

151 nuevos pacientes con DM1 (79 tratados con Gla300 y 72 con Deg100). El ARN total se extrajo de sangre periférica (tubos PaxGene) y se retrotranscribió a cDNA tanto en población de screening como validación. Los datos de RNA-Seq se analizaron en R software (paquetes Limma, EdgeR, DESeq2) tras normalización (TMM) y los datos de validación se analizaron empleando método de cuantificación relativa $2^{-(\Delta\Delta CT)}$; gen de referencia GAPDH y bACTIN.

Resultados: En el screening se identificaron varios DEGs entre los grupos de tratamiento: destacando STOX1 y SOCS2. El grupo tratado con Deg100 mostró un aumento en la expresión de STOX1 y una disminución en SOCS2 en comparación con el grupo tratado con Gla300. En la validación, empleando test de comparación de medias para muestras independientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de expresión de ambos genes entre los grupos de tratamiento en el análisis global. Sin embargo, al segmentar por sexo, se encontraron diferencias significativas para el gen SOCS2 únicamente en mujeres ($p < 0,05$), donde aquellas tratadas con Deg100 mostraban una mayor disminución en la expresión de SOCS2 en comparación con Gla300.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren la posible regulación diferencial del gen de la vía insulínica SOCS2 en mujeres adultas con DM1 tratadas con diferentes análogos de insulina lenta basal de 2.ª generación, pues se observan diferencias en función del análogo de insulina empleado.

P-011. IMPACTO DE LOS NIVELES DE IDAA1C EN MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

D. Perna Barrull^a, I. García Loza^a, R. Domenech García^b, E. Aguilera^c y M. Vives Pi^a

^aServicio de inmunología, Hospital Universitario e Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. ^bLaboratorio de enfermedades neuromusculares, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de investigación biomédica Sant Pau, Barcelona, España. ^cServicio de Endocrinología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España.

Introducción: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmunitaria cuya predisposición depende de factores genéticos y ambientales. De manera similar, el sistema inmunitario se ve influenciado por diferentes factores. Uno de ellos es la glicemia alterada del paciente que puede perturbar la función de células clave como los macrófagos y las células dendríticas (CD), a nivel fenotípico, epigenético y como consecuencia, funcional. Esto compromete la inmunidad innata (inmunidad entrenada) y adaptativa (presentación antigenica).

Objetivo: El objetivo de este estudio es correlacionar los cambios en la homeostasis de la glucosa en la DT1 con la capacidad de los monocitos para diferenciarse en macrófagos y CD, evaluada mediante la expresión de moléculas implicadas en la activación de la autoinmunidad.

Material y métodos: Para el estudio se obtuvo sangre periférica de pacientes adultos (18-55 años) con DT1 de evolución de más de 6 meses ($n = 20$, 1-28 años de evolución). En paralelo se obtuvieron los datos clínicos como BMI (kg/m^2), HbA_{1c} (%), dosis de insulina ($\text{IU}/\text{kg}/\text{día}$) y se calculó la IDAA1c (HbA_{1c} (%)) + dosis de insulina ($\text{IU}/\text{kg}/\text{día}$) $\times 4$). Para la diferenciación *in vitro* hacia macrófagos o CDs se aislaron los monocitos desde la sangre utilizando un gradiente de densidad (Ficoll) y una separación magnética de células CD14⁺. Las células se diferenciaron hacia macrófagos con M-CSF durante 7 días o hacia dendríticas con GM-CSF y IL-4 durante 6 días. El fenotipado de marcadores de membrana se realizó mediante citometría de flujo espectral (Cytek Aurora) al finalizar el cultivo.

Resultados: Los datos clínicos muestran una correlación negativa significativa entre la edad y la IDAA1c de los pacientes. Cuando analizamos la correlación de la IDAA1c y la expresión de moléculas de membrana en los macrófagos, se observó una correlación positiva (coeficiente de correlación $[r] 0,4-0,59$) con los niveles de CD14, CD80, CD86, MERTK y IL-10, una correlación negativa con los niveles de CD163 y una correlación positiva ($r = 0,6-0,79$) de CD206, HLA- γ y CCL2. En las CD se observó una correlación positiva de la expresión de HLA-DR, CXCR4, CD54, PDL1, DC-SIGN, HLA-G, CD1d y CD14 y una correlación negativa de CD24 y CD80, mientras que CD206 y MERTK presentan una r superior a 0,8 indicando una correlación positiva muy fuerte entre estas 2 moléculas e IDAA1c.

Conclusiones: Los resultados muestran una correlación entre la glicemia y las moléculas de membrana involucradas en la coestimulación, la presentación antigenica y la capacidad de respuesta de los macrófagos y las CD. Esto sugiere que estado metabólico del paciente influye en la respuesta y comportamiento de estas células lo que podría comprometer la respuesta inmunitaria, exacerbando la progresión de la DT1 y reduciendo la eficacia de las inmunoterapias.

Financiado por el Gobierno de España, MCIN/AEI/10,13039/501100011033 y EU-NextGenerationEU/PRTR (proyecto CPP2021-008475).

P-012. DIAGNÓSTICO DE UN TIPO POCO FRECUENTE DE DIABETES MELLITUS A PARTIR DE UN DIAGNÓSTICO CORRECTO DE DISTROFIA MACULAR

N. Gutiérrez Mora, M. Hernando Llorens y M. Villaescusa Lage

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Introducción y objetivos: Existe un bajo porcentaje de formas de diabetes monogénicas (1-2%), entre las que se encuentran aquellas con defectos del ADN mitocondrial, de herencia materna. En 1992 se describió una enfermedad llamada MIDD (“*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*”) en personas con diabetes (pcDM) con pérdida de audición tipo neurosensorial y causadas por la mutación m.3243A>G, siendo esta mutación la más frecuente hasta el momento como causa de MIDD. MIDD es responsable de un 0,5% a 2,8% de los pcDM. El objetivo es describir las alteraciones a nivel genético provocadas por dicha mutación, el tipo de herencia y las consecuentes repercusiones clínicas, con el fin de optimizar el diagnóstico y el manejo multidisciplinar de forma precoz.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo de un caso de diabetes mitocondrial, inicialmente diagnosticada como tipo 2, con hipoacusia neurosensorial hereditaria, dolores musculares y alteraciones oftalmológicas consistentes en distrofia macular, con alta sospecha de citopatía mitocondrial, por lo que se solicita estudio genético para diagnóstico definitivo.

Resultados: Se trata de una paciente mujer de 64 años con antecedentes de diabetes mellitus de 10 años de evolución, hipoacusia neurosensorial, dolor neuropático en MMII en estudio por Neurología, con estudio electrofisiológico normal, y distrofia macular, con familiares afectados de patologías similares. Autoinmunidad para estudio de tipo de diabetes mellitus negativa, péptido C conservado (3,27), en tratamiento inicialmente con metformina, posteriormente también con empagliflozina. Ante la sospecha por parte de Oftalmología de que se tratase de una degeneración macular por enfermedad mitocondrial en lugar de aquella asociada a la edad, se realiza estudio genético, identificando la presencia de la variante patogénica m.3243A>G del DNA mitocondrial, ubicada en el gen MT-TL1, con heteroplasmia del 9,40%. Dicha mutación impide la entrada de leucina en la mitocondria, dificultando la síntesis de ATP a partir de glucosa en la célula, paso esencial para la secreción de insulina. A nivel auditivo, una menor producción de ATP en las células de la estría marginal del oído interno explicaría la hipoacusia neurosen-

sorial de los pacientes afectados por esta mutación. Esta mutación, al encontrarse en el DNA mitocondrial, se transmite de forma materna y está también implicada en otras enfermedades como el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares).

Conclusiones: Es importante conocer las características clínicas propias del MIDD con el fin de poder diagnosticarlo de forma precoz, ya que su diagnóstico tiene relevancia tanto en el consejo genético como en el tratamiento, así como posibles alteraciones a nivel de otros órganos (cardiomiopatías, síntomas neuropsiquiátricos, alteraciones oftalmológicas y neuromusculares). Estos pacientes tienen tendencia a desarrollar niveles de ácido láctico en reposo elevados que pueden aumentar de forma abrupta en situaciones de estrés y agravarse con el tratamiento con metformina e iSGLT2.

P-013. DIABETES MELLITUS MITOCONDRIAL: A PROPÓSITO DE 2 CASOS

C. Casado, S. Roig, M.D. Tejeda, A. Álvarez, G. Román, K. Arcano, N. Aguirre y F. Arrieta

Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción: La diabetes mellitus de herencia materna con sordera (MIDD) constituye un subtipo de diabetes asociado a la mutación A3243G del ADN mitocondrial (mtDNA), la cual interfiere en la entrada de leucina en la mitocondria. Las diabetes mitocondriales representan entre el 0,2 y el 2% del total de las diabetes mellitus (DM). Esta mutación puntual también está relacionada con el síndrome de encefalomiotía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares (MELAS), siendo el MIDD una posible forma parcial de expresión de este síndrome. Clínicamente, la diabetes mitocondrial suele aparecer en adultos jóvenes (aproximadamente a los 40 años), presentándose de manera leve, con progresión hacia la insulinopenia. Los pacientes típicamente no presentan obesidad, y hasta en el 80% de los casos existen antecedentes familiares de diabetes mellitus en primer grado. La sordera neurosensorial, presente en el 98% de los casos, constituye una alteración característica que orienta hacia un origen mitocondrial de la enfermedad. Presentamos dos casos confirmados genéticamente de diabetes mitocondrial en los que evaluamos el índice TyG (triglicéridos y glucosa) para estimar resistencia a la insulina y esteatosis hepática, así como su evolución.

Casos clínicos: Caso 1. Paciente de 50 años, portador de la mutación m.A3243G del gen MTTL1 del mtRNA Leu (UUR). Antecedentes personales: hipoacusia neurosensorial diagnosticada hace más de 15 años, con uso de prótesis auditivas bilaterales. Diabetes mitocondrial desde 2009, en tratamiento con insulina. Sin daño de órgano diana. Diez familiares con diabetes mellitus y sordera. Exploración física: talla: 156 cm, Peso: 44 kg. Analítica: HbA_{1c} (DCCT): 8,1%, HbA_{1c} (IFCC): 65 mmol/mol. Colesterol total: 201 mg/dl, triglicéridos: 93 mg/dl, HDL-c: 66 mg/dl, LDL-c: 117 mg/dl (Friedewald). Tratamiento: arginina 5 g cada 12 h. Coenzima Q10 (Decorenone) 50 mg, 2 comprimidos cada 8 h Insulina glargina (Abasaglar) 16 UI nocturna. Insulina rápida (NovoRapid): 7-6-0 UI en desayuno, comida y cena. Metformina 500 mg al mediodía. Índice TyG: 4,77, sugestivo de resistencia a la insulina (IR) y alta probabilidad de esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA). Caso 2. Paciente de 38 años, portador de la mutación m.A3243G del mtDNA. Antecedentes personales: diagnóstico de diabetes mitocondrial en 2014. Autoinmunidad negativa y HLA negativo para DM1. Analítica: HbA_{1c} (DCCT): 6,1%. Colesterol total: 133 mg/dl, triglicéridos: 49 mg/dl, HDL-c: 72 mg/dl, LDL-c: 51 mg/dl. Tratamiento: repaglinida: 1 mg en desayuno, 1,5 mg en comida, 0,5 mg en cena. Saxagliptina (Onglyza): 1 comprimido diario. Coenzima Q10: 100 mg, 1 comprimido diario. Índice TyG: 4,33, sin indicios de resistencia a la insulina ni de EHGNA.

Discusión: Nuestros resultados sugieren que la evolución temporal de la enfermedad mitocondrial podría ser un factor clave en el deterioro del control metabólico, independientemente de la medicación utilizada.

P-014. RETOS DIAGNÓSTICOS EN LA DIABETES MONOGÉNICA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO

A. Campos Peris, E. Mena Ribas, A. Sanmartín Sánchez, R. Zafra Jiménez, M. Codina Marçet, F. Caimari Palou e I. Argüelles Jiménez

Hospital Universitari Son Espases, Palma, España.

Introducción: La diabetes del adulto de inicio en el joven (MODY) es un conjunto heterogéneo de enfermedades debidas a mutaciones genéticas que provocan disfunción de las células β pancreáticas. Representan el 1-2% de casos de diabetes y se heredan de forma autosómica dominante. Mutaciones descritas en el gen CEL (Carboxil Ester Lipase) se asocian a un síndrome caracterizado por disfunción pancreática exocrina y endocrina (MODY 8). El estudio del páncreas mediante pruebas de imagen en ocasiones muestra atrofia, fibrosis o lipomatosis. Objetivo: reclasificar el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 1 a diabetes monogénica.

Caso clínico: Mujer 25 años con DM desde los 8 años. No complicaciones crónicas. No ingresos por descompensaciones agudas. Fue remitida desde otro centro a nuestro servicio en 2023 para seguimiento. En tratamiento con múltiples dosis de insulina (Tresiba y Fiasp, 0,60 ui/kg). Control glucémico insuficiente (HbA_{1c} \approx 8%). Exploración física: IMC 24 kg/m², no bocio, lipodistrofia periumbilical, resto anodino. Antecedentes familiares de padre y 3 tíos paternos con diagnóstico de DM1 entre los 19 y 30 años. Se inició monitorización continua de glucosa con FreeStyle Libre 2 (previamente realizaba controles de glucosa capilar) y se solicitó estudio de autoinmunidad pancreática que resultó negativa. El péptido C fue de 0,09 ng/dl. Dada la agregación familiar y autoinmunidad negativa se solicitó estudio genético que demostró mutación en el gen CEL, confirmando diagnóstico de MODY 8. Reinterrogando a la paciente refería dolor abdominal desde hacía años no relacionado con la ingesta y aumento del ritmo intestinal con hasta 5 deposiciones diarias. Estudio de celiaquía negativo. La TC de abdomen con contraste no mostró alteraciones morfológicas en el páncreas. La determinación de elastasa fecal confirmó insuficiencia pancreática exocrina. Tras inicio de tratamiento con enzimas pancreáticas presentó mejoría significativa de la clínica. De momento se ha realizado estudio genético en su padre que muestra misma mutación en gen CEL.

Discusión: Se debe sospechar diabetes monogénica en pacientes inicialmente catalogados como tipo 1 o 2 que presentan una evolución atípica. En el caso presentado la autoinmunidad pancreática negativa y la agregación familiar sugerían posible diabetes monogénica. La diabetes MODY 8 es muy poco frecuente y se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina y diabetes. El uso de pruebas de imagen como la TC de abdomen puede aportar información durante el proceso diagnóstico.

P-015. ADENOMATOSIS Y OTRAS LESIONES HEPÁTICAS: UN POSIBLE RETO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON DIABETES HNF1A-MODY

I. Belmonte Hernaez, S. Hami Gil y M.V. Córzar León

Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: En las 2 últimas décadas varios estudios han descrito una clara relación entre la inactivación bia-