fenotipo glicador rápido en personas con DM1 se asocia con la presencia de aterosclerosis carotídea preclínica, principalmente en sujetos con una edad ≥ 48 años. Este hallazgo podría ser útil para identificar a pacientes con mayor riesgo cardiovascular.